

Rekomendacja nr 5/2018

z dnia 10 stycznia 2018r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Formetic
(chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 30
tabletek; Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki
powlekane, 1000 mg, 60 tabletek; Formetic (chlorowodorek
metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 90 tabletek; Formetic
(chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 30
tabletek; Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki
powlekane, 500 mg, 60 tabletek; Formetic (chlorowodorek
metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 90 tabletek; we
wskazaniu: zespół policystycznych jajników**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 30 tabletek;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 60 tabletek;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 90 tabletek;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 30 tabletek;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 60 tabletek;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 90 tabletek;

we wskazaniu: zespół policystycznych jajników.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona w porównaniu z placebo wykazała wyższą skuteczność metforminy w zakresie punktów końcowych związanych m.in. z brakiem miesiączki oraz uzyskaniem poprawy regularności cykli miesięczkowych. Należy mieć jednak na uwadze, że analiza kliniczna dotyczyła porównania jedynie z placebo, zatem wyników tych nie można odnieść do całej populacji z PCOS. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi leczenie pacjentek z PCOS powinno być zindywidualizowane i zależne od występujących

objawów i chorób towarzyszących. W związku z czym w opinii Agencji we wnioskowanym wskazaniu możliwe jest zastosowanie innych opcji terapeutycznych, co w ramach analiz nie zostało uwzględnione. Ponadto zgodnie z wytycznymi klinicznymi, metformina może być stosowana w skojarzeniu, zaś w ramach analiz wnioskodawca uwzględnił jedynie metforminę w monoterapii..

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów porównując koszty stosowania wnioskowanej technologii refundowanej z metforminą refundowaną z odpłatnością 30% z metforminą pełnopłatną. Wyniki analizy wskazują, że terapia refundowanym lekiem Formetic generuje niższe koszty w przeliczeniu na pacjenta na rok z perspektywy pacjenta i wspólnej oraz większe koszty z perspektywy NFZ, w porównaniu z terapią preparatami zawierającymi metforminę nierefundowaną. Należy jednak podkreślić, że przyjęty w analizie komparator oraz technika analityczna jest niespójna z analizą kliniczną i przyjętymi w niej założeniami wnioskodawcy. W ocenie Agencji porównanie kosztów stosowania metforminy refundowanej i nierefundowanej nie powinno samodzielnie stanowić podstawy do wnioskowania w zakresie skutków ekonomicznych pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Formetic.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Niemniej, podobnie jak w analizie ekonomicznej, zastrzeżenie budzi sposób doboru komparatorów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990078974, cena zbytu netto: [redacted] PLN;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 60 tabletek, EAN: 5909990078981, cena zbytu netto: [redacted] PLN;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 1000 mg, 90 tabletek, EAN: 5909990078998, cena zbytu netto: [redacted] PLN;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990078943, cena zbytu netto: [redacted] PLN;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 60 tabletek, EAN: 5909990078950, cena zbytu netto: [redacted] PLN;
- Formetic (chlorowodorek metforminy), tabletki powlekane, 500 mg, 90 tabletek, EAN: 5909990078967, cena zbytu netto: [redacted] PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, z odpłatnością dla pacjenta 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej: 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina. Wniosek nie zawiera propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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.

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 Bozdog 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. 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 powyżej 25 kg/m². Szacuje się, że około 40–60% kobiet z PCOS ma nadwagę lub otyłość.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w leczeniu PCOS w zależności od występujących objawów i linii leczenia zaleca się: zmianę stylu życia i dietę, stosowanie leki z grupy doustnych leków antykoncepcyjnych, leki indukujące owulację oraz leki antyandrogeniczne.

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, refundowane 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.

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 kломifenu, 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.

Na polskim rynku dostępny jest również lek zawierający cytrynian kломifenu (Clostibegy) wskazywany przez ekspertów klinicznych i wytyczne jako lek obecnie stosowany. Lek ten nie jest refundowany.

W ramach analiz wnioskodawca wskazał jako komparator dla wnioskowanej technologii medycznej placebo. Wybór komparatora można uznać za zasadny jedynie dla części populacji

Należy zaznaczyć, iż zgodnie z opiniami ekspertów istnieje możliwość przejęcia części udziałów w rynku cytrynianu kломifenu przez metforminę w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Ponadto w analizach nie odniesiono się do możliwości stosowania w PCOS leków antyandrogenicznych, które są wskazywane przez wytyczne kliniczne i są 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Metformina działa prawdopodobnie na drodze trzech mechanizmów: zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy; w mięśniach poprzez zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę, wzmożenia obwodowego wychwytu glukozy i jej zużycia, opóźnienia wchłaniania glukozy w jelitach.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek Formetic jest zarejestrowany we wskazaniach:

- Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii.
 - U dorosłych chlorowoderek 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 chlorowoderek 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).

