



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 5/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku  
w sprawie oceny leku Formetic (chlorowodorek metforminy)  
we wskazaniu: zespół policystycznych jajników

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Formetic (chlorowodorek metforminy):*

- *tabletki powlekane, 500 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990078943,*
- *tabletki powlekane, 500 mg, 60 tabletek, EAN: 5909990078950,*
- *tabletki powlekane, 500 mg, 90 tabletek, EAN: 5909990078967,*
- *tabletki powlekane, 1000 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990078974,*
- *tabletki powlekane, 1000 mg, 60 tabletek, EAN: 5909990078981,*
- *tabletki powlekane, 1000 mg, 90 tabletek, EAN: 5909990078998,*

*we wskazaniu: zespół policystycznych jajników, w ramach istniejącej grupy limitowej 15.0, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30%, przy proponowanej we wniosku cenie zbytu netto.*

### Uzasadnienie

#### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Wniosek dotyczy problemu zdrowotnego o znaczącej randze społecznej. Dane epidemiologiczne wskazują, że zespół wielotorbielowatych jajników (PCOS, ang. Polycystic ovary syndrome) może dotyczyć 5-10%, a wg niektórych źródeł nawet 15% dziewcząt i kobiet w wieku reprodukcyjnym, licząc ten czas praktycznie od okresu pokwitania. Nazwa zespołu jest w jakimś sensie myląca, gdyż jest to choroba ogólnoustrojowa, o uwarunkowaniach wieloczynnikowych, w tym również genetycznych i środowiskowych, w której wielotorbielowatość jajników jest tylko jednym z objawów i kryteriów diagnostycznych. Zgodnie z szeregiem doniesień naukowych i wytycznych potwierdzenie istnienia mnogich torbieli jajników, nie jest nawet niezbędnym elementem dla rozpoznania choroby, a z drugiej strony może być objawem także wielu innych chorób. Wymaga to odpowiedniego postępowania różnicującego. Uważa się, że zaburzenia składające się na pojęcie PCOS dotyczą czterech głównych grup zagadnień: zakłóceń w mechanizmach działania hormonów steroidowych, nieprawidłowego działania układu podwzgórze-przysadka w zakresie*



wydzielania gonadotropin, głównie LH i regulacji tego procesu, mechanizmów działania insuliny oraz insulinooporności, a także nieprawidłowej regulacji energetycznej i zachwianych procesów metabolicznych związanych z tą regulacją, z otyłością jako skutkiem na czele. Choć wydaje się, że jednym z głównych problemów klinicznych w PCOS jest hiperandrogenizm, wymieniany wśród głównych przyczyn braku lub zaburzeń miesiączkowania, powstawania zmian torbielowatych w jajnikach oraz niepłodności dotyczącej od 20 do nawet 75% kobiet z PCOS, to zaburzenia ogólnoustrojowe dotyczą dziesiątek szlaków sygnałowych w zakresie w/w czterech głównych grup zagadnień. Szlaki te wzajemnie się zająbiają powodując, że niezależnie od wzajemnych interakcji różnych czynników, w omawianiu patogenezy objawów PCOS niejednokrotnie mylone są także skutki z przyczynami i odwrotnie. Powoduje to ogromne trudności w postępowaniu różnicującym, przyczynia się do bardzo szerokiego spektrum objawów chorobowych u poszczególnych pacjentek, z trudnymi często także do podjęcia decyzjami terapeutycznymi i oceną ich efektywności. Brak odpowiedniego nadzoru merytorycznego w zakresie algorytmów postępowania klinicznego i diagnostycznego powoduje, że liczby rejestrowanych pacjentek z PCOS dramatycznie de facto odbiegają od przewidywań epidemiologicznych. Może to rzutować także na efektywność innych świadczeń zdrowotnych, np. w zakresie technik wspomaganego rozrodu.

Wspomniane szlaki sygnałowe mogą tworzyć z punktu widzenia metabolicznego mechanizm zamkniętego koła. Niezależnie od rozpoznania lub braku insulinooporności, a także innych parametrów wskazujących na zaburzenia gospodarki węglowodanowej lub tłuszczowej, w badaniach naukowych różnej jakości – od mocnych po słabe – potwierdzono, że podawanie preparatów metforminy w przypadkach PCOS jest uzasadnione. W praktyce klinicznej niejednokrotnie obserwuje się również normalizację cyklu owulacyjnego w przypadkach podjęcia takiego leczenia. Lekarzy nadzorujących tego typu terapię nie zwalnia to oczywiście z obowiązku jej nadzorowania pod kątem ewentualnych działań niepożądanych, które zwykle nie są poważne i mają charakter przejściowy, a także z wyłączeniem z takiej terapii pacjentek, u których istnieją do tego wyraźne przeciwwskazania określone w charakterystykach produktów leczniczych oraz dostępnych wytycznych.

#### Dowody naukowe

W dostępnych różnej jakości doniesieniach naukowych oraz w zidentyfikowanych wytycznych i rekomendacjach podkreśla się znaczenie stosowania metforminy w I lub II linii leczenia PCOS, głównie w przypadkach potwierdzonej insulinooporności, a także w terapiach skojarzonych, przede wszystkim z cytrynianem kłomifenu. Niezależnie od tego należy uwypuklić znaczenie odpowiedniego postępowania różnicującego mającego na celu rzeczywiste rozpoznanie PCOS u kobiet spełniających przyjęte w tym zakresie

kryteria kliniczne i diagnostyczne. Każda terapia powinna być również skojarzona z poradnictwem dotyczącym trybu i stylu życia pacjentek z tą chorobą.

#### Problem ekonomiczny

Ceny zbytu netto preparatów metforminy nie są wysokie i z jednej strony nie przewiduje się znaczących wydatków płatnika publicznego związanych z ich refundacją oraz stosowaniem we wskazanym wskazaniu, a z drugiej strony może to tłumaczyć brak decyzji refundacyjnych w większości państw UE, wobec małych obciążeń finansowych dla pacjentek. Z drugiej strony umieszczenie preparatów metforminy na liście refundacyjnej we wskazanym wskazaniu PCOS może stanowić o dodatkowym zwróceniu uwagi na ten problem kliniczny.

#### Główne argumenty decyzji

Wniosek rozpatrywany przez Radę Przejrzystości dotyczy problemu zdrowotnego o istotnym znaczeniu społecznym jakim jest PCOS i powikłań tej choroby, z których jednym z najistotniejszych jest niepłodność kobiet w wieku prokreacyjnym. Stosowanie metforminy jest jedną z opcji terapeutycznych uwzględnianych w dostępnych wytycznych i rekomendacjach. Refundacja z odpłatnością 30% przez pacjentki nie powinna stanowić znaczącego obciążenia dla płatnika publicznego.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4330.3.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Formetic (metformina) we wskazaniu: zespół policystycznych jajników”. Data ukończenia: 28 grudnia 2017 r.