

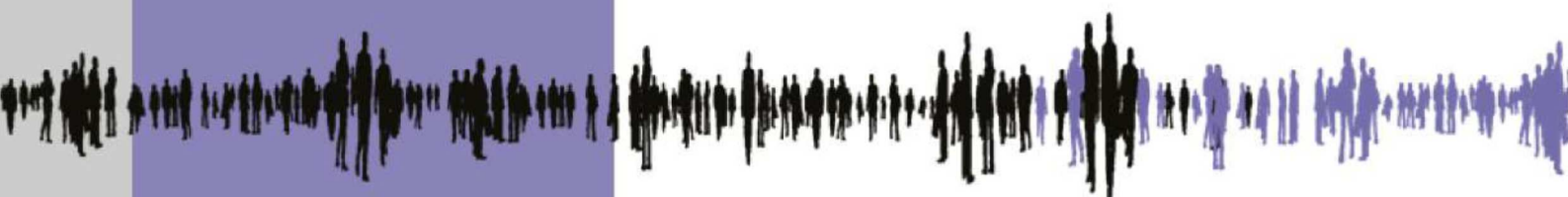
*Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do minimalnych wymagań
raportu HTA dla produktu leczniczego
Formetic® w odpowiedzi na pismo
znak OT.4330.3.2017.AKJ.3 z dnia
20.11.2017 r.*

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



Uwagi zawarte w piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji znak OT.4330.3.2017.AKJ.3 z dnia 20.11.2017 r. i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Analiza Kliniczna

Uwaga 1

I. w ramach analizy klinicznej:

1. 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).

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).

INAR:

W ramach przeszukania literatury polskiej, jak i zagranicznej, nie odnaleziono danych opisujących wskaźnik zapadalności na zespół policystycznych jajników wśród kobiet. Również dostępne dane z zakresu chorobowości były ograniczone. Tabelę z szerszym opisem dodatkowych danych z zakresu chorobowości PCOS przedstawiono w ramach analizy BIA omawianego raportu HTA (przedstawiono również poniżej), natomiast w ramach APD przedstawiono informację najistotniejszą z punktu widzenia opracowania klinicznego – to jest informację o odsetku kobiet cierpiących z powodu PCOS w Polsce.

Tabela 1. Dane epidemiologiczne: częstość występowania PCOS – zestawienie

Publikacja	Populacja	Obszar
Azziz 2016	5-8% kobiet w wieku rozrodczym (zgodnie z kryteriami NIH 1990) 5,5-19,9% (zgodnie z kryteriami rotterdamskimi 2003)	USA, Europa, Azja i Australia
Cirik 2014	7% kobiet	-
Ding 2016	2% kobiet	UK (retrospektywne badanie kohortowe, 2004-2014)
Jakiel 2006	4-12% kobiet	Polska
Radwan 2012	5% kobiet	Polska

Źródło:

[Redacted source information]

Uwaga 2

2. 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).

Wyjaśnienie: W AKL nie uwzględniono jako komparatora technologii stanowiących obecną praktykę kliniczną w PCOS:

- diety i aktywności fizycznej (np. Fux Otta 2010),
- doustnej antykoncepcji hormonalnej np.: etynyloestradiol w połączeniu z cyproteronem (badania, w których metforminę stosowano w monoterapii: np.: Wu 2008, Harborne 2003 oraz badania, w których metforminę stosowano w skojarzeniu z doustną antykoncepcją hormonalną np.: Cibula 2004 — ze względu na fakt, iż metformina może być stosowana w leczeniu skojarzonym z leczeniem hormonalnym);
- leków stosowanych w leczeniu niepłodności w przypadku braku owulacji, np. kłomifen (np. badanie Johnson 2010).

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.

INAR:

Wybór komparatora do analiz HTA został szczegółowo i wyczerpująco przedstawiony w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego.

Celem raportu było przedstawienie skuteczności i bezpieczeństwa metforminy stosowanej w monoterapii.

Analitycy INAR podtrzymują wersję wyboru komparatora zawartą w złożonej wersji raportu. Żadna z opcji wymienionych przez Analityków Agencji nie może stanowić komparatora dla metforminy w ramach analizy klinicznej.

1) Dieta i aktywność fizyczna:

Założeniem AKL było przedstawienie efektywności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa metforminy stosowanej w PCOS. Jak przedstawiono w APD, zmiana stylu życia oraz dieta są jednym z podstawowych zaleceń u kobiet z tym schorzeniem, jednakże dane literaturowe wskazują, że poziom stosowania się do tych zaleceń (ang. compliance) jest bardzo niski i w związku z tym, nie można przyjąć, że stanowi wiarygodną i skuteczną formę pomocy pacjentkom z PCOS.