Wnioskowane wskazanie odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu wymienionemu w pozycji trzeciej.

Należy zwrócić uwagę, że celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy klinicznej 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.

Ponadto istotnym faktem jest, że produkty lecznicze zawierające metforminę do kwietnia 2017 r. (data otrzymania rejestracji preparatu Formetic w omawianym wskazaniu) włącznie były refundowane we wskazaniu pozarejestracyjnym: zespół policystycznych jajników. Obecnie metformina refundowana jest we wskazaniu cukrzyca oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy. Zatem część pacjentek z PCOS może stosować wnioskowany lek w ramach leczenia insulinooporności związanej z PCOS.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które

w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do oceny skuteczności metforminy w porównaniu z placebo włączono 7 randomizowanych badań klinicznych: Agarwal 2010, Chou 2003, Eisenhardt 2006, Kelly 2002, Lord 2006, Moghetti 2000, Zahra 2017. Liczba pacjentek w badaniach wynosiła od 16 do 60 osób, zaś okres leczenia wynosił od 3-6 miesięcy

Zgodnie z oceną wg Cochrane Colaboration w 6 badaniach całkowite ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem oceniono jako wysokie, (z wyjątkiem badania Kelly 2002). W pozostałych domenach dla włączonych badań ryzyko wystąpienia błędu oceniono na niskie lub nieznanne ze względu na brak szczegółowych danych w publikacjach możliwych do oceny ryzyka błędu. Natomiast w tylko w jednym badaniu ryzyko popełnienia błędu oceniono na niskie.

Skuteczność

Przeprowadzona metaanaliza badań Eisenhardt 2006 i Chou 2003 wykazała różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie mniejszego prawdopodobieństwa wystąpienia braku miesiączki po 3 miesiącach terapii OR (iloraz szans, *ang. odds ratio*) =0,27; (95%CI: 0,10; 0,76).

Ponadto w pojedynczych badaniach wykazano istotną statystycznie:

- ponad 6 krotnie większą szansę wystąpienia regularnych miesiączek, OR=6,67; (95%CI:1,21; 36,74) po 3 mies. terapii metforminą - Eisenhardt 2006;
- ponad 11-krotnie większą szansę wystąpienia rzadkich miesiączek, OR=11,25; (95%CI: 1,15; 110,47) po 3 mies. terapii metforminą - Chou 2003;
- ponad 18 krotnie wyższej szansy uzyskania poprawy regularności cykli miesięczkowych w podgrupie kobiet z insulinoopornością, OR=18,67 (95%CI: 3,16; 110,29;) - Eisenhardt 2006;
- zmniejszenia rozmiaru prawego jajnika (mm), MD(różnica średnich, *ang. mean difference*) =-1,80 (95%CI: -3,41; -0,19) po 3 mies. leczenia - Zahra 2017
- zmiany parametrów dotyczących androgenizacji (na korzyść metforminy):
 - hirsutyzm (w samoocenie pacjentek), MD= -0,90 (95%CI:-1,52; -0,28) – badanie Kelly 2002 (6 mies.)
 - SHGB (nmol/l), MD= 13,20 (95%CI :2,43; 24,0) – badanie Kelly 2002 (6 mies.)
 - testosteron wolny (pmol/l) MD(95%CI); =-2,60 po 6 mies. – badanie Moghetti 2000
- zmiany parametrów związanych z gospodarką węglowodanową oraz zmiana masy ciała i BMI (na korzyść metforminy):
 - insulinowrażliwość ($\mu\text{mol/kg x min}/\mu\text{U/ml}$), MD (95%CI); = 0,06; po 6 mies. – badanie Moghetti 2000
 - BMI (kg/m^2), MD= -0,75 (95%CI:-1,06; -0,43) po 3 mies. - badanie Agarwal 2010
 - masa ciała (kg), MD=-2,05 (95%CI:-2,9; -1,2) po 3 mies. - badanie Agarwal 2010

Brak różnic istotnych statystycznie we włączonych badaniach odnotowano w zakresie:

