



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku

Metformax 500 (metformina)

we wskazaniu:

„Nieprawidłowa tolerancja glukozy
(stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle
przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można
uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-44/2014

Data ukończenia: 08.01.2015 r.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTM / AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AE – Analiza Ekonomiczna

AEs- zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)

AKL – Analiza Kliniczna

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWB – Analiza Wpływu na Budżet

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

DDD – zdefiniowana dawka dzienna (ang. defined daily dose)

IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. Impaired Fasting Glucose)

IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. Impaired Glucose Tolerance)

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LSM – zmiana stylu życia (ang. life style modification)

OGTT – Doustny Test Tolerancji Glukozy (ang. Oral Glucose Tolerance Test)

PLC – placebo

QALY – (ang. quality adjusted life-years) lata życia skorygowane o jakość

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

SAEs- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)

SMA – standardowe poradnictwo medycznego (ang. standard medical advice)

T2DM – cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

ZB – zalecenia behawioralne

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) 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: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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: (na nie dotyczy).

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 2014, poz.782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Problem zdrowotny.....	8
2.4. Wnioskowana technologia medyczna	10
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	10
2.4.2. Status rejestracyjny	10
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3. Ocena analizy klinicznej	12
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	12
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	12
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	16
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	16
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna - ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	17
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	17
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	17
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	18
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	19
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	25
3.3.3. Dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności.....	27
3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
3.3.5. Dodatkowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa.....	29
4. Ocena analizy ekonomicznej	30
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	30
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	30
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	31
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej	34
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	34
4.4.2. Obliczenia własne Agencji.....	35
5. Ocena analizy wpływu na budżet	38
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	38

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	39
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	40
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	40
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	42
6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	43
7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii	43
8. Opinie ekspertów.....	44
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	46
10. Kluczowe informacje i wnioski	47
11. Źródła.....	50
12. Załączniki	52

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma Ministra Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR):

- 03.11.2014 r. MZ-PLR-4610-677/MR/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 60 szt., kod EAN: 5909990935253
Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990126316
- Wnioskowane wskazanie:
„Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”



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

- Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Deklarowany poziom odpłatności:

- Ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

-  (opakowanie 60 szt.)
-  (opakowanie 30 szt.)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza efektywności klinicznej
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

Wnioskodawca

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 03.11.2014 r., znak MZ-PLR-4610-677/MR/14, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM 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. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 60 szt., kod EAN: 5909990935253,**
- **Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990126316.**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu: „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”. Taki zapis wskazania, zgodny z ChPL, znalazł się we wniosku refundacyjnym z dnia 22.12.2014 r. przekazanym przez wnioskodawcę Ministerstwu Zdrowia wraz z uzupełnieniem wymagań minimalnych. W pierwszej wersji wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Metformax 500 (z dnia 30.10.2014 r.) przekazanego AOTM przez Ministra Zdrowia wraz z pismem zlecającym ocenę, wskazanie, w którym lek ma być refundowany określono jako: „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)”. Wskazanie to było tożsame ze wskazaniem, w którym preparaty zawierające metforminę, w tym Metformax 500, są refundowane pozarejestacyjnie od 01.05.2013 r.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws minimalnych wymagań, pismem z dnia 09.12.2014 r., znak AOTM-OT-4350-44(10)/AKP/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 09.12.2014 r., znak MZ-PLR-4610-677(1)/MR/14, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 29.12.2014 r., pismem znak MZ-PLR-460-677(2)/MR/14, Minister Zdrowia przekazał do Agencji uzupełnienia wraz z nową wersją wniosku refundacyjnego (patrz wyżej). Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Metformax 500 (metformina) stosowanego w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, ██████████, Kraków 2014
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Metformax 500 (metformina) stosowanego w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, ██████████, Kraków 2014
- Analiza ekonomiczna dla leku Metformax 500 (metformina) stosowanego w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, ██████████, Kraków 2014
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Metformax 500 (metformina) stosowanego w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, ██████████, Kraków 2014
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Metformax 500 (metformina) stosowanego w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, ██████████, Kraków 2014
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Metformax 500 (metformina) zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-4610-677(1)/MR/14

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

- Oszacowania, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 3, 6 i 7 Rozporządzenia oraz prognozy, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 4 i 5, nie zostały dokonane na podstawie oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1 i

2 (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia). W BIA wnioskodawcy nie przedstawiono wariantu oszacowania zgodnie ze wskazanymi w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych zapisami. Analitycy Agencji dokonali stosownych uzupełnień, w zakresie na jaki pozwalały dostępne dane (patrz rozdz. 5.3.2. Obliczenia własne Agencji).

- Analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy nie zawierała rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań, zestawienia tabelarycznego wartości ani wyszczególnienia wszystkich założeń (§ 7 ust. 1 pkt 1, 2, 3, 4 Rozporządzenia). Rozwiązania, które zostały przedstawione przez wnioskodawcę są niezgodne z w/w zapisami ustawy o refundacji. W związku z powyższym w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się na nieprzedstawianie założeń i wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy (patrz rozdz. 6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę).

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r.</p>	<p>„Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją we wnioskowanych wskazaniach pozarejestryjnych leków zawierających substancje czynne: metformina (...), wymienionych poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników ” <p>Uzasadnienie:</p> <p>„Skuteczność metforminy (...) w następujących stanach: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, zespół policystycznych jajników (metformina), (...) została potwierdzona w badaniach naukowych.”</p>

Preparaty zawierające metforminę od 01.05.2013 r. są refundowane we wskazaniu pozarejestryjnym „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)”. Ponadto jeden z tych preparatów – Metformax 500 (opak. 30 szt.) – od lipca 2014 r. ma zarejestrowane wskazanie: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi

Źródło: Uchwała KPL URPL 4/2014, Protokół KPL URPL 4/2014, ChPL Metformax 500

2.3. Problem zdrowotny

Definicja

Stan przedcukrzycowy rozpoznawany jest na podstawie:

- nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG), określanej jako stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej w przedziale 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l);
- nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT), określanej jako stężenie glukozy w 120 min. po doustnym obciążeniu 75 g glukozy w przedziale 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l).

Epidemiologia

Liczba osób w Polsce, u których występuje stan przedcukrzycowy w postaci IFG i/lub IGT, jest bardzo duża i prawdopodobnie przewyższa liczbę osób z cukrzycą (co najmniej 2,5 mln). Roczne ryzyko wystąpienia cukrzycy u osoby z IFG jest niemal 5-krotnie większe niż u osoby z prawidłową tolerancją glukozy, a u osoby z IGT ryzyko to jest 6-krotnie większe. Dotychczasowe badania wykazały, że IFG i IGT nie występują z taką samą częstością u obu płci we wszystkich grupach wiekowych. Nieprawidłowa glikemia na czczo częściej niż IGT dotyczy mężczyzn z otyłością brzuszna z młodszych grup wiekowych.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 R.73.0 (Nieprawidłowa krzywa cukrowa (test tolerancji glukozy)) wyniosła 2 938 w roku 2012, 4 610 w roku 2013, natomiast w okresie od stycznia do września 2014 liczba pacjentów wyniosła 5 457.

Tabela 4. Oszacowanie populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
Prof. dr hab. Krzysztof Strojek Konsultant Krajowy w dziedzinie Diabetologii	<ul style="list-style-type: none"> „Zgodnie z danymi epidemiologicznymi w stanie przedcukrzycowym znajduje się ok. 2,5 mln osób.”
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> „Brak jest danych epidemiologicznych pozwalających na oszacowanie skali chorobowości i zapadalności na stany przedcukrzycowe w Polsce.”
Prof. dr hab. med. Maciej Małecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Diabetologii	<ul style="list-style-type: none"> „Liczba pacjentów z T2DM wynosi w naszym kraju 2,7- 3,0 mln. Opierając się na opublikowanych badaniach epidemiologicznych pokazujących, że liczba osób z T2DM i prediabetes są zbliżone należy przyjąć, że w Polsce jest około 3 mln osób ze stanem przedcukrzycowym. Ponieważ wąsko rozumiane wskazanie wykazane w niniejszym wniosku obejmuje jedynie IGT, można przyjąć, że warunek ten spełni około 40-50 % z tej grupy. Wobec powyższego częstość izolowanego IGT lub współwystępowania IGT i IFG szacuje się na około 1,2-1,5 mln. Trudniej jest oszacować liczbę nowych przypadków z IGT w Polsce; należy przyjąć, że będzie to liczba kilkudziesięciu tysięcy osób.(...)”

Etiologia i patogeneza

Ponieważ stan przedcukrzycowy jest etapem poprzedzającym cukrzycę typu 2 można przyjąć, że patogeneza obu stanów jest wspólna. W etiopatogenezie zasadniczą rolę odgrywają 2 zjawiska:

- interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym) a czynnikami środowiskowymi;
- różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność.

Objawy

Cukrzyca (tym samym stan przedcukrzycowy) dość często przebiega bezobjawowo. Wśród objawów wskazujących na możliwość wystąpienia cukrzycy wymienia się: zmniejszenie masy ciała (w przypadku hiperglikemii), wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie i senność, pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych.

Diagnostyka

Bezobjawowy przebieg cukrzycy może prowadzić do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów tych chorych. Sprzyjają im również zaburzenia gospodarki węglowodanowej poprzedzające cukrzycę. Należy zatem dążyć do wczesnego rozpoznania, czynnie poszukując cukrzycy i stanu przedcukrzycowego. Ze względu na skąpoobjawowy lub bezobjawowy przebieg rozpoznanie powinno się ustalać za pomocą badań laboratoryjnych. W poniższej tabeli przedstawiono zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg zaleceń PTD 2014.

Tabela 2. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej

Glikemia przygodna - niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku	Glikemia na czczo - 8–14 godz. od ostatniego posiłku	Glikemia w 120. min. OGTT wg WHO
<ul style="list-style-type: none"> ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca* (gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie) 	<p>Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> 70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l) → prawidłowa glikemia na czczo; 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) → nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG); ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) → cukrzyca*. 	<ul style="list-style-type: none"> <140 mg/dl (7,8 mmol/l) → prawidłowa tolerancja glukozy (NGT); 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) → nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT); ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca*.

* Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, z wyjątkiem glikemii na czczo, gdy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń;

Leczenie

Osobom, u których stwierdzi się występowanie IFG i/lub IGT, należy zalecić postępowanie zmierzające do prewencji występowania cukrzycy. Kluczowym elementem zaleceń lekarskich na tym etapie jest modyfikacja

stylu życia, w tym zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej. U osób z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 należy rozważyć prewencję farmakologiczną w postaci stosowania metforminy.

„W zalecenia PTD nie sprecyzowano dawki metforminy, ale za „złoty standard” uważa się podawanie leku w dawce 2x850 mg. Leczenie powinno zacząć się od małych dawek (1 lub 2 × 500 mg), gdyż ryzyko wywołania objawów ze strony przewodu pokarmowego jest wprost proporcjonalne do wysokości dawki. Maksymalna dobową dawką metforminy wynosi 3 000 mg, stosuje się ją najczęściej u osób z otyłością znacznego stopnia.” [Czupryniak 2013]

Metformina znalazła zastosowanie w prewencji cukrzycy u osób charakteryzujących się stanem przedcukrzycowym, ponieważ zmniejsza insulinooporność, która stanowi pierwotne zaburzenie prowadzące do wzrostu glikemii, zwłaszcza na czczo, u większości osób z nadwagą. Dzięki niewywieraniu wpływu na komórki β metformina nie wywołuje niedocukrzeń i tym samym nie prowadzi do przyrostu masy ciała.

Źródło: PTD 2014; Szczeklik 2014

2.4. Wnioskowana technologia medyczna

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Metformax 500, tabletki, 500 mg, 60 szt., kod EAN: 5909990935253 Metformax 500, tabletki, 500 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990126316
Kod ATC	A10BA02
Postać	tabletki
Substancja czynna	Metforminini hydrochloridum
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Chlorowodorek metforminy jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii. Metformina ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego: (1) zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i gl kogenolizy. (2) w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie (3) opóźnia absorpcję glukozy w jelicie

Oprócz wnioskowanych opakowań 30 i 60 tabl., produkt leczniczy Metformax 500 dostępny jest również w opakowaniu 90 tabl., kod EAN 5909990126323.

Źródło: UWPL, ChPL Metformax 500

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Narodowa
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	16.02.1983 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów otyłych, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Metformax 500 można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną. Metformax 500 stosuje się w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym) gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na metforminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą; cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzycowy stan przedśpiączkowy; niewydolność lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min); ostre stany z ryzykiem zaburzeń zmiany czynności nerek takie jak odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs, donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod, ostre lub przewlekłe choroby, które mogą powodować hipoksję tkanek takie jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawnoprzeżyty zawał serca, wstrząs; niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm; karmienie piersią.
Dawkowanie	W nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym) Metformax 500 stosuje się zwykle w dawce 500 mg (1 tabletki) 2 razy na dobę.
Status leku sierociego	NIE
Inne	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – Inne ostrzeżenia: Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii. Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne rutynowo stosowane w celu kontroli cukrzycy.