Warto podkreślić, że w ramach raportu HTA poszukiwano danych pozwalających dokonać oceny interwencji wnioskowanej w kontekście zweryfikowanej formy pomocy farmakologicznej dla kobiet z tym schorzeniem, również w sytuacji, gdy pierwsza próba pomocy (zmiana stylu życia) nie jest skuteczna, lub z jakichś przyczyn nie może zostać wdrożona. Warto jednocześnie zaznaczyć, że nie wszystkie kobiety z PCOS mają problem z nadwagą bądź otyłością. W tej grupie kobiet zalecenia dotyczące zmiany stylu życia mającego na celu utratę masy ciała

wydają się bezzasadne. Natomiast celem Wnioskodawcy było staranie się o refundację leku w całej populacji kobiet z PCOS, stąd ocena technologii w populacji kobiet ograniczonej do kobiet z nadwagą/otyłością nie była rozważana.

2) Doustna antykoncepcja hormonalna:

W raporcie HTA nie uznano tej technologii za adekwatny komparator dla leczenia metforminą, z uwagi na odmienne cele terapeutyczne (leczenie metforminą – lekiem który nominalnie można określić jako przeciwcukrzycowy – w pierwszej kolejności ma pomóc wyrównać równowagę glikemiczną pacjentki, a przez to wpłynąć na poprawę homeostazy całego organizmu, natomiast antykoncepcja bezpośrednio oddziałuje na układ hormonalny i rozrodczy kobiety). Zatem zarówno mechanizm działania, jaki i docelowa grupa objawów leczona przez poszczególne interwencje są odmienne i nieporównywalne w analizowanym wskazaniu. Wnioskowanie na podstawie porównywania tak odmiennych terapii związane byłoby z ryzykiem błędu.

Kolejnym argumentem wykluczającym doustną antykoncepcję hormonalną jest fakt, iż ta interwencja jest wykluczona do stosowania w grupie kobiet planujących zajście w ciążę (a warto zaznaczyć, że objawy PCOS pojawiają się u kobiet młodych, w wieku prokreacyjnym).

Pod tym względem jedynie metformina jest lekiem, który można zastosować bez ograniczeń w całej populacji kobiet z PCOS, a porównywanie jej z antykoncepcją wydaje się bezzasadne.

3) Klomifen:

Podobnie, jak w przypadku doustnej antykoncepcji hormonalnej, porównywanie metforminy z klomifenem w ramach raportu HTA jest wg Analityków INAR nieuzasadnione.

Stosowanie klomifenu i metforminy (w skojarzeniu bądź nie) w analizowanym wskazaniu wynika z odmiennych, niekoniecznie uzupełniających się celów terapeutycznych. Klomifen jest lekiem stymulującym owulację, stosowanym w leczeniu niepłodności. Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym. Zalecenie stosowania jednej i drugiej technologii przez lekarza klinicystę będzie wynikało z zupełnie różnych potrzeb pacjentek (jeśli celem terapii będzie potrzeba wywołania owulacji, z pewnością lekiem z wyboru nie będzie metformina, a klomifen; podobnie w przypadku zaburzeń glikemicznych – można założyć, że u pacjentki, u której takie zaburzenia wystąpią, klinicysta podejmie decyzję o zastosowaniu metforminy, a nie klomifenu). PCOS jest wskazaniem tak złożonym, że w obrębie jednej diagnozy u danej pacjentki istnieje może konieczność zastosowania różnych interwencji, w celu leczenia zupełnie różnych, niezwiązanych ze sobą objawów.

Uwaga 3

3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: 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.

Dodatkowo nie uwzględniono pacjentek z PCOS leczonych metforminą przed zabiegiem IVI i ICSV.

INAR:

Diagnoza zespołu policystycznych jajników opiera się m.in. na obserwacji zaburzeń cykli miesięczkowych, zatem zrozumiałe jest, że populację docelową muszą stanowić kobiety miesiączkujące – dojrzałe pod względem rozrodczym. W raporcie oceniano więc 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 lat¹.

Zatem populacja pacjentek w badaniach włączonych do analizy klinicznej (także badania Chou 2003, gdzie oceniano pacjentki od 16 roku życia) w pełni odpowiadała populacji docelowej, która mogłaby odnosić korzyści ze stosowania leku Formetic.

Populację określono jako populację osób dorosłych, gdyż nie można w tym wypadku mówić o populacji pediatrycznej – produkt leczniczy Formetic we wskazaniu zespołu policystycznych jajników nie jest stosowany u dzieci.