- metaanalizy dla punktów końcowych: regularne miesiączki po 3 mies. terapii, rzadkie miesiączki po 3 mies. terapii
- regularności cykli miesięczkowych po 6 mies.,
- częstotliwości występowania cykli miesięczkowych po 6 mies.,
- wystąpienia owulacji po 3 mies.,
- szansy zajścia w ciążę po 3 mies. terapii,
- zmiany parametrów dotyczących androgenizacji w tym hirsutyzmu w skali Ferriman i Gallwey, stężenia SHGB, FAI, stężenia testosteronu całkowitego w większości odnalezionych badań;
- zmiany parametrów związanych z gospodarką węglowodanową (m.in. współczynnik HOMA-IR, współczynnik IGR na czczo (mIU/mg), glukoza na czczo (mmol/l)), insuliny na czczo oraz zmiana masy ciała i BMI w większości badań oraz metaanalizie części z nich.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona jedynie w trzech badaniach: Agarwal 2010, Eisenhardt 2006 oraz Moghetti 2000. W przypadku żadnych z raportowanych zdarzeń niepożądanych nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami. W badaniach raportowano: nudności, zgagę, ból brzucha, ból i zawroty głowy.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono również w ramach otwartej, długoterminowej fazy badania Moghetti 2000. 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 metforminę (40,6%) zgłosiło działania niepożądane, które w 11 przypadkach były łagodne, natomiast w 2 miały charakter ostry lub nieustępujący.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Formetic, działania niepożądane występujące bardzo często to: zaburzenia żołądka i jelit, tj. nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i utrata apetytu. Ponadto w ChPL wskazuje się na ryzyko występowania kwasicy mleczanowej największe w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego.

W ramach przeprowadzonego przeszukiwania dodatkowych źródeł danych odnaleziono następujące informacje dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych::

- w bazie EudraVigilance: zarejestrowano 46 852 przypadków działań niepożądanych (20% - zaburzenia metabolizmu i odżywiania);
- na stronie WHO wskazuje się na: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (32,7%), w tym biegunkę (41,1%); zaburzenia metabolizmu i odżywiania (25,2%), w tym kwasicę mleczanową (42,1%);

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie odnalazł badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie wnioskowanej technologii z placebo, co nie do końca odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej, w której pacjentki z PCOS mogą być leczone innymi substancjami, stanowiącymi alternatywne technologie dla meforminy. Ponadto, jak wskazują wytyczne kliniczne, metformina może być stosowana również w skojarzeniu, zaś analiza kliniczna skupiała się na ocenie tej substancji w monoterapii. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że w badaniach włączonych do analiz klinicznej 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.
- 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). Ponadto, w badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia (ze względu na brak generycznych, bądź specyficznych dla wnioskowanego wskazania skal dotyczących oceny jakości życia).

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące aspekty:

- Badania włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się niską liczbą pacjentów oraz stosunkowo krótkim okresem obserwacji. Ponadto, badania różniły się w charakterystykach wyjściowych populacji 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 insulinowrażliwością bądź nietolerancją glukozy, stąd końcowy efekt dla tych punktów końcowych mógł różnić się pomiędzy badaniami;
- 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 analizie klinicznej 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 zgodna z zaplanowanym leczeniem, ang. intention to treat 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;
- Dane prezentowane w publikacjach uniemożliwiały przeprowadzenie obliczeń statystycznych w ramach analizy klinicznej – 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);
- W analizie klinicznej 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 uzyskano 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;

- 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 że badania włączone do przeglądu były niejednorodne.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 zł.(3 x 44 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono względem innych produktów leczniczych zawierających metforminę przy użyciu analizy minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), pacjenta i wspólnej (pacjent +NFZ). W analizie uwzględniono koszty produktów leczniczych Formetic z poziomem odpłatności 30% oraz koszt innych produktów leczniczych zawierających metforminę (dostępne za 100% odpłatnością).

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

Przy przyjęciu założenia, iż 70% pacjentek z PCOS przyjmuje refundowaną metforminę w związku z występowaniem wskazań współistniejących, stosowanie produktu leczniczego Formetic generuje dodatkowe roczne koszty na jednego pacjenta dla płatnika publicznego w wysokości ██████ PLN. Roczne oszczędności z perspektywy wspólnej pozostają niezmiennione względem scenariusza podstawowego i

wynoszą [] PLN na jednego pacjenta, natomiast roczne oszczędności dla pacjenta wynoszą [] PLN.

Oszacowana cena zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Formetic, dla których koszt inkrementalny interwencji ocenianej względem komparatora jest równy 0,00 PLN z perspektywy wspólnej wynosi:

- Formetic 1000 mg, 30 tabl. - 6,60 PLN
- Formetic 1000 mg, 60 tabl. - 13,83 PLN
- Formetic 1000 mg, 90 tabl. - 19,97 PLN
- Formetic 500 mg, 30 tabl. - 3,77 PLN
- Formetic 500 mg, 60 tabl. - 7,54 PLN
- Formetic 500 mg, 90 tabl. - 9,89 PLN

W jednokierunkowej 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 uwzględniania minimalnej ceny za DDmetforminy.