Źródło: ChPL Metformax 500

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń na dzień objęcia refundacją
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wyszukanych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według wytycznych klinicznych


Organizacja, rok, kraj	Treść rekomendacji (zalecane interwencje)
PTD 2014, Polska	<ul style="list-style-type: none"> • „Osoby obciążone wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 należy poddać odpowiedniej edukacji na temat zasad zdrowego stylu życia (korzyści zdrowotne związane z umiarkowanym zmniejszeniem masy ciała i regularną aktywnością fizyczną); • Pacjentom charakteryzującym się obecnością stanu przedcukrzycowego (IFG lub IGT) należy zalecać zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej. U osób z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, zwłaszcza przy współistnieniu IFG i IGT, należy rozważyć prewencję farmakologiczną cukrzycy w postaci stosowania metforminy; • Powtarzanie porad dotyczących zmian stylu życia ma decydujące znaczenie w skuteczności prewencji; • Zaleca się obserwację pacjentów pod kątem występowania innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe) oraz ich leczenia; • Należy unikać leków o działaniu diabetogennym.”
PTBO 2011, Polska	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie: <ul style="list-style-type: none"> – „Najskuteczniejszym sposobem leczenia stanów przedcukrzycowych jest intensywna modyfikacja stylu życia.(...) U wszystkich osób z IFG i IGT należy zalecać modyfikację stylu życia obejmującą 5–10-procentową redukcję masy ciała, zmianę sposobu odżywiania i regularną aktywność fizyczną o umiarkowanym nasileniu, trwającą minimum 30 minut dziennie.” – „Stosowanie metforminy w dawce początkowo 500 mg, a następnie 850 mg 2 razy dziennie, jako uzupełnienie strategii modyfikacji stylu życia, powinno się rozważyć u osób poniżej 60. roku życia z IFG i IGT, u których występują takie czynniki, jak: BMI większy lub równy 35 kg/m²; cukrzyca w wywiadzie rodzinnym, u krewnego pierwszego stopnia; podwyższone stężenie w surowicy triglicerydów; obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL; nadciśnienie tętnicze; zespół policystycznych jajników; wartość HbA1c ponad 6,0%.” – „Stosowanie metforminy u dorosłych oraz u dzieci jest dopuszczone przez <i>Food and Drug Administration/ /European Medicines Evaluation Agency</i> (FDA/EMA), jedynie jako terapia cukrzycy typu 2.* W opublikowanym w 2007 roku, na łamach <i>Diabetes Care</i>, konsensusie ADA zaleca się stosowanie metforminy w ramach prewencji w przypadku stanów przedcukrzycowych u chorych ze znacznym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Natomiast leczenie stanów przedcukrzycowych u dzieci z nadwagą i otyłością (ok.15% i 10% zgłaszających się do poradni leczenia otyłości) opiera się wyłącznie na zmianie diety i zwiększeniu aktywności fizycznej w celu redukcji lub zahamowania progresji otyłości.” • „Autorzy Stanowiska PTBO postulują o poszerzenie wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych metforminy dla pacjentów otyłych ze stanami przedcukrzycowymi.”
ADA 2014, USA	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z IGT, IFG lub z poziomem hemoglobiny glikowanej 5,7% – 6,6% powinni zostać objęci programem wsparcia, w celu redukcji masy ciała o 7% i zwiększenia aktywności fizycznej przynajmniej do poziomu 150 min/tydzień (umiarkowana aktywność np. w postaci spacerów); • Do osiągnięcia powyższego celu niezbędne jest długoterminowe poradnictwo; • Terapia metforminą w prewencji cukrzycy typu 2 powinna być rozważana u pacjentów z IGT, IFG lub z poziomem HbA1c w zakresie 5,7% - 6,4%, szczególnie u tych z BMI >35 kg/m², w wieku <60 lat oraz u kobiet z wcześniejszymi epizodami cukrzycy ciężawej; • Przynajmniej raz w roku, u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym zalecane jest monitorowanie stanu chorego, w celu wykrycia wystąpienia cukrzycy; • Towarzystwo sugeruje wykonywanie badań skryningowych oraz leczenie modyfikowalnych czynników ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.


Organizacja, rok, kraj	Treść rekomendacji (zalecane interwencje)
AACE 2013, USA	<ul style="list-style-type: none"> • Postępowanie w stanie przedcukrzycowym w powinno przede wszystkim obejmować zmniejszenie masy ciała; • Stosowanie metforminy lub akarbozy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym związane jest z korzyścią kliniczną w postaci redukcji wystąpienia cukrzycy o ok. 25%-30%; • W prewencji cukrzycy mogą być stosowane również tiazolidynodiony (redukcja wystąpienia cukrzycy o ok. 60%-75%), aczkolwiek ich przyjmowanie związane jest ze zwiększonym ryzykiem złamań i retencji płynów, co może prowadzić do pogorszenia stanu w przypadku niewydolności serca; • Towarzystwo wymienia również leki z grupy GLP-1. Niestety wciąż mniej jest zadowolających dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo wymienionych leków w porównaniu z tiazolidynodionami. Zatem zarówno tiazolidynodiony jak i agoniści receptora GLP-1 powinny być rozważane dopiero w przypadku braku skuteczności innych form prewencji cukrzycy (w tym metforminy lub akarbozy) lub u pacjentów z największym ryzykiem rozwoju cukrzycy.
ESC, EASD 2013, Europa	<ul style="list-style-type: none"> • Osoby z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 oraz pacjenci z IGT powinni być objęci poradnictwem w zakresie stylu życia prowadzącym do umiarkowanej redukcji masy ciała oraz zwiększenia aktywności fizycznej (m.in. zalecenia obejmujące zaprzestanie palenia, optymalna, wartościowa dieta oraz aktywność fizyczna o umiarkowanej lub dużej intensywności przez co najmniej 150 min tygodniowo).
NICE 2012, Wlk. Brytania	<ul style="list-style-type: none"> • U osób z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 zaleca się wprowadzenie intensywnych programów edukacyjnych w zakresie stylu życia prowadzącym do zwiększenia aktywności fizycznej zwiększenie spożycia produktów pełnoziarnistych, warzyw i produktów bogatych w błonnik; zredukowanie ilości spożywanego tłuszczu, a w szczególności tłuszczów nasyconych. Wymienione aktywności powinny finalnie prowadzić do redukcji masy ciała oraz utrzymania wagi na docelowym poziomie. • Stosowanie metforminy rekomendowane jest u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy, u których badanie poziomu glukozy we krwi (poziom glukozy na czczo, poziom hemoglobiny glikowanej) wskazuje na ciągłą progresję w kierunku cukrzycy typu 2, pomimo wprowadzenia intensywnego programu modyfikacji trybu życia, a także u dorosłych pacjentów, którzy z przyczyn medycznych lub innych nie mogą wdrożyć wspomnianego programu. • Leczenie należy rozpocząć od niskiej dawki (przykładowo 500 mg/dzień) stopniowo zwiększając dawkę do 1500 – 2000 mg/dzień.

* Należy zwrócić uwagę, że rekomendacja PTBO pochodzi sprzed kilku lat. Preparaty zawierające metforminę od 01.05.2013 roku są refundowane we wskazaniu pozarejestacyjnym „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)”. Ponadto jeden z tych preparatów - Metformax 500 (opak. 30 szt.) – od lipca 2014 r. ma zarejestrowane wskazanie: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi

Źródło: Uchwała KPL URPL 4/2014, Protokół KPL URPL 4/2014, ChPL Metformax 500

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Krzysztof Strojek Konsultant krajowy w dziedzinie Diabetologii		Prof. dr hab. med. Maciej Małecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Diabetologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Nie ma innych leków zalecanych do stosowania w stanie przedcukrzycowym.”	„Jedynie stosowane obecnie powszechnie w Polsce leczenie w stanach przedcukrzycowych obejmuje postępowanie nefarmakologiczne. Chociaż należy oczekiwać, że od poszerzenia (...) wskazań do zastosowania metforminy w stanach przedcukrzycowych zwiększa stopniowo stosowanie tej formy postępowania terapeutycznego.”	„U wszystkich pacjentów z rozpoznaniem stanem przedcukrzycowym powinna być stosowana terapia behawioralna, która – wedle obiektywnych badań naukowych – jest najbardziej efektywnym sposobem postępowania w tym wskazaniu klinicznym. W rzeczywistości, u większości osób z prediabetes nie postawiono formalnej diagnozy tego stanuklinicznego. Spośród tych, którzy są świadomi stanu przedcukrzycowego jedynie część była edukowana w zakresie postępowania dietetycznego oraz zalecanego wysiłku fizycznego. W Polsce celowe jest powstanie narodowego programu walki z cukrzycą, który obejmowałby także prewencję T2DM na poziomie społecznym.”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„Leczenie behawioralne (dieta, aktywność fizyczna)”	„Brak aktywnego leczenia.”	„Obecnie w Polsce do prewencji farmakologicznej T2DM na etapie stanu przedcukrzycowego nie jest rekomendowany ani zarejestrowany żaden inny preparat farmakologiczny. Podstawą rekomendacji jest postępowanie behawioralne, tzn. dieta i ćwiczenia fizyczne.”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Terapia behawioralna.”	„Postępowanie nefarmakologiczne – zmiana sposobu odżywiania i zwiększenie aktywności fizycznej mające na celu redukcję masy ciała, a przede wszystkim tłuszczu trzewnego. Należy jednak podkreślić, że wdrożenie odpowiednich metod w warunkach codziennej praktyki klinicznej jest niezwykle trudne z powodu ograniczeń czasowych i braku możliwości kompleksowej edukacji pacjentów, a także braku diagnozowania psychologicznego podłoża zaburzeń odżywiania, które uniemożliwiają chorym realizację zaleceń dietetycznych nawet jeżeli zostaną one prawidłowo i w pełni przekazane.”	„Postępowanie behawioralne – dieta i ćwiczenia fizyczne.”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„Terapia behawioralna powoduje redukcję ryzyka cukrzycy o 53%.”	bd	„Postępowanie behawioralne – dieta i wysiłek fizyczny, co wynika z wyników badania Diabetes Prevention Program (NEJM 2002).”

Ekspert	Prof. dr hab. Krzysztof Strojek Konsultant krajowy w dziedzinie Diabetologii		Prof. dr hab. med. Maciej Małecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Diabetologii
<p>Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</p>	<p>„Terapia behawioralna, a przy dużym ryzyku cukrzycy metformina.”</p>	<p>„Fragment „Stanowiska Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością w kwestii stosowania metforminy u osób otyłych w stanach przedcukrzycowych” z 2011 roku: „Polskie Towarzystwo Badań nad Otyłością w stanach przedcukrzycowych skojarzonych z otyłością rekomenduje, oprócz zmiany stylu życia, stosowanie metforminy zgodnie z wyżej podanymi zasadami. (...) Autorzy Stanowiska PTBO postulują o poszerzenie wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych metforminy dla pacjentów otyłych ze stanami przedcukrzycowymi.”</p> <p>(...) Stanowisko Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością w kwestii stosowania metforminy u osób otyłych w stanach Przedcukrzycowych. Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2011, tom 7, nr 2: 152 -156. (...)</p> <p>Fragment Zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2013 roku: „Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę w 2013 roku opracowane przez PTD uwzględniają również postępowanie w stanach przedcukrzycowych. Rekomenduje się modyfikację stylu życia, zredukowanie masy ciała i wysiłek fizyczny. U osób z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 i przewidywanym małym skutkiem po zastosowaniu tylko zmiany stylu życia zawsze należy uwzględnić terapię farmakologiczną z użyciem metforminy. (...)</p> <p>Zalecenia PTD 2013. Zasady prowadzenia badań w kierunku cukrzycy. Nazewnictwo stanów hiperglikemii, A3–A5. Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, supl. A”</p>	<p>„Według zaleceń PTD w pierwszym rzędzie rekomendowana jest dieta i wysiłek fizyczny, u osób z dużym ryzykiem T2DM, zwłaszcza przy współistniejących IFG i IGT, należy rozważyć prewencję farmakologiczną cukrzycy w postaci stosowania metforminy.”</p>

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo lub brak leczenia w połączeniu z terapią behawioralną (LSM lub SMA)	<p>„(...) metformina jest jedynym lekiem na rynku polskim rekomendowanym i refundowanym w analizowanym wskazaniu. Nie ma zatem możliwości przeprowadzenia porównania efektywności klinicznej metforminy (Metformax 500) z inną lekową technologią opcjonalną.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe oraz brak lekowej technologii opcjonalnej zasadne wydaje się przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej metforminy (Metformax 500) z placebo lub brakiem leczenia farmakologicznego w połączeniu z terapią behawioralną, prowadzoną zarówno w postaci intensywnej edukacji pacjenta i monitorowania stopnia dyscypliny terapeutycznej (ang. life style modification, LSM) jak i standardowego poradnictwa medycznego (ang. standard medical advice, SMA) w zakresie diety i aktywności fizycznej bez późniejszej weryfikacji wdrożonych zasad i zaleceń.”</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Należy jednak zwrócić uwagę, że ze względu na zapis wskazania zarejestrowanego, tj. dorośli pacjenci z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, u pacjentów przyjmujących metforminę terapia behawioralna powinna być już wcześniej stosowana, przed zakwalifikowaniem do przyjmowania leku.</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł 18 przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy („w których oceniano m.in. efektywność kliniczną metforminy stosowanej w leczeniu nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym)” s. 29 AKL), z czego w AKL przedstawiono 3 przeglądy: Merlotti 2014a, Merlotti 2014b, Phung 2012, uzasadniając to w następujący sposób (s. 31 AKL):

„Ze względu na znaczną liczbę odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wytyczne AOTM, autorzy raportu uznali za zasadne, aby poniżej przedstawić opis jedynie najbardziej aktualnych analiz (trzy ostatnie lata tj. 2012 r. - 2014 r.) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO.”