Nie uwzględniono pacjentek leczonych metforminą przed zabiegami IVI oraz ICSV, ponieważ przygotowanie do tych zabiegów obejmuje wdrożenie szeregu dodatkowych, silnie stymulujących terapii hormonalnych, które wpływają na układ rozrodczy i cały organizm kobiety, zatem wnioskowanie o skuteczności metforminy w leczeniu PCOS byłoby w takiej populacji mało wiarygodne. Jednocześnie, analitycy INAR pragną podkreślić, że celem raportu była ocena metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników, a nie ocena wpływu tego leku na skuteczność zapłodnienia in vitro.

¹ J. Holzer, Demografia, PWE, Warszawa 2006.

Uwaga 4

4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: 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 jednak jest podzielona na dwie dawki po 750 mg, nie jak w ChPL na 3 dawki, jednakże należy zaznaczyć, że możliwe jest stosowanie wnioskowanego leku również w dwóch dawkach po 750 mg).

INAR:

Badanie Fux Otta 2010 zostało wykluczone z przeglądu systematycznego nie ze względu na niewłaściwe dawkowanie, ale ze względu na stosowaną interwencję – w badaniu tym oceniano wpływ metforminy stosowanej równocześnie z dietą i zmianą stylu życia, natomiast celem raportu była ocena skuteczności metforminy stosowanej w monoterapii, bez dodatkowych modyfikacji, które (jak opisano wcześniej) stanowią trudny, a w wielu przypadkach wręcz niemożliwy do osiągnięcia w warunkach rzeczywistych cel terapeutyczny.

Zatem wykluczenie tego badania pozostaje zgodne z przyjętymi kryteriami i założeniami raportu HTA.

Uwaga 5

5. 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).

Wyjaśnienie: Pominięto wynik dotyczący nasilenia hirsutyzmu wg. skali Ferrimana i Gallweya w badaniu Kelly 2002.

INAR:

Pominięcie wyniku dotyczącego nasilenia hirsutyzmu wg. skali Ferrimana-Gallweya w Analizie Klinicznej wynikało z błędu edycyjnego (wynik został przedstawiony, jednak został nieprawidłowo opisany). Poniżej przedstawiono poprawną wersję tabeli, która powinna zastąpić tabelę ze str. 29-34 AKL (uzupełnienie podkreślono kolorem niebieskim).

Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania metformina (MET) vs placebo (PLB) w populacji pacjentek z zespołem policystycznych jajników

Punkt końcowy	Badanie	Inter w.	N	Okres obserw.	Wartość baseline średnia (SD lub SE ⁺)	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE ⁺)	Zmiana względem baseline, średnia (SE)	MD (95% CI)*	Wynik metaanalizy, WMD (95% CI)*	Ocena heterogeniczności	Wartość p*
Masa ciała [kg]	Lord 2006	MET	16		92,4 (16,5)	94,7 (27,1)	2,30 (5,91)	5,20 (-8,90; 19,30)	nd	nd	0,47
		PLB	15	3 m-ce	97,8 (16,2)	94,9 (15,5)	-2,90 (4,10)				
	Agarwal 2010	MET	25		nd	nd	nd	-2,05 (-2,9; -1,2) [^]	nd	nd	<0,001 [^]
		PLB	25		nd	nd	nd				
Masa ciała [kg]	Kelly 2002	MET	10	6 m-cy	94,3 (9,1) ⁺	91,5 (7,6) ⁺	-2,80 (8,45)	-2,50 (-27,4; 22,4)	nd	nd	0,84
		PLB	10		94,3 (9,1) ⁺	94,0 (9,8) ⁺	-0,30 (9,47)				
	Chou 2003	MET	14		35,6 (4,9)	34,9 (5,0)	-0,70 (1,32)	-0,50 (-4,49; 3,49)			
		PLB	16		37,4 (6,0)	37,2 (6,4)	-0,20 (1,55)				
BMI [kg/m ²]	Lord 2006	MET	16		33,7 (6,7)	34,6 (9,1)	0,90 (2,04)	2,00 (-3,36; 7,36)			0,91
		PLB	15	3 m-ce	36,4 (7,5)	35,3 (6,5)	-1,10 (1,82)				
	Zahra 2017	MET	20		26,7 (6,5)	25,3 (5,7)	-1,40 (1,37)	-1,50 (-6,56; 3,56)			
		PLB	20		29,6 (9,9)	29,7 (9,7)	0,10 (2,19)				
Agarwal 2010	MET	25		nd	nd	nd	-0,75 (-1,06; -0,43)	nd	nd	<0,001 [^]	
	PLB	25		nd	nd	nd					
Moghetti 2000	MET	11	6 m-cy	27,1 (1,5) ⁺	26,0 (1,4) ⁺	-1,10 (1,45)	-0,40 (-3,97; 3,17)				0,83
	PLB	12		32,6 (1,1) ⁺	31,9 (1,1) ⁺	-0,70 (1,10)					
		MET	11	6 m-cy	0,14 (0,02) ⁺	0,20 (0,02) ⁺	0,06 (0,02)	0,06	nd	nd	0,07