Z perspektywy NFZ do największego wzrostu wydatków inkrementalnych dochodzi w przypadku uwzględnienia [], a do najmniejszego w przypadku przyjęcia, iż czas leczenia wynosi []. Z perspektywy wspólnej do najwyższego wzrostu wydatków inkrementalnych dochodzi w przypadku przyjęcia, minimalnej ceny za DD metforminy., a do najwyższego spadku w przypadku przyjęcia maksymalnej ceny za DD metforminy.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej wpływa przede wszystkim przyjęcie technologii alternatywnej w postaci nier refundowanej metforminy. Podejście to jest niespójne z przedstawioną analizą kliniczną. Wyniki jedynie analizy minimalizacji kosztów nie powinny stanowić podstawy do wnioskowania w zakresie efektywności kosztowej terapii. Należy także wskazać, że metformina była refundowana we wskazaniu pozarejestrycyjnym PCOS do kwietnia 2017 roku, niemniej jednak 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, medroxyprogesteronum.. Biorąc pod uwagę opisane wcześniej wątpliwości co do wyboru komparatora dla metforminy przez wnioskodawcę (placebo zasadne jedynie w części populacji) 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy klinicznej i wskazują na wyższość wnioskowanej technologii nad placebo w związku z czym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Niemniej jednak mając na uwadze zastrzeżenia co do wyboru komparatora i możliwość stosowania przez pacjentki innych leków w leczeniu PCOS w zależności od występujących objawów, w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, gdyż analiza kliniczna nie zawierała stosownego porównania. Należy jednak mieć na uwadze, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenie PCOS powinno być prowadzone indywidualnie w kontekście występujących objawów i chorób współtowarzyszących, w związku z czym odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń w zakresie art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 2 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, pacjenta i wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie Formetic po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 2 467 i 2 251 osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono koszty produktów leczniczych Formetic z poziomem odpłatności 30% oraz koszt innych produktów leczniczych zawierających metforminę (dostępne za 100% odpłatnością).

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

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

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

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że 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.

Należy także wskazać, że przedstawiony w ramach uzupełnień do analizy wariant dodatkowy w którym założono, że 70% pacjentek z PCOS otrzymuje refundowane preparaty metforminy ze względu na wskazania współistniejące staje się wariantem minimalnym. 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] PLN w I roku refundacji i ok. [redacted] PLN w II roku. Z perspektywy NFZ wydatki nie ulegają zmianie.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Podstawowym ograniczeniem przedłożonej analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie właściwych komparatorów w przypadku wybranych subpopulacji kobiet z PCOS, co zostało omówione wcześniej. Występuje także niespójność pomiędzy analizą wpływu na budżet a analizą kliniczną w kontekście technologii alternatywnych.
- Jak już wcześniej zaznaczono, metformina w obecnie refundowanych wskazaniach jest dostępna dla pacjentów za odpłatnością ryczałtową oraz 30%, 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 modelu wnioskodawcy przyjęto, że długość terapii metforminą trwa 7,5 mies. Założenie to oparto na opinii jednego eksperta klinicznego, który wskazał zakres od [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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W celu wygenerowania oszczędności w wysokości, która pokryłaby wydatki inkrementalne płatnika publicznego związane z refundacją produktów leczniczych Formetic ([REDACTED] PLN w I roku refundacji w wariantcie podstawowym) w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono skutki upowszechnienia wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu w grupie limitowej 83.0, Hormony tarczycy – lewotyroksyna do stosowania doustnego.

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 analizy wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji postępowania klinicznego:

- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne / Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu - PTG/PTMR 2012
- Polskie Towarzystwo Badań nad Otyłością - PTBO 2011
- Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization) - WHO 2016
- American Association of Clinical Endocrinologists / American College Of Endocrinology - AACE/ACE 2015
- Włoskie Towarzystwo Endokrynologiczne (ang. Italian Society of Endocrinology) - ISE 2015
- Australasian CREI (Certificate of Reproductive Endocrinology and Infertility) Consensus Expert Panel on Trial evidence group - ACCEPT 2015
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2013
- Endocrine Society - ES 2013

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

- metforminy w monoterapii lub skojarzeniu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i lekami anty-androgenicznymi – 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 ciążowym 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 wysokooczyszczone 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.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania metforminy w omawianym wskazaniu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę oceniana interwencja nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu w żadnym kraju UE i EFTA. Podstawa przygotowania rekomendacji

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.10.2017r.. Ministra Zdrowia (znak pisma: 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), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: 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 EAN 5909991302108 we wskazaniu: zespół policystycznych jajników na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 5/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Formetic (chlorowodorek metforminy) we wskazaniu: zespół policystycznych jajników

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Formetic (chlorowodorek metforminy) we wskazaniu: zespół policystycznych jajników
2. Analizy weryfikacyjnej nr OT.4330.3.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Formetic (metformina) we wskazaniu: zespół policystycznych jajników”. Data ukończenia: 28 grudnia 2017 r.