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne dot. stosowania metforminy we wnioskowanym wskazaniu

Publikacja	Metodyka	Wnioski	Uwagi
Merlotti 2014a	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej różnych strategii leczenia stosowanych w prewencji cukrzycy typu 2 (tj. stanie przedcukrzycowym).</p> <p>Do przeglądu włączono 71 badań, z czego 6 badań dotyczyło metforminy (DPP, IDPP-1, Ratner 2008, Li 1999, Jarrett 1979, DPPOS).</p>	<p>Meta-analiza wystąpienia nowych przypadków cukrzycy dla porównania MET vs kontrola wynosi: OR (95% CI) = 0,66 (0,58; 0,76), a zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego jest istotnie mniejsza w grupie MET względem grupy kontrolnej.</p> <p>Autorzy podkreślają, że wyniki ich przeglądu wskazują na korzyści z terapii leczenia, które zapobiegają wystąpieniu cukrzycy typu 2.</p>	<p>Badania dotyczące metforminy ujęte w przeglądzie Merlotti 2012a nie zostały uwzględnione w ramach analizy głównej AKL wnioskodawcy, gdyż nie analizowały dawki metforminy 2x500 mg lub nie były RCT.</p> <p>Jednakże badania IDPP-1 oraz Li 1999 uwzględniono w AKL wnioskodawcy ramach dodatkowych danych z zakresu efektywności klinicznej, a badania DPP, DPPOS - w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy.</p>
Merlotti 2014b	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej różnych strategii leczenia stosowanych w prewencji cukrzycy typu 2 (tj. stanie przedcukrzycowym) u pacjentów otyłych (BMI \geq30 kg/m²).</p> <p>Do przeglądu włączono 18 badań, w tym jedno badanie dla metforminy – DPP</p>	<p>Autorzy przeglądu Merlotti 2012b wskazują, że analizowane strategie leczenia są skuteczne w zapobieganiu cukrzycy typu 2 u osób otyłych. Wnioskują zatem, o istnieniu możliwości zapobiegania cukrzycy typu 2 u pacjentów otyłych.</p>	<p>Badania dotyczące metforminy ujęte w przeglądzie Merlotti 2012b, tj. badanie DPP, nie zostało uwzględnione w ramach analizy głównej AKL wnioskodawcy, gdyż nie analizowały dawki metforminy 2x500 mg. Zostało ono opisane w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy.</p>

Publikacja	Metodyka	Wnioski	Uwagi
Phung 2012	<p>Cel: Ocena leków przeciwcukrzycowych w regresji z stanu przedcukrzycowego do uzyskania normoglikemii.</p> <p>Do przeglądu włączono 13 badań, z czego 4 dotyczyły oceny metforminy (Fang 2004, DPP, Lehtovirta 2001, Li 1999).</p>	<p>Zastosowanie leków przeciwcukrzycowych (w tym metforminy) istotnie wpływa na regresję do normoglikemii. Obliczony iloraz szans wynosi 2,03 (95% CI: 1,54; 2,67), a zatem szansa wystąpienia powrotu do normoglikemii jest dwukrotnie większa w grupie leków przeciwcukrzycowych względem grupy kontrolnej (placebo/kontrola).</p>	<p>Z badań dotyczących metforminy ujętych w przeglądzie Phung 2012, do analizy głównej AKL wnioskodawcy, zostało włączone badanie Lehtovirta 2001. Badanie Li 1999 przedstawiono w dodatkowych danych dot. efektywności klinicznej metforminy, badanie DPP - w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna - ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ocenie analityków Agencji strategia wyszukiwania przeprowadzona w AKL wnioskodawcy była odpowiednio czuła, zarówno pod względem zastosowanych haseł i sposobu ich połączenia, jak i pod względem przeszukanych baz danych (Embase, Medline, The Cochrane Library, CRD), przeszukanych serwisów internetowych (<http://www.clinicaltrial.gov>, strony EMA, FDA, URPLW MiPB, strony zagranicznych agencji HTA, towarzystw naukowych w dziedzinie diabetologii), czasowego zakresu wyszukiwania (do 19-24.09.2014 r. w zależności od przeszukiwanego źródła). Strategia wyszukiwania określała ocenianą interwencję oraz wskazanie. Ograniczenia dotyczące interwencji alternatywnej, poszukiwanych punktów końcowych, typu publikacji i języka uwzględniano dopiero w trakcie analizy odnalezionych abstraktów, w kryteriach włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego. Analitycy Agencji nie wykryli błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. Zakres wyszukiwania był bardzo szeroki i strategia charakteryzuje się dużą czułością. Strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie. Należy jednak zwrócić uwagę, że strategia wyszukiwania była mało swoista, co wiązało się z koniecznością przestudiowania przez autorów AKL wnioskodawcy bardzo dużej liczby abstraktów (łącznie 8 tys.).

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.	Populacja inna niż predefiniowana np. populacja pediatryczna (dzieci), pacjenci zdrowi, pacjenci z cukrzycą, pacjenci z nowozdiagnozowanym IGT (naive), pacjenci z istotnymi chorobami współtowarzyszącymi tj. HIV, nowotwory i inne	Kryteria włączenia zgodne z określeniem populacji docelowej w ChPL* i wnioskiem refundacyjnym z 22.12.2014 r.**
Interwencja	Metformina (Metformax 500) stosowana w postaci doustnej w dawce 500 mg (1 tabletkę) 2 razy na dobę Okres leczenia ≥ 6 miesięcy	Inna dawka, droga podania lub częstość dawkowania metforminy inna niż w kryteriach włączenia; leczenie skojarzone z udziałem metforminy oraz innych doustnych leków przeciw cukrzycowych; podawanie metforminy w celu innym niż prewencja cukrzycy typu 2 (np. przeciwnowotworowo); okres leczenia krótszy niż 6 msc	Wg ChPL taką dawkę „stosuje się zwykle”****. W AKL przyjęto następujące założenia „Analiza główna: podejście konserwatywne uwzględniające literalnie dawkowanie ocenianej interwencji jako: 500 mg 2 razy na dobę” (Uzupełnienie do raportu HTA)
Komparatory	Placebo lub brak leczenia łącznie z terapią behawioralną tj. zmiana stylu życia obejmująca: dietę oraz aktywność fizyczną	Brak adekwatnej grupy kontrolnej np. badania z grupą kontrolną w postaci innych doustnych leków przeciw cukrzycowych, agonistów receptora GLP-1, tiazolidynedionów;	Patrz uwaga w Tab. 8 Rozdz. 3.1.2 AWA
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • Nowe przypadki cukrzycy; • Normalizacja poziomu glikemii (normoglikemia); • Kontrola glikemii: (np. glikemia na czczo, glikemia w teście tolerancji glukozy); • Pomiar stężenia insuliny; • Masa ciała (np. BMI, obwód w pasie); • Czynniki ryzyka chorób sercowo naczyniowych: ciśnienie krwi, profil lipidowy; • Jakość życia; Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Zdarzenia sercowo-naczyniowe; • Utrata z badania; • Zdarzenia/działania niepożądane (np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe) 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku; Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (umożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej populacji) lub brak wyników dla ocenianej interwencji;	–
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych.	Badania bez grupy kontrolnej; Badania wtórne, Badania bez randomizacji, Badania przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (cross-over), Badania przedkliniczne, retrospektywne, opisy przypadków (case reports);	–
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane • Badania niepublikowane, dla których uzyskano dostęp do pełnego raportu z badania klinicznego (ang. Clinical Study Report, CSR) • Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim 	Dostępne jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery itp.), publikacje typu list, komentarz; Opublikowane w języku innym niż polski, angielski, francuski lub niemiecki	–

* Wg danych literaturowych (patrz Rozdz. 2.4) i wg opinii ekspertów (stanowisko KK w dziedzinie diabetologii prof. M. Małeckiego – Rozdz. 8 AWA) stan przedcukrzycowy obejmuje nie tylko pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT), tak jak zapisano w ChPL, ale także z nieprawidłową glikemią (IGF). Z drugiej strony jedyne odnalezione (i włączone do AKL wnioskodawcy) badania RCT dotyczące metforminy w dawce 500 mg (stosowanej dwa razy dziennie) dotyczą jedynie populacji pacjentów z IGT.

** W pierwotnej wersji wniosków refundacyjnych złożonych przez Wnioskodawcę 30.10.2014 r. zapis wskazania był następujący „Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)” – brakowało fragmentu o niepowodzeniu stosowania diety i ćwiczeń fizycznych.

*** ChPL: „W nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym) Metformax 500 stosuje się zwykle w dawce 500 mg (1 tabletkę) 2 razy na dobę”.

Uwagi analityków Agencji:

Dane literaturowe wskazują, że dawkowanie metforminy powinno być indywidualizowane w zależności od jej skuteczności i tolerancji. W Stanowisku Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością w kwestii stosowania metforminy u osób otyłych w stanach przedcukrzycowych (Bandurska-Stankiewicz 2011) zalecane jest „stosowanie metforminy w dawce początkowo 500 mg, a następnie 850 mg 2 razy dziennie”. Ponadto większość dowodów naukowych dotyczy stosowania w stanie przedcukrzycowym metforminy w dawce 850 mg, z czego wyniki badania Diabetes Prevention Program (DPP) dostępne są dla 10-letniego okresu follow-up, w tym faza zaślepienia badania 2,8 roku (Goldberg 2012, Knowler 2009).

Według wnioskodawcy „Należy (...) podkreślić, iż przedmiotem wniosku o objęcie refundacją jest jedynie produkt leczniczy Metformax 500 (...). Dodatkowo, tylko wskazany powyżej produkt ma w ChPL ujęte wskazanie dotyczące leczenia nieprawidłowej tolerancji glukozy. Zarówno produkt leczniczy Metformax 850, jak i Metformax 1000 nie mają zarejestrowanego wskazania w zakresie populacji pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy.” (Uzupełnienie do raportu HTA s. 7). Stąd też analiza główna przedstawiona w AKL wnioskodawcy obejmowała badania dla dawki 500 mg stosowanej 2 razy dziennie (Hydrie 2012, Lehtovirta 2001). Jednakże w „Poszerzonej analizie bezpieczeństwa” w AKL wnioskodawcy zamieszczono m.in. wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badania DPP i jego kontynuacji DPPOS (metformina w dawce 850 mg 2 razy na dobę), a w uzupełnieniach do raportu HTA – przedstawiono również wyniki tych badań w zakresie skuteczności metforminy.

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył dwa badania kliniczne z randomizacją dotyczące metforminy 500 mg stosowanej 2 razy na dobę u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT): Lehtovirta 2001 i Hydrie 2012. W badaniu Lehtovirta 2001 porównywano efektywność kliniczną stosowania metforminy względem placebo. W badaniu Hydrie 2012 porównywano następujące interwencje: standardowe poradnictwo medyczne (SMA), zmiana stylu życia (LSM), zmiana stylu życia (LSM) + metformina.

Ponadto w rozdziale 10 AKL wnioskodawcy „Dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej” przedstawiono badania dotyczące metforminy w dawce 250 mg podawanej dwa razy na dobę (IDPP-1) lub trzy razy na dobę (Li 1999). W niniejszej AWA pominięto te badania ze względu na niezgodność dawki z wnioskowaną technologią oraz ze względu na brak rekomendowania takiej dawki metforminy w wytycznych klinicznych (patrz też Uwagi analityków Agencji w Rozdz. 3.3.1.2 AWA).

W AWA pominięto także wyniki zamieszczone w rozdziale 11 AKL wnioskodawcy „Poszerzona analiza skuteczności praktycznej pochodzące z retrospektywnego badania kohortowego Schmittziel 2014 obejmującego pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo (IFG), z tego względu, że leczeniem metforminą objęte było mniej niż 1% pacjentów, a w badaniu nie zamieszczono informacji o dawkach metforminy ani o wynikach dla tej subpopulacji pacjentów.