Insulino-wrażliwość [μmol/kg x min/μU/ml]	PLB	12	0,15 (0,02) ⁺	0,15 (0,03) ⁺	0,00 (0,03)	(-0,005; 0,125)		
Glikemia w teście OGTT [mmol/l]	MET	11	6,3 (0,6) ⁺	5,6 (0,5) ⁺	-0,70 (0,56)	-0,70	nd	0,31
	PLB	12	6,1 (0,4) ⁺	6,1 (0,4) ⁺	0,00 (0,40)	(-2,04; 0,64)	nd	
Insulinemia w teście OGTT [μU/ml]	MET	11	109 (28) ⁺	84 (27) ⁺	-25,00 (27,51)	-21,00	nd	0,57
	PLB	12	99 (19) ⁺	95 (28) ⁺	-4,00 (24,76)	(-93,55; 51,55)	nd	
Chou 2003	MET	14	40,3 (29,2-50,6)**	39,7 (29,7-49,1)**	nd	nd	nd	0,23 [^]
	PLB	16	33,4 (22,0-57,2)**	32,0 (25,0-36,4)**	nd	nd	nd	
Insulina na czczo [μU/ml lub mIU/l [§]]	MET	16	21,6 (15,5)	17,3 (8,9)	-4,30 (3,37)	-0,90 (-8,2; 6,4)	nd	0,26
	PLB	15	18,8 (6,0)	15,4 (6,3)	-3,40 (1,59)			
Zahra 2017	MET	20	17,2 (9,2)	14,1 (9,3)	-3,10 (2,07)	-3,10 (-8,2; 1,99)	Inverse variance fixed effects model WMD=-2,38(-6,56; 1,80)	
	PLB	20	18,6 (7,5)	18,6 (6,4)	0,00 (1,57)			
Agarwal 2010	MET	25	nd	nd	nd	-0,08 (-4,75; 4,58) [^]	nd	0,97 [^]
	PLB	25	nd	nd	nd			
Moghetti 2000	MET	11	15,2 (4,6) ⁺	10,2 (2,2) ⁺	-5,00 (3,98)	-6,20	nd	0,27
	PLB	12	20,1 (4,0) ⁺	21,3 (3,9) ⁺	1,20 (3,95)	(-17,2; 4,8)	nd	
Chou 2003	MET	14	5,66 (1,21) [#]	5,02 (0,68) [#]	-0,64 (0,28)	-0,29 (-0,94; 0,36)	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,15(-0,35; 0,04)	0,13
	PLB	16	5,43 (0,79) [#]	5,08 (0,61) [#]	-0,35 (0,18)			
Lord 2006	MET	16	5,06 (0,55)	5,03 (0,53)	-0,03 (0,14)			