Biorąc pod uwagę zalecenia PTBO (patrz Uwagi analityków Agencji w Rozdz. 3.3.1.2 AWA), w AWA przedstawiono natomiast wyniki dotyczące występowania nowych przypadków cukrzycy, pochodzące z badań DPP i DPPOS dotyczących metforminy w dawce 850 mg stosowanej 2 razy na dobę u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT), opisane w uzupełnieniach do raportu HTA przekazanych przez wnioskodawcę, oraz – w zakresie bezpieczeństwa – opisane w rozdziale 12 AKL wnioskodawcy „Poszerzona analiza bezpieczeństwa”.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy - metformina 500 mg

ID badania	Metodyka / interwencje:	Populacja	Punkty końcowe								
Hydrie 2012 Sponsor: Norwegian Research Council	<p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe randomizowane badanie kontrolne, bez zaślepienia</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 18 miesięcy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupa</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MET + LSM</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>LSM</td> <td>114</td> </tr> <tr> <td>SMA</td> <td>108</td> </tr> </tbody> </table> <p>MET – metformina w dawce 500 mg dwa razy dziennie; LSM – modyfikacja stylu życia, spersonalizowane poradnictwo z zakresu zdrowej diety oraz regularnej aktywności fizycznej; SMA – standardowa opieka medyczna - pacjenci otrzymali odpowiednią wiedzę dotyczącą stosowania przez nich terapii behawioralnej obejmującej: odpowiednią dietę i aktywność fizyczną</p>	Grupa	Liczba pacjentów	MET + LSM	95	LSM	114	SMA	108	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek > 30 lat, zdiagnozowana IGT (w 120. minucie OGTT glikemia 140 – 199 mg/dl) <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> brak</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie cukrzycy zdefiniowane jako poziom glukozy na czczo >125 mg/dl i/lub poziom glukozy 2 godziny po obciążeniu glukozą >199 mg/dl, potwierdzone OGTT po 9 i 18 miesiącach; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała; profil lipidowy, poziom glukozy na czczo, poziom hemoglobiny glikowanej; ciśnienie krwi; profil bezpieczeństwa
Grupa	Liczba pacjentów										
MET + LSM	95										
LSM	114										
SMA	108										
Lehtovirta 2001 Sponsor: Sigrid Juselius Foundation, Finnish Diabetes Research Societ, Orion Pharmaceuticals, Espoo, Liph Pharmaceuticals	<p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe randomizowane badanie kontrolne, zaślepienie</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupa</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MET + SMA*</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>PLC + SMA*</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table> <p>MET – metformina w dawce 500 mg dwa razy dziennie; SMA – standardowa opieka medyczna</p>	Grupa	Liczba pacjentów	MET + SMA*	20	PLC + SMA*	20	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 37-70 lat, IGT potwierdzone w dwóch pomiarach przy pomocy (OGTT); BMI w przedziale 25-35 kg/m²; krewni pierwszego stopnia chorych na cukrzycę typu 2. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inne choroby endokrynne; choroby nerek lub wątroby 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> parametry metaboliczne; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nowe przypadki cukrzycy; poziom glikemii (FPG, OGTT); parametry dotyczące masy ciała (masa ciała, masa tłuszczowa, masa beztłuszczowa); czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (tj. profil lipidowy: trójglicerydy, cholesterol, lipoproteiny wysokiej gęstości: HDL, HDL2, HDL3; ciśnienie krwi); zmiana poziomu zużycia energii (kcal/min); profil bezpieczeństwa 		
Grupa	Liczba pacjentów										
MET + SMA*	20										
PLC + SMA*	20										

* W badaniu nie napisano wprost, czy w danej grupie oprócz leczenia farmakologicznego (w postaci metforminy) czy w grupie przyjmującej placebo stosowano zalecenia behawioralne, ale zgodnie z założeniami wnioskodawcy uznano za wysoce prawdopodobne stosowanie w obu grupach standardowej opieki medycznej (SMA) i przyjęto zapis MET+SMA.

Tabela 12. Charakterystyka dodatkowych badań dotyczących stosowania metforminy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym – metformina 850 mg

ID badania	Metodyka / interwencje:	Populacja	Punkty końcowe												
<p>DPP (The Diabetes Prevention Program) NCT00004992</p> <p>Knowler 2002 [Ratner 2005, Florez 2012, Bray 1999, Bray 2000, Perrault 2009]</p> <p>Sponsor: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)</p>	<p>Metodyka: Badanie RCT, wielośrodkowe, w schemacie grup równoległych, grupy II. i III. zaślepienie.</p> <p>Okres obserwacji: 3,4 – 6 lat (czas randomizacji: 2,7 lat; do 06.1999 r.); czas trwania badania 1996-2002 r.</p> <table border="1" data-bbox="367 469 1106 587"> <thead> <tr> <th>Grupa</th> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I.</td> <td>LSM</td> <td>1079</td> </tr> <tr> <td>II.</td> <td>MET</td> <td>1073</td> </tr> <tr> <td>III.</td> <td>PLC</td> <td>1082</td> </tr> </tbody> </table> <p>I. intensywna zmiana stylu życia: dieta + ćwiczenia (osiągnięcie utraty 7% początkowej wagi oraz 150 min aktywności tygodniowo i utrzymanie tego stanu przez czas trwania badania); II. metformina (850mg x 2dziennie) + standardowa dieta i ćwiczenia; III. PLC + standardowa dieta i ćwiczenia.</p> <p>Zaślepienie w grupach II i III utrzymane było do sierpnia 2001 roku. Po tym czasie, osobom bez przeciwwskazań, które były gotowe do kontynuowania terapii, zaoferowano leczenie metforminą w 'otwartym' badaniu, po wprowadzonej przez FDA zmianie – patrz niżej, badanie DPPOS.</p>	Grupa	Interwencja	Liczba pacjentów	I.	LSM	1079	II.	MET	1073	III.	PLC	1082	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 25 lat; ▪ BMI ≥ 24 kg/m² (≥ 22 kg/m² Amerykanie pochodzenia azjatyckiego) ▪ IGT (glikemia poposiłkowa 2-h, 140–199 mg/dl [7.8 - 11.0 mmol/L], oparta na pojedynczym 75-g OGTT); podwyższone FPG 95–125 mg/dl [5,3 – 6,9 mmol/l, poza rdzennymi Amerykanami : $\leq 6,9$ mmol/l]); <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obecność cukrzycy; ▪ Choroby współwzruszające, które mogą mieć wpływ na przeżycie lub mogą zwiększyć ryzyko związane z zastosowaną interwencją; ▪ Warunki i zachowania, które mogą mieć wpływ na przebieg badania (np. brak akceptacji warunków badania, tj. randomizacji; niezdolność do przejścia 0,25 mil w 10 min; ciąża i wiek rozrodzcy; poważne zaburzenia psychiczne); ▪ Leki i schorzenia, które mogą zaburzać ocenę cukrzycy (np. diuretyki tiazydowe; β-blokeru ogólnoustrojowe; niacyna, w dawkach wskazanych przy obniżeniu stężenia triglicerydów w surowicy; glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe; selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny w dawkach wskazanych w celu zmniejszenia masy ciała itp.) 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ryzyko rozwoju cukrzycy wg kryteriów ADA, tj. glikemia na czczo ≥ 126 mg /dl [7,0 mmol /l] lub glikemia poposiłkowa ≥ 200 mg / dl [11,1 mmol /l] po 75 gram OGTT i potwierdzone powtórzonym testem). <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ choroby układu krążenia i ich czynniki ryzyka; ▪ zmiany glikemii; ▪ wydzielanie insuliny i insulinowrażliwość, ▪ otyłość, aktywność fizyczna i spożycie składników odżywczych; ▪ jakość życia; ▪ występowanie działań niepożądanych.
Grupa	Interwencja	Liczba pacjentów													
I.	LSM	1079													
II.	MET	1073													
III.	PLC	1082													

<p>DPPOS (The Diabetes Prevention Program Outcomes Study) NCT00038727</p> <p>Knowler 2009 [Perrnault 2012, Orchard 2013, Bray 2012]</p> <p>Sponsor: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)</p>	<p><u>Metodyka:</u> badanie prospektywne obejmujące 3 grupy pacjentów</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Czas trwania badania (wyłącznie DPPOS): wrzesień 2002-2013 r.; mediana 5,7 lat; okres obserwacji/leczenia (łącznie z DPP): 10 lat (zakres: 9,0 – 10,5 lat)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><u>Grupa</u></th> <th><u>Interwencja</u></th> <th><u>Liczba pacjentów</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I.</td> <td>LSM</td> <td>910 os</td> </tr> <tr> <td>II.</td> <td>MET</td> <td>924 os.</td> </tr> <tr> <td>III.</td> <td>PLC</td> <td>932 os.</td> </tr> </tbody> </table> <p>I. intensywna zmiana stylu życia: dieta + ćwiczenia (osiągnięcie utraty 7% początkowej wagi oraz 150 min aktywności tygodniowo i utrzymanie tego stanu); II. metformina (850 mg x 2 dziennie) + standardowa dieta i ćwiczenia; III. PLC ^ + standardowa dieta i ćwiczenia.</p> <p>Pacjenci uczestniczący w badaniu DPP zostali zaproszeni i włączeni do badania DPPOS, bez względu na to, czy rozwinęła się u nich cukrzyca czy nie. (dot. pacjentów, którzy przeżyli i nie wycofali zgody na udział w badaniu).</p> <p>Badanie obejmowało 1-2 tygodniową fazę wash-out w celu oszacowania, czy terapia metforminą wpłynęła na redukcję ryzyka wystąpienia cukrzycy.</p> <p>Wszystkim uczestnikom zaoferowano program HELP dotyczący zmiany stylu życia, tj. zmniejszenia i utrzymania zredukowanej wagi oraz zwiększenia aktywności fizycznej (program obejmował okres między badaniem DPP a DPPOS, tj. 1.08.2001 – 31.08.2002 r., sesje odbywały się co 3 miesiące).</p> <p>Uczestnikom wcześniej włączonym do grupy I zaoferowano dodatkowo zajęcia grupowe (BOOTS) obejmujące cztery sesje rocznie w celu poprawy samokontroli nad zachowaniami wpływającymi na utratę wagi.</p> <p>Pacjenci losowo przydzieleni w DPP do grupy stosującej metforminę kontynuowali przyjmowanie jej w schemacie 850 mg 2 × dziennie (chyba, że rozwinęła się cukrzyca z HbA_{1c} powyżej 7% i wymagane było zastosowanie innego rodzaju leczenia lub konieczne było odstawienie leku z innych powodów).</p> <p>^ Pacjenci przydzieleni pierwotnie do grupy otrzymującej placebo przestali je przyjmować w sierpniu 2001 r.</p>	<u>Grupa</u>	<u>Interwencja</u>	<u>Liczba pacjentów</u>	I.	LSM	910 os	II.	MET	924 os.	III.	PLC	932 os.	<p><u>Kryteria włączenia i wyłączenia:</u></p> <p>Do badania włączono pacjentów z badania DPP. (patrz wyżej)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko rozwoju cukrzycy wg kryteriów ADA (patrz DPP)
<u>Grupa</u>	<u>Interwencja</u>	<u>Liczba pacjentów</u>													
I.	LSM	910 os													
II.	MET	924 os.													
III.	PLC	932 os.													

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania pierwotne włączone do analizy głównej AKL wnioskodawcy, tj. Lehtovirta 2001 i Hydrie 2012 były badaniami RCT odpowiednio średniej i niskiej wiarygodności – w AKL wnioskodawcy zostały ocenione odpowiednio na 3 i 2 punkty w skali Jadad, co jest to zgodne z oceną analityków Agencji.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (AKL s. 109-111, 119):

1. „W próbach klinicznych włączonych do analizy głównej analizowano większość ww. punktów końcowych, w tym również punkty końcowe istotne z klinicznego punktu widzenia. Należy jednak podkreślić, iż w ocenie częstość wystąpienia cukrzycy de novo oraz zgonów, zastosowany w badaniach okres leczenia może okazać się zbyt krótkim, celem wykazania różnic w efekcie pomiędzy porównywanymi grupami.”
„niektóre działania niepożądane mogą pojawić się w dłuższym okresie obserwacji”.
2. „Należy podkreślić, iż w zakresie włączonych badań klinicznych, nie przedstawiono wyników oceniających wpływ leczenia metforminą na jakość życia pacjentów. Niemniej jednak na podstawie uzyskanych wyników dotyczących stopnia utraty pacjentów z włączonego badania Hydrie 2012 można wnioskować, iż poziom świadomości pacjentów w zakresie profilaktyki cukrzycy ma decydujący wpływ na stopień dyscypliny terapeutycznej, a tym samym na poprawę ich jakości życia wynikającą z utraty masy ciała i unormowania poziomu glikemii.”
3. „Jakość wyników została określona na poziomie średnim (patrz ocena wg GRADE). W opinii autorów raportu mała wielkość próby (badanie Lehtovirta 2001) oraz niezachowanie analizy ITT (Hydrie 2011) stanowią główne determinanty wpływające na jej obniżenie.”
4. „(...) badanie Hydrie 2012 zostało przeprowadzone w warunkach otwartej próby, wydaje się jednak, że brak zaślepienia nie stanowi czynnika powodującego obciążenie wyników w ocenie klinicznie istotnych punktów końcowych, do których należy wystąpienie nowych przypadków cukrzycy czy ocena parametrów kontroli glikemii.”
5. „Autorzy włączonych badań (Lehtovirta 2001, Hydrie 2012) nie przedstawili informacji mówiących o zastosowaniu przez pacjentów leków dodatkowych.”
6. „W obu włączonych badaniach nie przedstawiono danych, które pozwoliłyby stwierdzić, że utajnienie procesu randomizacji (ang. allocation concealment) zostało zachowane.”
7. „Autorzy badania Lehtovirta 2001 nie przedstawili danych na jaką populację pacjentów zostały przedstawione wyniki analizy. Autorzy raportu w przeprowadzonej analizie statystycznej zastosowali podejście konserwatywne i wszystkie wyniki przedstawiono na populację ITT (tj. wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji)”
8. „Sposób prezentacji wyników dotyczący parametrów skuteczności przedstawiony w badaniu Hydrie 2012 uniemożliwił autorom niniejszej analizy przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych (np. brak miary rozrzutu, częstość przedstawiona łącznie dla grup występujących w badaniu czy wyniki zaprezentowane w postaci n/1000 pacjento-miesiący). Dodatkowo, w ocenie skuteczności ww. badania nie została zachowana analiza ITT.”
9. „Autorzy obu włączonych badań nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej.”
10. „W badaniu Lehtovirta 2001 w ocenie punktów końcowego przedstawionych w postaci ciągłej, autorzy raportu mogli przeprowadzić jedynie obliczenia statystyczne średnich wartości wyjściowych. Przeprowadzona przez autorów raportu analiza statystyczna wskazywała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w ocenie średnich wartości końcowych, podczas gdy różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych obliczone przez autorów badania wykazywały istotność statystyczną w ocenie: FPG, masa ciała oraz niektóre wyniki parametrów metabolicznych. Uznano, iż autorzy badania w ocenie statystycznej dysponowali dokładniejszymi danymi (dane z poziomu pacjenta, umożliwiające m.in. analizę rozkładu wyników i dobór odpowiedniego do rozkładu wyników testu statystycznego), dlatego też zdecydowano się na wnioskowanie zgodne z tym opisanym w badaniu.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

W badaniach brak informacji o tym, czy pacjenci przed rozpoczęciem przyjmowania metforminy byli poddani diecie i ćwiczeniom fizycznym, które okazałyby się bezskuteczne, tj. nie przywróciły prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Brak zatem informacji, czy populacja pacjentów jest w pełni zgodna z zapisami w ChPL dla produktu leczniczego Metformax 500.

Co prawda według autorów AKL wnioskodawcy „Do badania Lehtovirta 2001 włączano pacjentów, którzy pomimo stosowania (tj. 12 miesięcy przed randomizacją) terapii behawioralnej (dieta + ćwiczenia) w dalszym ciągu wykazywali nieprawidłową tolerancję glukozy potwierdzoną testem OGTT.” (s. 109 AKL), jednakże analitycy Agencji nie znaleźli takich informacji w publikacji źródłowej, ani w publikacji dotyczącej badania Botnia, którego uczestnikami byli pacjenci zrandomizowani do badania Lehtovirta 2001 (badanie Botnia miało na celu zbadanie zależności między występowaniem cukrzycy u rodziców a nieprawidłowościami u potomstwa - Groop 1996, Mahtani 1996). W badaniu Lehtovirta 2001 znajduje się jedynie zapis, że do badania Lehtovirta 2001 włączono 40 pierwszych pacjentów uczestniczących w badaniu Botnia, u których nieprawidłowa tolerancja glukozy była potwierdzona powtórным testem OGTT wykonanym po roku.

Wg autorów AKL wnioskodawcy „autorzy badania Hydrie 2011 nie przedstawili informacji mówiących wprost o stosowaniu przez pacjentów wcześniejszej terapii behawioralnej. Jednakże w AKL wnioskodawcy przyjęto następujące założenie (s. 27 i s. 117 AKL): „Z uwagi na specyfikę omawianego problemu zdrowotnego (stan przedcukrzycowy) oraz zasady przeprowadzanych badań, jeżeli w zidentyfikowanych badaniach klinicznych nie przedstawiono informacji mówiących wprost, że mamy do czynienia z populacją pacjentów z nowozdiagnozowanym stanem przedcukrzycowym (IGT) zakładano, że istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo ich wcześniejszego leczenia z udziałem postępowania behawioralnego i populacja jest zgodna z predefiniowaną”. Według analityków Agencji tego typu odgórne założenie niesie ze sobą dużą dozę niepewności. Tym bardziej, że z opisu metodologii badania Hydrie 2012 dotyczącego rekrutacji pacjentów można wywnioskować, że byli to pacjenci ze stanem przedcukrzycowym zdiagnozowanym w trakcie rekrutacji do badania, zatem z nowozdiagnozowanym stanem przedcukrzycowym. Pacjentów rekrutowano do badania w następujący sposób – w czasie dwudniowych wykładów dotyczących zapobiegania cukrzycy, przeprowadzanych w różnych częściach miasta, proszono publiczność o wypełnienie kwestionariusza mającego na celu określić ryzyko wystąpienia cukrzycy. Następnie osoby z grupy wysokiego ryzyka były zapraszane na przeprowadzenie testu OGTT, osoby u których wykazano nieprawidłową tolerancję glukozy były zapraszane do wzięcia udziału w badaniu klinicznym.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

„Ograniczenia niniejszej analizy klinicznej wynikają głównie z ograniczeń dostępnych danych.” (s. 109 AKL)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

W AKL wnioskodawcy dostrzeżono kilka pomyłek. Przykładowo:

- W tabelarycznym zestawieniu wyników odnalezionych przeglądów systematycznych na s. 32 błędnie podano roku publikacji przeglądów Merlotii 2014a i Merlotii 2014b jako 2012 (w innych miejscach AKL podano prawidłowy rok).
- Przy opisie populacji badania DPP (s. 98 AKL) podano, że do badania włączano pacjentów z IGT lub IFG, podczas gdy w publikacji źródłowej (Bray 1999), wynika, że wszyscy pacjenci mieli zdiagnozowane zarówno IGT jak IFG.
- W opisie wyników z badania Lehtovirta 2001 w AKL wnioskodawcy (str. 47) wskazano, iż „Zmiany te (tj. 20% poprawa metabolizmu glukozy po stymulacji insuliną w porównaniu z placebo (p = 0,01), co wpłynęło na istotne zwiększenie oksydacji glukozy – przyp. analityków Agencji) były związane z poprawą tolerancji glukozy, która utrzymywała się w okresie 12 miesięcy obserwacji”. Wnioskodawca pominął w AKL uwagę autorów badania, którzy wskazali, iż zmiany te były związane z nieznaczną poprawą tolerancji glukozy utrzymującej się w okresie 12 miesięcy obserwacji.
- W opisie wyników skuteczności (dot. badania Lehtovirta 2001) w AKL wnioskodawcy (str. 43) wskazano, iż: „Na podstawie danych (...) można wnioskować, iż przyjmowanie metforminy dwa razy dziennie w dawce 500 mg przez okres 6 miesięcy wiąże się z statystycznie istotnie większą redukcją masy ciała w porównaniu do placebo (p = 0,07).” Dodatkowo, na str. 41 w AKL wnioskodawcy wskazano, iż „Na podstawie danych (...) można wnioskować, iż przyjmowanie metforminy dwa razy dziennie w dawce 500 mg przez okres 6 miesięcy (łącznie z postępowaniem behawioralnym) wiąże się ze statystycznie istotnie większą redukcją stężenia FPG w porównaniu do placebo (p = 0,08).”

Według analityków Agencji wnioskowanie takie jest błędne, w związku z przyjęciem przez wnioskodawcę za istotny statystycznie wynik, gdzie wartość p=0,07 lub p=0,08. Za istotne statystycznie autorzy badania Lehtovirta 2001 przyjmowali wyniki z wartością p<0,05 i tak też powinien być postąpić wnioskodawca.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki badań dotyczących skuteczności metforminy w dawce **500 mg** stosowanej 2 razy dziennie (interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym).

Badanie Hydrie 2012

Wyniki badania Hydrie 2012 wskazują, iż nowe przypadki cukrzycy najczęściej rejestrowano w grupie pacjentów, którym zapewniono jedynie standardowe poradnictwo dotyczące terapii behawioralnej (tj. SMA). Autorzy publikacji Hydrie 2012 wskazują, iż całkowita liczba nowych przypadków cukrzycy wyniosła 47, czyli 4 przypadki na 1000 osobo-miesiący.

Oszacowana przez autorów badania wartość parametru NNT jest zbliżona w obu grupach interwencyjnych (tj. MET + LSM oraz LSM) i wynosi odpowiednio 9 i 8 osób. Oznacza to, iż stosując modyfikację stylu życia lub MET+ LSM (MET w dawce 500 mg dwa razy dziennie) zamiast standardowego poradnictwa w zakresie terapii behawioralnej przez okres 18 miesięcy, odpowiednio u 9 i 8 osób można spodziewać się uniknięcia wystąpienia jednego nowego przypadku cukrzycy.

Tabela 13. Ryzyko rozwoju cukrzycy

Okres obserwacji [miesiące]	Liczba pacjentów			Nowe przypadki cukrzycy (n/1000 osobo-miesiący)*			RRR [% (95% CI)]*	
	MET + LSM	SMA	LSM	MET + LSM	SMA	LSM	LSM vs SMA	MET + LSM vs SMA
18	85	82	107	2,3	8,6	2,5	71 (13,7; 90,3)	76,5 (19,7; 93,1)

*obliczone przez autorów badania

Badanie Lehtovirta 2001

Poniższe wyniki z badania Lehtovirta 2001 wskazują, iż nowe przypadki cukrzycy zarejestrowano u jednego pacjenta z grupy MET oraz u jednego pacjenta z grupy kontrolnej. Oszacowany iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi OR = 1,0 (95% CI: 0,01; 82,58) i nie wykazuje istotności statystycznej.

Tabela 14. Ryzyko rozwoju cukrzycy

Okres obserwacji [miesiące]	Liczba pacjentów		Nowe przypadki cukrzycy n (%)		OR (95% CI)
	MET + SMA	PLC +SMA	MET + SMA	PLC + SMA	
6	20	20	1 (5,0)	1 (5,0)	1,0 (0,01; 82,58)

W Tabeli 15. przedstawiono dane dotyczące średnich końcowych wyników stężenia glikemii na czczo (FPG) oraz glikemii w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy (OGTT) po 6 miesiącach leczenia.

Poniższe wyniki wskazują, iż większe obniżenie stężenia FPG względem wartości wyjściowych odnotowano w grupie metforminy (spadek o 0,4 mmol/l) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (spadek o 0,1 mmol/l). Wynik ten nie jest jednak istotny statystycznie (p = 0,08).

W okresie wyjściowym wartość (OGTT) w obu porównywanych grupach wynosiła 8,1 mmol/l, co wskazywało na nieprawidłową tolerancję glukozy. Po 6 miesiącach leczenia, zarówno w grupie placebo, jak i w grupie metforminy glikemia spadła do poziomu 7,6 – 7,5 mmol/l, a zatem do poziomu świadczącego o uzyskaniu prawidłowej tolerancji glukozy. Obliczona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi różnica nie wykazała jednak znamienności statystycznej.

Tabela 15. Wyniki oceny parametrów kontroli glikemii (FPG, OGTT) po 6 miesiącach terapii

Parametr	Okres obserwacji [miesiące]	Liczba pacjentów		Okres wyjściowy (SD)		Okres po 6 msc (SD)		p*
		MET + SMA	PLC + SMA	MET+SMA	PLC+SMA	MET+SMA	PLC+SMA	
FPG (mmol/l)	6	20	20	5,3 (0,4)	5,4 (0,9)	4,9 (0,4)	5,3 (0,9)	0,08
OGTT (mmol/l)				8,1 (0,9)	8,1 (1,8)	7,6 (1,8)	7,5 (1,8)	NS

*Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania Lehtovirta 2001, dla różnicy średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET+SMA a PL+SMA.

Po 6 miesiącach leczenia u 8 pacjentów (40%) z grupy przyjmującej metforminę oraz u 6 pacjentów (30%) z grupy placebo uzyskano normalizację poziomu glikemii. Oszacowany iloraz szans wystąpienia normoglikemii dla 6 miesięcy leczenia nie wykazał istotności statystycznej. Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli:

Tabela 16. Liczba pacjentów z normoglikemią (NGT)

Okres obserwacji [miesiące]	Liczba pacjentów		NGT; n (%)		OR (95% CI)
	MET + SMA	PLC +SMA	MET + SMA	PLC +SMA	
6	20	20	8 (40,0)	6 (30,0)	1,56 (0,35; 7,11)

Pomiędzy grupą przyjmującą metforminę a grupą z placebo nie wykazano istotnych różnic statystycznie w ocenie podstawowych wartości oksydacji glukozy. 6-miesięczne leczenie metforminą spowodowało natomiast 20% poprawę metabolizmu glukozy po stymulacji insuliną w porównaniu z placebo (p = 0,01), co wynikało głównie ze zwiększenia oksydacji glukozy. Wartości po stymulacji insuliną w zakresie oceny oksydacji glukozy wskazują na statystycznie istotny wzrost tego wskaźnika w grupie MET +SMA względem PLC + SMA (p=0,03). Wg autorów badania zmiany te były związane z minimalną poprawą tolerancji glukozy, która utrzymywała się w okresie 12 miesięcy obserwacji (patrz Tabela 17).

Tabela 17. Ocena wyników analizowanych parametrów metabolicznych

Parametr [μmol/kg FFM/min]	Okres obserwacji [miesiące]	Liczba pacjentów		Okres wyjściowy (SD)		Okres po 6 msc (SD)		p*
		MET + SMA	PLC + SMA	MET+SMA	PLC+SMA	MET+SMA	PLC+SMA	
Wartości podstawowe (basal values)								
Oksydacja glukozy	6	20	20	9,6 (4,4)	9,9 (3,1)	11,2 (4,0)	9,3 (4,4)	NS
Wartości po stymulacji insuliną (insulin-stimulated values)								
Metabolizm glukozy	6	20	20	28,7 (13)	37,2 (15,6)	34,4 (10,7)	33,8 (13,9)	0,01
Oksydacja glukozy	6	20	20	16,6 (3,6)	18,0 (3,6)	19,1 (4,4)	17,5 (5,8)	0,03

*Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania Lehtovirta 2001, dla różnicy średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET+SMA a PL+SMA.

Wyniki przedstawione w Tabeli 18. wskazują, iż po 6 miesiącach leczenia w grupie MET +SMA odnotowano redukcję masy ciała o 2,6 kg względem 1,2 kg w grupie PLC +SMA. Wynik ten nie wiąże się jednak z istotną statystycznie większą redukcją masy ciała w porównaniu do placebo (p = 0,07).

Ocena parametrów masy tłuszczowej oraz beztłuszczowej (FFM) w obu grupach utrzymywała się na podobnym, stałym poziomie względem wartości wyjściowych (jednak średnie zmiany nie wykazują istotności statystycznej).

Tabela 18. Ocena wyników dotyczących parametrów masy ciała

Parametr	Okres obserwacji [miesiące]	Liczba pacjentów		Okres wyjściowy (SD)		Okres po 6 msc (SD)		p*
		MET + SMA	PLC + SMA	MET+SMA	PLC+SMA	MET+SMA	PLC+SMA	
Masa ciała (kg)	6	20	20	91,0 (17,9)	87,8(18,8)	88,4 (18,8)	86,6 (17,9)	0,07
FFM (kg)				65,3 (13,4)	59,7 (8,9)	64,5 (14,3)	59,9 (10,7)	NS
Masa tłuszczowa				28,5 (4,9)	29,3 (8,9)	28,2 (4,9)	28,9 (8,9)	NS

*Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania Lehtovirta 2001, dla różnicy średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET+SMA a PL+SMA.