	PLB	15	5,17 (0,42)	5,05 (0,48)	-0,12 (0,12)	0,09 (-0,26; 0,44)	I ² (inconsistency)) =19,35%
Zahra 2017	MET	20	5,57 (0,53)	5,60 (0,29)	0,03 (0,10)	-0,25 (-0,51; 0,01)	
	PLB	20	5,59 (0,41)	5,87 (0,34)	0,28 (0,08)		
Agarwal 2010	MET	25	nd	nd	nd	-0,13 (-0,46; 0,21) [^]	nd
	PLB	25	nd	nd	nd		0,43 [^]
Moggetti 2000	MET	11	4,7 (0,1) ⁺	4,4 (0,1) ⁺	-0,3 (0,1)	-0,20	nd
	PLB	12	5,0 (0,1) ⁺	4,9 (0,1) ⁺	-0,1 (0,1)	(-0,48; 0,08)	0,16
Współczynnik IGR na czczo [mIU/mg]	MET	14	41 (27-62) ^{**}	44 (34-54) ^{**}	nd	nd	nd
	PLB	16	35 (24-56) ^{**}	33 (28-44) ^{**}	nd	nd	0,16 [^]
Lord 2006	MET	16	4,91 (3,72)	3,86 (1,92)	-1,05 (0,81)	-0,14 (-1,87; 1,59)	Cochran Q=0,48(df=1) p=0,487
	PLB	15	4,35 (1,51)	3,44 (1,29)	-0,91 (0,36)		Inverse variance fixed effects model WMD=-0,64(-1,66; 0,38)
Współczynnik HOMA-IR	MET	20	4,2 (2,3)	3,5 (2,3)	-0,70 (0,51)	-0,90 (-2,17; 0,37)	I ² (inconsistency)) =0,00%
	PLB	20	4,6 (1,8)	4,8 (1,7)	0,20 (0,39)		
Agarwal 2010	MET	25	nd	nd	nd	-0,46 (-2,21; 1,30) [^]	nd
	PLB	25	nd	nd	nd		0,58 [^]
Chou 2003	MET	14	58,0 (20,0)	46,0 (19,4)	-12,00 (5,27)	-7,80 (-25,4; 9,8)	Cochran Q=2,74(df=1) p=0,098
	PLB	16	69,1 (31,8)	64,9 (25,0)	-4,20 (7,25)		Inverse variance fixed effects model WMD=3,92(-6,86; 14,70)
Testosteron całkowity [ng/dl]	MET	16	75 (22)	72 (18)	-3,00 (5,07)	11,00 (-2,7; 24,7)	I ² (inconsistency)) =63,53%
	PLB	15	79 (19)	65 (18)	-14,00 (4,78)		
	MET	25	nd	nd	nd	nd	nd
	PLB	25	nd	nd	nd	nd	0,31 [^]



Agarwal 2010	PLB	25							-0,81 (-2,48; 0,86)^			
	MET	10	92 (9)^###	92 (9)^###	0 (9)				-6,00	nd	nd	0,69
Kelly 2002	PLB	10	92 (9)^###	98 (14)^###	6 (12,29)				(-35,85; 23,85)	nd	nd	0,69
	MET	11	11,6 (1,8)^+	8,7 (1,5)^+	-2,90 (1,67)				-2,60	nd	nd	0,26
Testosteron wolny [pmol/l]	PLB	12	10,7 (1,4)^+	10,4 (1,7)^+	-0,30 (1,57)				(-7,1; 1,9)	nd	nd	0,26
	MET	25	nd	nd	nd				-1,26 (-3,34; 0,82)^	nd	nd	0,22^
Agarwal 2010	PLB	25	nd	nd	nd					nd	nd	0,22^
	MET	10	15,5 (1,4)^+	10,6 (1,7)^+	-4,9 (1,57)				-4,1	nd	nd	0,09
FAI (Free Androgen Index)	PLB	10	15,5 (1,4)^+	14,7 (2,1)^+	-0,8 (1,85)				(-8,86; 0,66)	nd	nd	0,09
	MET	16	11,07 (5,26)	10,36 (4,75)	-0,71 (1,26)				0,91	nd	nd	0,54
Lord 2006	PLB	15	9,56 (3,21)	7,94 (2,73)	-1,62 (0,77)				(-1,98; 3,8)	nd	nd	0,54
	MET	25	nd	nd	nd				-3,31 (-17,25; 10,63)^	nd	nd	0,62^
Agarwal 2010	PLB	25	nd	nd	nd					nd	nd	0,62^
	MET	14	26,1 (17,3- 36,7)**	23,4 (16,4- 30,8)**						nd	nd	0,92^
Chou 2003	PLB	16	27,8 (20,0- 40,6)**	21,5 (16,3- 27,2)**					nd	nd	nd	0,92^
	MET	10	20,5 (1,2)^+	37 (5,8)^+	16,50 (5,30)				13,20 (2,43; 24,0)	nd	nd	0,02
Kelly 2002	PLB	10	20,5 (1,2)^+	23,8 (1,6)^+	3,30 (1,44)					nd	nd	0,02
	MET	16	36,74 (44,3)	27,41 (9,98)	-9,33 (10,06)				-9,02 (-29,2; 11,21)	nd	nd	0,38
Lord 2006	PLB	15	30,58 (8,41)	30,27 (9,35)	-0,31 (2,30)					nd	nd	0,38
	MET	11	35,6 (8,2)^+	44,6 (10,6)^+	9,00 (9,63)					nd	nd	0,47