3.3.3. Dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące ryzyka rozwoju cukrzycy pochodzące z badań obejmujących metforminę w dawce **850 mg** stosowanej 2 razy dziennie. Wniosek refundacyjny nie dotyczy tej dawki metforminy, jednakże przedstawienie tych wyników wydaje się zasadne ze względu na wytyczne kliniczne PTBO i dłuższy okres obserwacji niż w badaniach dotyczących dawki 500 mg (patrz Uwagi analityków Agencji w Rozdz. 3.3.1.2 AWA).

DPP (The Diabetes Prevention Program)

W okresie obserwacji wynoszącym średnio 2,8 roku zapadalność na cukrzycę w grupie przyjmującej MET w dawce 850 mg wyniosła 7,8/100 pacjento-lat, w grupie PLC 11,0/100 pacjento-lat, natomiast w grupie LSM 4,8 pacjento-lat. Zapadalność na cukrzycę była mniejsza o 58% w grupie LSM i o 31% w grupie MET w porównaniu z placebo oraz o 39% mniejsze w grupie LSM w porównaniu do grupy MET. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Zapadalność na cukrzycę (pacjento-lata) oraz redukcja zapadalności na cukrzycę dla badania DPP

Okres obserwacji [średnia lat]	Zapadalność na cukrzycę [pacjento-lata]			Redukcja zapadalności [% (95% CI)]		
	MET (850mg)	PLC	LSM	LSM vs PLC	MET vs PLC	LSM vs MET
2,8	7,8/100	11,0/100	4,8/100	58 (48; 66)	31 (17; 43)	39 (24, 51)

Prawdopodobieństwo rozwinięcia się cukrzycy w ciągu 3 lat w grupach PLC, MET i LSM wynosiło odpowiednio 28,9%, 21,7% oraz 14,4%. Na podstawie tego szacuje się, że w ciągu 3 lat, w celu uniknięcia wystąpienia 1 przypadku cukrzycy należałoby stosować LSM u 6,9 osób (95% CI: 5,4; 9,5), a metforminę u 13,9 osób (95% CI: 8,7; 33,9). Podsumowując zarówno zmiana stylu życia jak i leczenie metforminą redukują zapadalność na cukrzycę, przy czym LSM jest bardziej efektywne, niż leczenie farmakologiczne.

DPPOS (The Diabetes Prevention Program Outcomes Study)

W okresie obserwacji wynoszącym 10 lat (mediana) zapadalność na cukrzycę w grupie przyjmującej MET, w dawce 850 mg wyniosła 4,9/100 pacjento-lat, w grupie PLC 5,6/100 pacjento-lat, natomiast w grupie LSM 5,9 pacjento-lat. Zapadalność na cukrzycę była mniejsza o 34% w grupie LSM i o 18% w grupie MET w porównaniu z placebo. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Zapadalność na cukrzycę (pacjento-lata) oraz redukcja zapadalności na cukrzycę dla badania DPP

Okres obserwacji [mediana lat]	Zapadalność na cukrzycę [pacjento-lata]			Redukcja zapadalności [% (95% CI)]		
	MET (850mg)	PLC	LSM	LSM vs PLC	MET vs PLC	LSM vs MET
10	4,9/100	5,6/100	5,9/100	34 (24; 42)	18 (7; 28)	bd

3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie Hydrie 2012

Wyniki badania Hydrie 2012 wskazują, iż pomiędzy analizowanymi grupami w badaniu nie występuje statystycznie istotna różnica w szansie wystąpienia zgonu.

Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych była wyższa w grupie ocenianej interwencji (5 przypadków zdarzeń niepożądanych) w porównaniu do pozostałych obserwowanych grup (brak odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych). Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 13,19 (95% CI: 0,72; 241,72) i nie jest istotny statystycznie. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli:

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa – MET (w dawce 500 mg) + LSM

Parametr	Okres obserwacji [miesiące]	n/N [^]			OR (95% CI)	
		MET + LSM	SMA	LSM	MET + LSM vs SMA	LSM vs SMA
Zgony	18	0/95	2/108	0/114	0,15 (0,01; 2,45)	0,13 (0,01; 2,04)
Zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe	18	5/95	0/108	0/114	13,19 (0,72; 241,72)	–

[^] liczba przypadków / liczba pacjentów ogółem.

Badanie Lehtovirta 2001

Przedstawione w Tabeli 21. wyniki badania Lehtovirta 2001 wskazują, iż częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych była wyższa w grupie ocenianej interwencji (40% pacjentów) w porównaniu do grupy kontrolnej (25% pacjentów). Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 2,0 (95% CI: 0,43; 9,83) i nie jest istotny statystycznie.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa – MET (w dawce 500 mg) + SMA

Parametr	Okres obserwacji [miesiące]	n/N [^]		OR (95% CI)
		MET + SMA	PLC + SMA	
Zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe	6	8/20	8/20	2,0 (0,43; 9,83)

[^] liczba przypadków / liczba pacjentów ogółem.

ChPL Metformax 500

Najczęstsze działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: „zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu (bardzo często tj. $\geq 1/10$). Takie objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.”

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- „Kwasica mleczanowa jest rzadkim, ale ciężkim (z wysoką śmiertelnością w przypadku braku odpowiedniego leczenia) powikłaniem metabolicznym, mogącym powstać w wyniku kumulacji metforminy. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą występowały przede wszystkim u osób z cukrzycą i znaczną niewydolnością nerek. (...)”
- „Ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w czasie leczenia należy oznaczać klirens kreatyniny (...)”
- Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod w trakcie badań radiologicznych może spowodować niewydolność nerek, dlatego należy przerwać podawanie metforminy przed badaniem lub na czas badania (...)”

- Podawanie metforminy chlorowodoru należy przerwać na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym wykonywanym w znieczuleniu ogólnym podpajęczynowym lub zewnątrzoponowym. (...)

3.3.5. Dodatkowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa

DPP (The Diabetes Prevention Program)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania DPP.

Tabela 23. Dodatkowe wyniki analizy bezpieczeństwa – metformina w dawce 850 mg

Parametr	MET (850mg)	PLC	LSM
Zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat)			
Żołądkowo-jelitowe*	77,8 [^]	30,7	12,9 [^]
Mięśniowo-szkieletowe	20,0	21,1	24,1 [^]
Zgony	0,20	0,16	0,10
Hospitalizacje			
Co najmniej 1 przyjęcie do szpitala (%)	15,9	16,1	15,6
Liczba przyjęć/100 pacjento-lat	8,4	7,9	8,0
Mediana pobytu w szpitalu (dni)	3	3	3

* w tym biegunki, wzdęcia, nudności i wymioty ** w tym bóle mięśniowe, zapalenia i bóle stawów
[^] p<0,0167 względem placebo

Największą liczbę zdarzeń żołądkowo – jelitowych, w tym biegunki, wzdęcia, nudności i wymioty odnotowano w grupie MET (77,8/100 pacjento-lat), w grupie PLC 30,7/100 pacjento-lat, natomiast najniższą liczbę zdarzeń w grupie LSM (12,9/ pacjento-lat). Liczba zdarzeń mięśniowo-szkieletowych (w tym bóle mięśniowe, zapalenia i bóle stawów) była porównywalna we wszystkich grupach i wyniosła 20,0-24,1/100 pacjento-lat. Odnotowana liczba zgonów to 0,20/100 w grupie MET, 0,16/100 w grupie PLC oraz 0,10/100 pacjento-lat w grupie LSM.

Na częstość hospitalizacji i czas pobytu w szpitalu nie wpłynęła metoda stosowanej terapii i wyniki dla wszystkich grup były zbliżone.

DPPOS (The Diabetes Prevention Program Outcomes Study)

Zastosowane schematy leczenia wpłynęły na redukcję ciśnienia tętniczego (skurczowego o 2-3 mmHg, a rozkurczowego o 6-6,5 mmHg), zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL (0,47-0,54 mmol/l), trójglicerydów (o 0,18–0,32 mmol/l) oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (o 0,13-0,16 mmol/l).

Częstość zdarzeń żołądkowo-jelitowych była większa w grupie MET. Nie odnotowano wystąpienia niespodziewanych zdarzeń niepożądanych. U 7 pacjentów z metforminy oraz u 8 pacjentów z grupy placebo wystąpiła hipoglikemia. Natomiast u 50 pacjentów przyjmujących metforminę oraz u 38 pacjentów przyjmujących placebo odnotowano wystąpienie anemii. W badaniu odnotowano jedynie 2 ciężkie przypadki anemii w grupie MET oraz 1 przypadek w grupie PLC. W okresie obserwacji wynoszącym prawie 18 000 pacjento-lat nie odnotowano wystąpienia kwasicy mleczanowej oraz hipoglikemii.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł analiz oceniających opłacalność stosowania metforminy w dawce 500 mg we wnioskowanym wskazaniu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności stosowania produktu leczniczego Metformax 500 (metformina) u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy (stan przedcukrzycowy) w warunkach polskich.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

MET + SMA vs SMA

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Dożywotni

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

Koszty

W ramach analizy wnioskodawca uwzględnił następujące medyczne koszty kategorie kosztów:

- koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych: metformina, pochodne sulfonilomocznika;
- koszty insuliny;
- koszty wizyt monitorujących w poradni podstawowej opieki zdrowotnej oraz w poradni diabetologicznej;
- koszty monitorowania glikemii (testy paskowe, lancety do nakłuwaczy, igły do piór insulinowych);
- koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2 (amputacja, choroba niedokrwienna serca, przewlekła niewydolność serca, schyłkowa niewydolność nerek, udar, utrata wzroku, zawał serca).

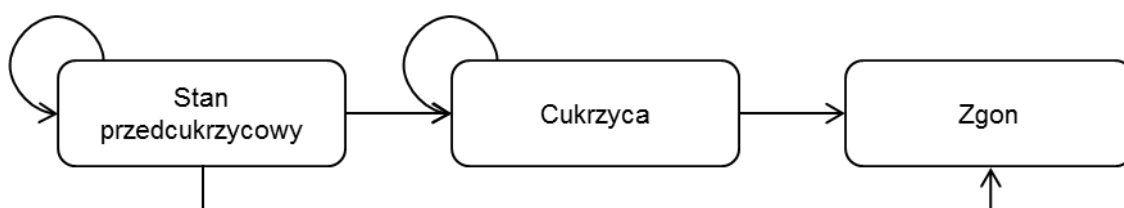
Model

W celu oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych posłużono się modelem skonstruowanym w programie TreeAge Pro 2012. Struktura modelu została skonstruowana w oparciu o: możliwy przebieg profilaktyki przeciwcukrzycowej, możliwy przebieg cukrzycy typu 2, modele stworzone na potrzeby zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących profilaktyki przeciwcukrzycowej.

W modelu przyjęto, że długość cyklu wynosi 6 miesięcy. Długość cyklu odpowiada przyjętej częstotliwości zmian stanów zdrowia w modelu. W modelu uwzględniono korektę do połowy cyklu.

Schemat modelu został przedstawiony na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Uproszczony schemat modelu wnioskodawcy



Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy**Tabela 24. Parametry modelu dla stanu przedcukrzycowego**

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt Metformax 500	Tab. 13 w AE wnioskodawcy	Wniosek refundacyjny
Koszt porad lekarza POZ	Tab. 19 w AE wnioskodawcy	Zarządzenia Prezesa NFZ
Użyteczność	Rozdz. 4.3.6 AE wnioskodawcy	Przegląd wnioskodawcy
Skuteczność MET+ZB	Tab. 5 i 6 w AE wnioskodawcy	Obliczenia własne na podst. AKL*
Skuteczność ZB	Tab. 5 i 6 w AE wnioskodawcy	Obliczenia własne na podst. AKL

* uwzględniono dodatkowe dane dot. skuteczności nieprzedstawione w AKL wnioskodawcy (dane z badania DPP dla dawki 850 mg)

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Z uwagi na fakt, iż przyjęty horyzont czasowy wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, z których zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, konieczna była ekstrapolacja wyników badania poza horyzont badań klinicznych. Ograniczeniem niniejszej analizy może być brak odpowiednich danych dla wieloletniego horyzontu czasowego, dotyczących skuteczności terapii oraz odsetków wycofań z leczenia cukrzycy typu 2.”
- „Pewne ograniczenia niniejszej analizy są spowodowane wykorzystaniem założeń modeli UKPDS Outcomes Model oraz Eastman 1997, w których równania ryzyka powstały w oparciu o dane dla populacji odpowiednio Wielkiej Brytanii i USA, zatem mogą nie być w pełni reprezentatywne dla populacji uwzględnionej w niniejszej analizie. Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak możliwości wykorzystania jednego źródła danych dotyczących użyteczności, spowodowany brakiem wystarczających informacji dotyczących wszystkich branych pod uwagę stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z cukrzycą w odnalezionych publikacjach. Przyjęte w analizie dane dotyczące użyteczności dla powikłań cukrzycowych pochodzą z wiarygodnych źródeł i zostały wykorzystane w innych analizach ekonomicznych dotyczących cukrzycy typu 2. Należy jednak zdawać sobie sprawę z faktu, że wykorzystywanie danych z różnych źródeł może niekiedy prowadzić do wniosków obarczonych błędem. W ramach przeprowadzonego przeglądu użyteczności stanów zdrowia towarzyszących cukrzycy typu 2 odnaleziono znaczącą liczbę zarówno badań pierwotnych jak i wtórnych. Użyteczności zawarte w publikacjach opisujących te badania cechują się pewnym zakresem zmienności.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	?	Przedstawiono niewłaściwe dane dot. skuteczności (komentarz pod tabelą dot. skuteczności).
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	?	Charakterystyka pacjentów na podstawie populacji niezgodnej z wnioskowaną (z badania Hydrie 2012), jednakże charakterystyka uwzględnia na etapie profilaktyki jedynie wiek i płeć (komentarz pod tabelą dot. skuteczności)..
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Przedstawiono niewłaściwe dane dot. skuteczności (komentarz pod tabelą dot. skuteczności).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Przedstawiono niewłaściwe dane dot. skuteczności (komentarz pod tabelą dot. skuteczności).

Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Przy założeniu zakończenia refundacji preparatów metforminy we wskazaniu off-label w przypadku objęcia refundacją leku Metformax 500 komparator jest właściwy. Przy alternatywnym założeniu utrzymania refundacji preparatów metforminy we wskazaniu off-label w przypadku objęcia refundacją leku Metformax 500 komparatorem powinny być preparaty metforminy refundowane we wskazaniu off-label (patrz rozdział Obliczenia własne Agencji).
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	–
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	W modelu uwzględniono wyniki dla populacji niezgodnej z wnioskiem refundacyjnym (komentarz pod tabelą dot. skuteczności).
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	–
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	–
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	–
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	Stwierdzono błędy w następujących domenach: ocena skuteczności klinicznej, różne schematy leczenia cukrzycy dla interwencji i komparatora, stopy dyskontowe (patrz komentarze pod tabelą).

Ocena modelu wnioskodawcy wg analityków Agencji

Użyteczności

W ramach wyszukiwania wnioskodawca odnalazł jedną publikację (van Wier 2013) w której wskazano na wartości użyteczności (kwestionariusz EQ-5D-3L) w stanie przedcukrzycowym. Zastosowane kwerendy mogą w opinii analityków Agencji zostać uznane za prawidłowe.

Dodatkowo w literaturze stosuje się podejście polegające na przypisaniu początkowych wartości użyteczności jak pacjentom z populacji ogólnej a następnie modelowanie spadku użyteczności związanego ze wzrostem masy ciała (związek pomiędzy wagą pacjenta a użytecznością – np. Dennett 2008). Przyjęte przez wnioskodawcę wartości użyteczności stanu przedcukrzycowego są zbliżone do wartości użyteczności w badanej próbie z populacji polskiej (Golicki 2010), przy czym należy zauważyć, iż wnioskodawca nie modeluje zmiany masy ciała w ramach stanu przedcukrzycowego.

Analitycy Agencji odnaleźli dane dot. pomiaru użyteczności w badaniu DPP (Knowler 2003). W badaniu tym dokonywano pomiaru użyteczności za pomocą innego kwestionariusza (QWB-SA). Ze względu na różne kwestionariusze wartości użyteczności są odmienne. Najkorzystniejszy wpływ na jakość życia obserwowano w grupie pacjentów poddanych intensywnej modyfikacji życia, następnie farmakoterapii metforminą, a na końcu w grupie placebo. Powyższe może być związane z różną skutecznością zastosowanych interwencji obserwowaną w badaniu DPP.

W związku z faktem, iż w dalszym etapie modelowania choroby (cukrzyca) zastosowano użyteczności mierzone za pomocą EQ-5D, jako podejście zasadne należy uznać wykorzystanie w ramach stanu przedcukrzycowego użyteczności uzyskanych za pomocą identycznych kwestionariuszy.

Skuteczność

Skuteczność profilaktyki przeciwcukrzycowej została uwzględniona w modelu w dwóch okresach (do i po 18 miesiącu terapii). W ramach pierwszego okresu wykorzystano wyniki z badania Hydrie 2012 (metformina w dawce 500 mg 2x/dz.), natomiast w ramach okresu drugiego wyniki z badania DPP (metformina w dawce 850 mg 2x/dz.).

W związku z wnioskowanym wskazaniem (oraz zgodnym wskazaniem zarejestrowanym), tj. „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”, uwzględnione w modelu dane dotyczące skuteczności odnoszą się do niewłaściwej populacji. Zarówno badanie Hydrie 2012 jak i DPP (Knowler 2002) dotyczyły pacjentów nowozdiagnozowanych, nie zaś pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii behawioralnej (jak założył wnioskodawca – patrz również uwagi w rozdz. 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy).

Jedyne badanie przedstawione w ramach analizy klinicznej, które dotyczy populacji wnioskowanej to badanie Lehtovirta 2001. W badaniu tym uczestniczyli pacjenci po dwóch pomiarach wskazujących na IGT w odstępie roku (pacjenci z badania Botnia). W badaniu tym nie wykazano różnic pomiędzy grupą przyjmującą metforminę w dawce 500 mg 2x/dz. a grupą przyjmującą placebo w zakresie zapobiegania cukrzycy w okresie 6 miesięcy trwania badania.

Należy dodatkowo zwrócić uwagę na niekonsekwencję wnioskodawcy, który twierdzi (w uzupełnieniach do raportu HTA), iż „należy w tym miejscu podkreślić, iż przedmiotem wniosku o objęcie refundacją jest jedynie produkt leczniczy Metformax 500” oraz dalej „włączenie badań dla dawki 2x850 mg byłoby niewłaściwe dla przedmiotowego wniosku dotyczącego produktu Metformax® w dawce 500 mg”. Wobec powyższej argumentacji wnioskodawcy należy uznać uwzględnienie w modelu wyników dla dawki 850 mg (badanie DPP) za niewłaściwe.

Uwzględnione koszty

W stanie przedcukrzycowym wnioskodawca uwzględnił koszty farmakoterapii metforminą i porad lekarskich. W ramach kosztu metforminy wnioskodawca uwzględnił koszt za DDD ważony prognozowanymi udziałami poszczególnych prezentacji leku Metformax 500. W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił oszacowania dla poszczególnych prezentacji oddzielnie. Analitykom Agencji nie udało się uzyskać wyników przedstawionych przez wnioskodawcę, jednakże niezależnie od tego wskazane oszacowania należy uznać za nieprawidłowe, ponieważ dla prezentacji której koszt za DDD jest wyższy wnioskodawca oszacował niższe koszty całkowite.

W ramach kosztu porad lekarskich wnioskodawca uwzględnił korektę współczynnikiem dla cukrzycy lub choroby układu krążenia. Należy tu jednak zauważyć, iż współczynnik ten nie dotyczy wskazania określonego kodem ICD-10 R73.0: nieprawidłowe wyniki testu tolerancji glukozy, tj. odmiennego od kodów dla cukrzycy i kodów dla chorób układu krążenia. Prawidłowe jest uwzględnienie tego współczynnika przez wnioskodawcę w kosztach leczenia cukrzycy, natomiast nieprawidłowe wydaje się uwzględnienie go w kosztach jej profilaktyki (tj. leczenia stanu przedcukrzycowego).

Dyskontowanie

W modelu przyjęto niewłaściwe wartości stopy dyskontowej dla dyskontowania kosztów profilaktyki cukrzycy. Przyjęte wartości stóp dyskontowych odbiegają od wartości określonych w wytycznych HTA w Polsce.

Porównywane schematy leczenia cukrzycy

Przedstawiony przez wnioskodawcę opis przebiegu choroby w stanie cukrzyca budzi duże wątpliwości analityków Agencji. W szczególności przedstawione w modelu dane wskazują, iż skuteczność leczenia pochodzi z publikacji Ferrannini 2009 oraz Matthews 2010. Publikacje te opisują badanie przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i wartością HbA1c 6,5 do 8,5%, którzy przyjmowali metforminę od co najmniej 3 miesięcy (przy stałej dawce ≥ 1500 mg/dz. przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania). W badaniu porównywano wildagliptynę z glimepirydem (jako terapie dwulekowe, dodane do metforminy w niezmienionej dawce).

Wnioskodawca założył w modelu, iż pacjenci leczeni w ramach profilaktyki przeciwcukrzycowej metforminą, po wystąpieniu cukrzycy będą przyjmowali dalej metforminę w monoterapii ale o skuteczności określonej na podstawie skuteczności terapii dwulekowej metformina + wildagliptyna. Natomiast pacjenci niestosujący farmakoterapii w ramach profilaktyki przeciwcukrzycowej, będą przyjmowali w stanie „cukrzyca” metforminę w monoterapii, ale o skuteczności określonej na podstawie skuteczności terapii dwulekowej metformina + glimepiryd).

Należy podkreślić, iż wnioskodawca nie przedstawił dyskusji, wskazującej na zasadność przyjęcia takich założeń (tj. różna skuteczność stosowania metforminy, wyższa po jej wcześniejszym stosowaniu (bez powodzenia) w ramach profilaktyki przeciwcukrzycowej), a przyjęte założenia, w opinii analityków Agencji, w sposób sztuczny powodują zwiększenie skuteczności leczenia cukrzycy w ramieniu interwencji.

Dodatkowo należy zauważyć, iż struktura modelu przedstawionego przez wnioskodawcę, w związku z wprowadzonymi do modelu danymi wejściowymi, zawiera stany nieosiągalne przez teoretycznego pacjenta. Według modelu wnioskodawcy, u każdego pacjenta wchodzącego do stanu cukrzyca będą występowały powikłania (nie ma możliwości znalezienia się pacjenta w stanie cukrzyca bez powikłań). Wnioskodawca nie przedstawił dyskusji, wskazującej na zasadność przyjęcia takich założeń, które w opinii analityków Agencji są nieuzasadnione.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości. Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu zmian następujących parametrów:

- koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2,
- prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy typu 2,
- wartość użyteczności przyjęta dla pacjenta w stanie przedcukrzycowym,
- stopy dyskontowe,
- horyzont czasowy.

Analitykom Agencji nie udało się uzyskać wyników otrzymanych przez wnioskodawcę w zakresie wariantów analizy wrażliwości dotyczących zmiany horyzontu czasowego oraz wartości stóp dyskontowych. Rozbieżności w zakresie wariantów dla stóp dyskontowych mogą wynikać z przyjęcia niewłaściwych wartości w wariantcie podstawowym analizy (patrz dyskusja wcześniej). Wobec nieprzedstawienia modeli ze zmienionymi wartościami dla horyzontu czasowego, analitycy Agencji nie są w stanie wskazać źródła rozbieżności pomiędzy wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę a wynikami Agencji

Oszacowania ceny progowej

Wnioskodawca w nieprawidłowy sposób oszacował progowe ceny zbytu netto (ceny o których mowa w § 5 ust. 2 pkt. 4 rozporządzenia ws. minimalnych wymagań). W obliczeniach wnioskodawcy zestawiono nieprzystające kategorie kosztowe (koszty zdyskontowane i niezdykontowane), co było przyczyną uzyskania nieprawidłowych wyników.

4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki analizy oszacowane przez wnioskodawcę. **Wyniki te zostały przedstawione jedynie poglądowo. W opinii analityków Agencji ograniczenia analizy wnioskodawcy są tak znaczne, iż nie należy wyciągać na ich podstawie wniosków dotyczących efektywności kosztowej technologii.**

Tabela 26. Wyniki AE dla MET + SMA vs SMA - wg wnioskodawcy

Parametr	MET + SMA	SMA
Koszt leczenia [zł]	27 116,13	27 368,73
Koszt inkrementalny [zł]	-252,60	
Efekt [QALY]	14,376	14,284
Efekt inkrementalny [QALY]	0,092	
ICUR [zł/QALY]	-2 758,30	
Progowa CZN [zł] – 60 szt.	61,80	
Progowa CZN [zł] – 30 szt.	37,08	

Według modelu wnioskodawcy w perspektywie wspólnej stosowanie MET + zalecenia behawioralne w porównaniu z samymi zaleceniami behawioralnymi wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,092 QALY przy koszcie niższym o 252,60 zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wskazuje, że MET + zalecenia behawioralne są terapią dominującą (ICUR = -2 758,30 zł/QALY). Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY, wnioskodawca oszacował progową CZN na 61,80 zł dla opakowania 60 sztuk, oraz 37,08 zł dla opakowania 30 sztuk.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wnioskodawcy w odniesieniu do większości parametrów wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie MET + ZB jest terapią dominującą w porównaniu z ZB.