Moghetti 2000		PLB	12	33,5 (5,7) ⁺	34,4 (5,7) ⁺	0,90 (5,70)	8,10 (-13,8; 30,0)		
Hirustyzm (wynik F-G)	MET	10		17,7 (1,4) ⁺	15,8 (1,4) ⁺	-1,9 (1,4)	-1,70	nd	0,375
	PLB	10		17,7 (1,4) ⁺	17,5 (1,2) ⁺	-0,20 (1,31)	-5,46; 2,06	nd	
Hirustyzm (samocena pacjentek)	MET	10		3	2,4 (0,1) ⁺	-0,60 (0,10)	-0,90	nd	<0,01
	PLB	10		3	3,3 (0,3) ⁺	0,30 (0,30)	(-1,52; -0,28)	nd	
Częstotliwość cykli (cykle/miesiąc)	MET	10		0,30 (0,08) ⁺	0,53 (0,12) ⁺	0,23 (0,11)	0,18	nd	0,17
	PLB	10		0,30 (0,08) ⁺	0,35 (0,08) ⁺	0,05 (0,08)	(-0,08; 0,44)	nd	
Rozmiar lewego jajnika [mm]	MET	20		9,8 (3,8)	8,6 (2,1)	-1,20 (0,74)	-1,30	nd	0,16
	PLB	20		10,5 (2,5)	10,6 (2,6)	0,10 (0,57)	(-3,13; 0,53)	nd	
Rozmiar prawego jajnika [mm]	MET	20	3 m-ce	10,6 (2,9)	9,1 (1,5)	-1,50 (0,56)	-1,80	nd	0,03
	PLB	20		10,8 (2,9)	11,1 (2,4)	0,30 (0,60)	(-3,41; -0,19)	nd	
Częstotliwość cykli (cykle/miesiąc)	MET	10		0,30 (0,08) ⁺	0,53 (0,12) ⁺	0,23 (0,11)	0,18	nd	0,17
	PLB	10	6 m-cy	0,30 (0,08) ⁺	0,35 (0,08) ⁺	0,05 (0,08)	(-0,08; 0,44)	nd	

* - oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** - mediana i zakres międzykwartylowy; ^ - wartość na podstawie publikacji źródłowej; + - wartość SE; # - wyniki w publikacji źródłowej zaprezentowano w jednostce mg/dl; w celu ujednoczenia jednostek stężenia glukozy we krwi zastosowano przelicznik 1 mmol/L = 18 mg/dL; ## - wyniki dla cholesterolu przekonwertowano do wartości mg/dl do wartości mmol/l stosując konwerter jednostek online [<http://www.onlineconversion.com/cholesterol.htm>] natomiast dla testosteronu przekonwertowano z jednostek mmol/l do jednostek ng/dl stosując konwerter online [<https://www.nebido.com/en/hcp/research/testosterone-tools/conversion-tool.php>]; & - jednostki stężenia insuliny we krwi: µU/ml oraz mIU/l to jednostki równoważne).

Wynik zmiany nasilenia hirustyzmu w skali F-G obliczony przez Analityków INAR nie wykazał statystycznych różnic na korzyść metforminy. Natomiast obliczenia własne autorów publikacji wykazały przewagę metforminy nad placebo na poziomie istotności statystycznej p=0,02.



Uwaga 6

6. 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).

Wyjaśnienie: Analitycy Agencji na stronach FDA i URPL zidentyfikowali doniesienia dotyczące stosowania leków zawierających metforminę u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

INAR:

Ponowne przeszukanie stron FDA i URPL w istocie ujawniło dodatkowe informacje z zakresu oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

FDA:

<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm493244.htm>

Na stronie zamieszczono informację dotyczącą stosowania metforminy u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek. Stosowanie metforminy u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek może prowadzić do podwyższonego ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Należy monitorować parametry nerkowe pacjentów przed i w trakcie terapii metforminą.

URPL:

<http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-16022016-r-w-sprawie-przepl%C4%85du-danych-dla-lek%C3%B3w-zawieraj%C4%85cych-metformin%C4%99>

Na stronie URPL również odnaleziono informację o konieczności zastosowania szczególnych środków ostrożności podczas terapii metforminą u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek (w zależności od stopnia upośledzenia, stosowanie metforminy może zostać całkowicie wykluczone).

Metformina może powodować rzadkie, ale poważne powikłania, m.in. w postaci kwasicy mleczanowej (dotyczy to sytuacji w której kwas mlekowy gromadzi się we krwi szybciej, niż może być eliminowany). Pacjenci ze znacznie upośledzoną czynnością nerek, przyjmujący metforminę, są bardziej narażeni na wystąpienie kwasicy mleczanowej, ponieważ ich nerki nie są w stanie usunąć nadmiernych ilości kwasu mlekowego.

Analiza Ekonomiczna

Uwaga 1

II. w ramach analizy ekonomicznej:

1. 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).

Wyjaśnienie: 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.

INAR:

Zgodnie z §5 ust. 4 Rozporządzenia MZ (Dz.U. z 2012 r., poz. 388) **w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych (ta sama substancja: metformina)** nie jest konieczne przedstawienie oszacowań o których mowa w §5 ust.2 pkt. 2-4. Odstąpiono tym samym od prezentowania zestawienia wyników zdrowotnych – ta sama substancja czynna, stąd identyczne wyniki dla wnioskowanego leku jak i odpowiedników.

Na podstawie danych epidemiologicznych zamieszczonych w APD² insulinooporność oraz hiperinsulinemia występuje u **70% chorych** z PCOS, zaburzenia tolerancji glukozy występują u około **30% otyłych** i około **10%** szczupłych kobiet, a cukrzyca typu 2 odpowiednio u **7,5% i 1,5%**, ponadto, u około 40% chorych można rozpoznać zespół metaboliczny.

Zgodnie z sugestią AOTMiT (informacje zamieszczone w rozpatrywanym piśmie MZ: OT.4330.3.2017.AKJ.3) oraz w oparciu o wskazane wyżej informacje **u minimum 70% kobiet z PCOS można zastosować refundowaną metforminę** (np. ze względu na refundacje w *zespole insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy i/lub nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi*), stąd w ramach analizy CMA przedstawiono porównanie z **refundowanymi technologiami opcjonalnymi** (produkty zawierające metforminę).

Uwaga 2

2. Analiza podstawowa zawiera dokument elektroniczny, który nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji i szacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust.6 (...) (**§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Przekazany model nie jest w pełni zgodny z wartościami przedstawionymi w papierowej wersji analizy. Zidentyfikowano niespójności m.in. w zakresie wyników analizy wrażliwości.

INAR:

Prawidłowe wyniki analizy CMA znajdują się w dostarczonym arkuszu kalkulacyjnym MS Excel stanowiącym integralną część raportu (prawdopodobnie nastąpiło błędne przeklejenie wartości do pliku tekstowego MS Word).

Uwaga 3

III. w ramach analizy wpływu na budżet:

1. 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).

Wyjaśnienie: W BIA nie oszacowano wydatków NFZ ponoszonych obecnie na leczenie pacjentek z PCOS. Należy uwzględnić, iż część pacjentek, u których PCOS współwystępuje z insulinopornością może przyjmować obecnie metforminę w ramach refundacji we wskazaniu: zespoły insulinoporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.

INAR:

W oparciu o wyniki BIA oraz dane NFZ przedstawione w opracowaniu AOTMiT: „Metforminum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych” Nr: BOR.434.2.2017 z dnia 8 sierpnia 2017 roku w latach 2014-2016 kwota refundacji oscylowała w zakresie 72 – 159 tysięcy złotych w skali roku, stąd aktualnie wydatki płatnika na rozważaną populację chorych powinny oscylować w zakresie **51 – 111 tysięcy złotych** (70% dotychczasowej kwoty refundacji przy wskazaniu *off-label* dla PCOS).

Rzeczywiście zgodnie z danymi epidemiologicznymi oraz powyższymi informacjami AOTMiT u większości pacjentek z PCOS można zastosować refundowaną metforminę ze względu na choroby współwystępujące (np. w zespole *insulinoporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy* i/lub *nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)*, *gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi*). Niemniej jednak autorzy analizy BIA przedstawili **maksymalne możliwe koszty** związane z przywróceniem refundacji w rozważanej populacji PCOS.

W przypadku korekty uwzględniającej refundowane wskazania dla metformin potencjalne wydatki inkrementalne płatnika publicznego powinny zostać znacząco ograniczone (**minimum o 70%** w stosunku do oszacowań raportu BIA).

Uwaga 4

2. 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).

Wyjaśnienie: 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.

INAR:

Prawidłowe wyniki analizy BIA znajdują się w dostarczonym arkuszu kalkulacyjnym MS Excel stanowiącym integralną część raportu (zgłoszone uwagi AOTMiT wskazują na błędne przeklejenie wartości do pliku tekstowego MS Word).

Uwaga o błędzie w formule określającej zużycie zasobów zasadna, lecz nie wpływa na wnioskowanie z analizy BIA.

Uwaga 5

Ponadto, ze względu na dostępność na rynku preparatów zawierających metforminę, które nie są objęte Obwieszczeniem MZ, zasadnym byłoby wykorzystanie danych sprzedażowych IMS Health Polska w celu przeprowadzenia oszacowań dotyczących struktury rynku i założeń odnośnie przejęcia rynku w analizie wpływu na budżet.

INAR:

Uwaga niezasadna, gdyż aktualnie **u minimum 70% pacjentek z PCOS** stosowane są refundowane preparaty zawierające metforminę, zatem dane NFZ są wystarczające.

Ponadto wskazywanie przez agencję publiczną konkretnej firmy (IMS Health Polska) zbierającej dane sprzedażowe jest niespotykane w dotychczasowej praktyce jednostek publicznych.

Pomimo tego, iż dane IMS Health Polska stanowią mogą źródło danych do przeprowadzenia oszacowań dotyczących struktury rynku, nie są to dane powszechnie dostępne, a ich nabycie stanowi wysoce kosztowną pozycję, stąd też analiza wpływu na budżet została opracowana przy wykorzystaniu najbardziej wiarygodnych, dostępnych publicznie źródeł danych.

Uwaga 6

Jednocześnie należy wskazać na niezgodności analiz z wytycznymi HTA z 2016 r., w szczególności na brak spójności analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w zakresie wyboru komparatora oraz brak informacji o konflikcie interesów ekspertów, których opinie wykorzystano w analizach.

INAR:

Uwaga niezasadna, gdyż jak wykazano w ramach analizy problemu decyzyjnego oraz CMA aktualną praktyką jest stosowanie metforminy (refundowanej w przypadku współwystępowania dodatkowych jednostek chorobowych), stąd bezcelowym było przedstawianie w ramach analizy klinicznej tylko danych o biorównoważności poszczególnych leków zawierających metforminę.

Załącznik 1.

Wyniki analiz minimalizacji kosztów oraz wpływu na budżet uwzględniające refundację metformin w populacji docelowej ze względu na wskazania współwystępujące (wariant dodatkowy)

W ramach uzupełnień raportu HTA w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel stanowiącym integralną część raportu dodano wariant uwzględniający refundację metformin w populacji docelowej ze względu na wskazania współwystępujące. W powyższym scenariuszu wprowadzono parametr: **odsetek pacjentek ze współwystępującymi jednostkami chorobowymi umożliwiającymi zakup refundowanych metformin**, którego wartość domyślna wynosi 70% (istnieje także możliwość przyjęcia wielkości zdefiniowanej przez użytkownika). Opierając się na powyższej wartości wyznaczony zostaje średni koszt 1 mg metformin, ważony odsetkiem pacjentek leczonych refundowanymi bądź nier refundowanymi produktami. Koszt ten zostaje w omawianym wariancie zaimplementowany w analizie wpływu na budżet w scenariuszu istniejącym i nowym, a także na ramieniu komparatora w analizie minimalizacji kosztów.

Obliczenia przeprowadzono w oparciu o aktualne na dzień 01.12.2017 źródła danych, tj. Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od 1 listopada 2017 roku oraz Komunikat DGL Narodowego Funduszu Zdrowia obejmujący okres styczeń-sierpień 2017 roku.

Arkusze kalkulacyjny MS Excel został dołączony do obecnego dokumentu.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów – wariant dodatkowy

Tabela 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: wariant dodatkowy

Parametr	Metformina (Rx)	Formetic® 500 / 1000 mg
Perspektywa NFZ		
Koszt/dawkę dzienną [PLN]	0,181	■
Koszt/rok terapii [PLN]	41,30	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■
Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której różnica kosztów interwencja vs komparator = 0 PLN [PLN]	Nie istnieje	
Perspektywa pacjenta		
Koszt/dawkę dzienną [PLN]	0,31	■
Koszt/rok terapii [PLN]	69,84	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■
Perspektywa wspólna		
Koszt/dawkę dzienną [PLN]	0,49	■
Koszt/rok terapii [PLN]	111,14	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■
Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której różnica kosztów interwencja vs komparator = 0 PLN [PLN]	■	

Wyniki analizy wpływu na budżet - wariant dodatkowy

Tabela 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: wariant dodatkowy

Parametr	2018	2019
Perspektywa NFZ		
Scenariusz istniejący [PLN]	■	■
Scenariusz nowy [PLN]	146 583	133 738
Koszt inkrementalny [PLN]	■	■
Perspektywa pacjenta		
Scenariusz istniejący [PLN]	■	■
Scenariusz nowy [PLN]	111 538	101 764
Koszt inkrementalny [PLN]	■	■
Perspektywa wspólna		
Scenariusz istniejący [PLN]	■	■
Scenariusz nowy [PLN]	258 121	235 502
Koszt inkrementalny [PLN]	■	■