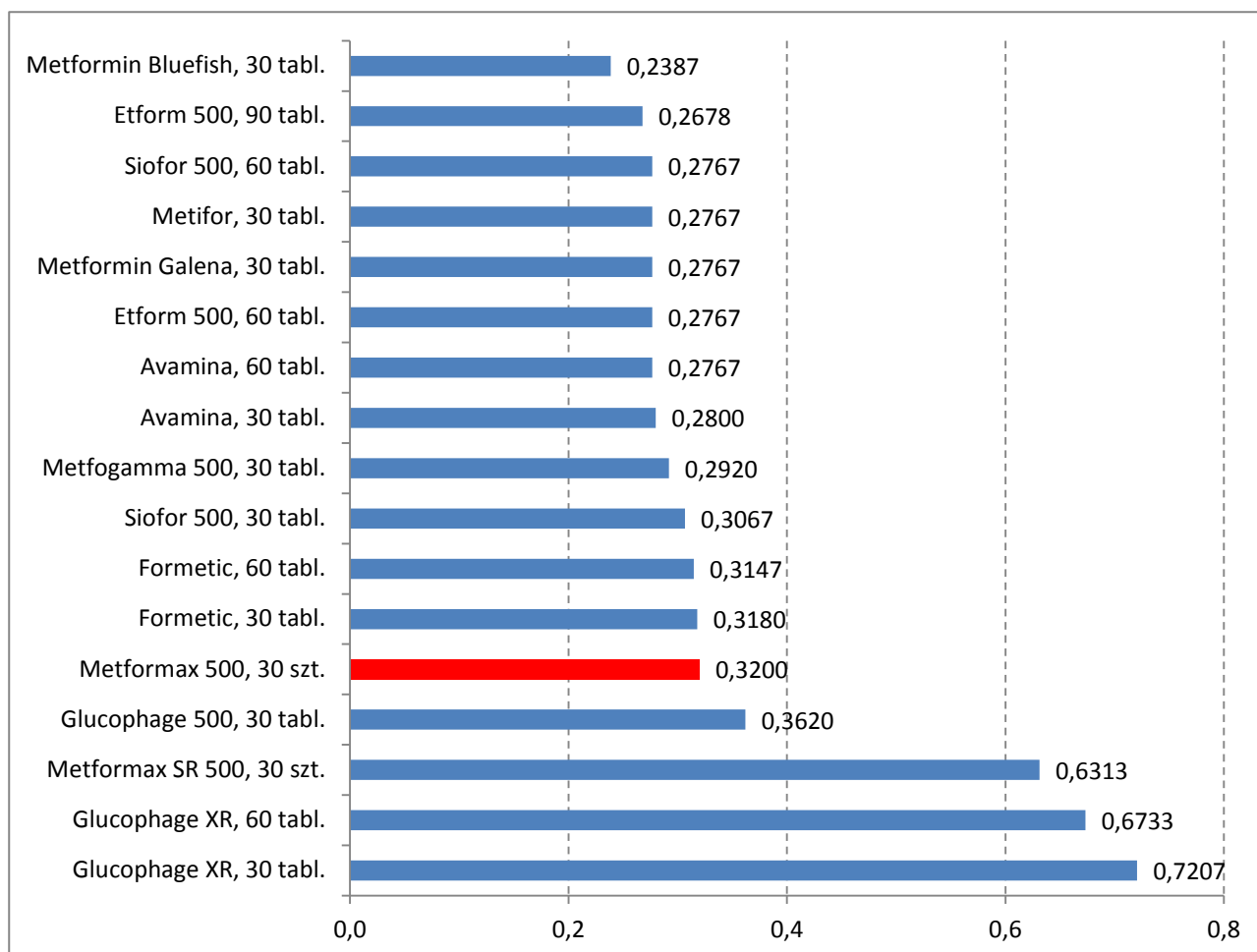
4.4.2. Obliczenia własne Agencji

Sytuacja refundacyjna

W chwili obecnej na wykazie leków refundowanych (MZ 19.12.2014) wśród leków refundowanych we wskazaniu „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)” znajdują się produkty lecznicze zawierające metforminę w dawkach 500, 750, 850 oraz 1 000 mg. Produkty te refundowane są w tym wskazaniu na podstawie art. 40 ustawy o refundacji (off-label) od 01.05.2013 r. Należy zauważyć, iż jeden z tych preparatów – wnioskowana technologia, tj. Metformax 500, od lipca 2014 r. ma zarejestrowane wskazanie: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Na rysunku poniżej (Rysunek 2) przedstawiono wartości kosztu za DDD produktów leczniczych (zawierających metforminę w dawce 500 mg) refundowanych we wskazaniu „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)”.

Rysunek 2. Leki refundowane we wnioskowanym wskazaniu – metforminy 500 mg [zł/DDD]



Najtańszym (koszt za DDD) produktem refundowanym we wskazaniu „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)” jest obecnie Metformin Bluefish w opakowaniu zawierającym 30 tabletek. Do najdroższych należą produkty o przedłużonym uwalnianiu – Metformax SR 500 oraz Glucophage XR.

Problem decyzyjny

W pierwszej wersji wniosku refundacyjnego dla preparatu Metformax 500 (z dnia 30.10.2014 r.), przekazanego AOTM przez Ministra Zdrowia wraz z pismem zlecającym ocenę, wskazanie, w którym lek ma być refundowany określono jako: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy). Wskazanie to było tożsame ze wskazaniem, w którym preparaty zawierające metforminę, w tym Metformax 500, są refundowane pozarejestacyjnie od 01.05.2013 r.

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet wnioskodawcy założono, że w pierwszym roku refundacji preparatu Metformax 500, od maja 2015 r. wnioskowany lek, jako pierwszy i jedyny finansowany ze środków publicznych w zarejestrowanym wskazaniu IGT, przejmie udziały produktów zawierających substancję czynną metformina refundowanych obecnie we wskazaniu pozarejestacyjnym *nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)*, które to zostaną wycofane ze względu na to, że nie będzie spełniony art. 40 Ustawy o refundacji (ponadto w maju 2015 r. straci ważność decyzja o objęciu tych preparatów refundacją, obowiązująca przez dwa lata).

Przy takich założeniach i przedstawionym powyżej zapisie wskazania we wniosku refundacyjnym z 30.10.2014 r., w opinii analityków Agencji nie zachodziły okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, gdyż za jedyny możliwy komparator zgodnie z założeniami wnioskodawcy można było uznać placebo lub brak leczenia w połączeniu z terapią behawioralną (LSM lub SMA), a w przedstawionym przez wnioskodawcę badaniu Lehtovirta 2001 wykazano wyższość metforminy nad placebo w zakresie punktów końcowych związanych z metabolizmem glukozy.

Wskazanie umieszczone we wniosku refundacyjnym z dnia 30.10.2014 r. było niezgodne ze wskazaniem z ChPL dla preparatu Metformax 500 i ze wskazaniem przedstawionym w analizach farmakoekonomicznych, co zostało wskazane Ministerstwu Zdrowia w piśmie dotyczącym wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Wnioskodawca wraz przekazaniem Uzupełnień do raportu HTA złożył w Ministerstwie Zdrowia nową wersję wniosku (z dnia 22.12.2014 r.) ze zmienionym wskazaniem, tj. zgodnym z ChPL „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”.

W opinii analityków, że względu na to, że wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie, w którym preparaty zawierające metforminę są refundowane off-label, istnieje możliwość, że w przypadku objęcia preparatu Metformax 500 refundacją we wnioskowanym wskazaniu, jako refundacją wskazania rejestracyjnego, pozostałe preparaty metforminy w dalszym ciągu będą refundowane off-label. Przy takim scenariuszu jako refundowany komparator dla preparatu Metformax należałoby uznać inne preparaty zawierające metforminę w dawce 500 mg i zachodziłoby okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wyniki obliczeń

Poniżej zestawiono oszacowania ceny zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Metformax 500 (dla obydwu wnioskowanych prezentacji). Przedstawione ceny zostały oszacowane przy założeniu zrównania kosztu za DDD przy jednakowym dawkowaniu produktów (przy niezmiennym podstawie limitu).

Tabela 27. Ceny zbytu netto produktu leczniczego Metformax 500 – perspektywa wspólna

Technologia porównywana	Koszt komparatora za DDD [zł]	Cena zbytu netto Metformax 500 [zł]	
		op. 30 szt.	op. 60 szt.
Glucophage XR, 30 tabl.	0,7207	■	■
Glucophage XR, 60 tabl.	0,6733	■	■
Metformax SR 500, 30 szt.	0,6313	■	■
Glucophage 500, 30 tabl.	0,3620	■	■
Formetic, 30 tabl.	0,3180	■	■
Formetic, 60 tabl.	0,3147	■	■
Siofor 500, 30 tabl.	0,3067	■	■

Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)

Technologia porównywana	Koszt komparatora za DDD [zł]	Cena zbytu netto Metformax 500 [zł]	
		op. 30 szt.	op. 60 szt.
Metfogamma 500, 30 tabl.	0,2920	■	■
Avamina, 30 tabl.	0,2800	■	■
Avamina, 60 tabl.	0,2767	■	■
Etform 500, 60 tabl.	0,2767	■	■
Metformin Galena, 30 tabl.	0,2767	■	■
Metifor, 30 tabl.	0,2767	■	■
Siofor 500, 60 tabl.	0,2767	■	■
Etform 500, 90 tabl.	0,2678	■	■
Metformin Bluefish, 30 tabl.	0,2387	■	■

Dla porównania kosztów stosowania w perspektywie wspólnej, cena zbytu netto produktu leczniczego Metformax 500 przy której nastąpi zrównanie kosztów, tj spełniająca zapisy art. 13 ustawy o refundacji,

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) wynikających z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Metformax 500 (metformina) w nowo zarejestrowanym wskazaniu: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z nieprawidłową tolerancją glukozy (stan przedcukrzycowy), u których za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

2-letni (okres od marca 2015 do lutego 2017 roku). Przy czym okres od marca 2015 r. do lutego 2016 r. określono jako I rok, natomiast okres od marca 2016 r. do lutego 2017 r. jako II rok.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszt leków zawierających substancję czynną metformina.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz „istniejący”, zakładający brak refundacji preparatu Metformax 500 we wskazaniu rejestracyjnym: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi oraz równoczesną kontynuację stanu aktualnego (od maja 2015 r.) dla pozostałych produktów leczniczych zawierających metforminę refundowanych obecnie we wskazaniu nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy) traktowanym jako wskazanie pozarejestracyjne.
- scenariusz „nowy”, w którym preparat Metformax 500 (opakowania zawierające tabletki: 500 mg × 30 tabl., 500 mg × 60 tabl.) od marca 2015 roku uzyskuje refundację w nowym (zarejestrowanym) wskazaniu „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi” w ramach istniejącej grupy limitowej. W scenariuszu tym założono czasowe przejęcie rynku przez Metformax 500 po wycofaniu (od maja 2015 r.) innych leków zawierających metforminę stosowanych we wskazaniu pozarejestracyjnym nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy).

Wnioskodawca założył, że w pierwszym roku (od maja 2015 r.) wnioskowany lek, jako pierwszy i jedyny finansowany ze środków publicznych w zarejestrowanym wskazaniu, przejmie udział produktów zawierających substancję czynną metformina, refundowanych obecnie we wskazaniu pozarejestracyjnym: nieprawidłowa tolerancja glukozy. Przyjęto również, że po roku od momentu wprowadzenia refundacji leku Metformax 500 wszystkie pozostałe zarejestrowane leki zawierające metforminę uzyskają refundację w rozważanym wskazaniu. Według wnioskodawcy czasowe przejęcie rynku przez Metformax 500 jest związane z długością procesu rejestracyjnego oraz długością okresu oceny wniosków refundacyjnych produktów leczniczych, które będą konkurować z wnioskowanym produktem leczniczym.

Ograniczenia według Wnioskodawcy

Nie wskazano.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. 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?	TAK	–
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zostały uzasadnione, jednakże w opinii analityków budzą pewne wątpliwości (patrz komentarz pod tabelą).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej	nd	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Komentarz pod tabelą.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	–
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	Założenia odnośnie populacji docelowej (patrz uwagi pod tabelą).
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	–

Uwagi analityków Agencji**Populacja w której może być stosowany lek**

W AWB wnioskodawcy oszacowano populację, u której może być zastosowana wnioskowana technologia medyczna, na podstawie liczby pacjentów z cukrzycą typu 2 i stanem przedcukrzycowym (tj. 3,66 mln osób), czyli zgodnie ze wskazaniami zawartymi w ChPL. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wg Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z dnia 19 grudnia 2014 r.), a także wg opinii ekspertów, wielkość populacji u której możliwe jest zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej, powinna być poszerzona o wskazania pozarejestrycyjne, tj. zespół policystycznych jajników (około 10-15% kobiet w wieku reprodukcyjnym) oraz zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy. Co więcej, w opinii Konsultanta Wojewódzkiego, Macieja Małeckiego, wnioskowaną technologię medyczną można stosować także w przypadku „Terapii wspomagającej w cukrzycy typu 1 – liczba trudna do oszacowania – do 5% wszystkich pacjentów (w sumie kilka tysięcy osób).”

Ponadto, w AWB wnioskodawcy do oszacowania populacji u której wnioskowana technologia może być zastosowana, jako populację z występującym stanem przedcukrzycowy zdefiniowano wyłącznie chorych z nieprawidłową tolerancją glukozy (tj. IGT). Biorąc pod uwagę definicje przedstawione w publikacjach (m.in.

PTD 2014; Szczeklik 2014; Czupryniak 2013), a także opinie ekspertów, za stan przedcukrzycowy uznaje się występowanie nieprawidłowej glikemii na czczo (tj. IFG) i/lub nieprawidłowej tolerancji glukozy (tj. IGT).

W związku powyższym oszacowania wnioskodawcy dotyczące pacjentów, u których może być stosowany wnioskowany lek, wydają się zaniżone.

Populacja docelowa

Wnioskodawca oszacował wielkość populacji w której będą stosowane produkty lecznicze zawierające metforminę we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych IMS Index. Brak jest w analizach wnioskodawcy dokładnych informacji o metodyce tych oszacowań, w związku z czym należy je traktować z ostrożnością.

Wnioskodawca przedstawił w celu spełnienia wymagań minimalnych również oszacowania maksymalnej populacji docelowej w której może być stosowany lek (tj. populacji pacjentów z IGT), które to oszacowania są zbliżonego rzędu wielkości co oszacowania przedstawione przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych. Biorąc pod uwagę zgodność tych oszacowań można je uznać za wiarygodne.

Porównanie tych dwóch oszacowań wskazuje, iż wielkość populacji uwzględnionej do uzyskania oszacowań wpływu na budżet płatnika publicznego w oparciu o dane IMS Index wynosi jedynie ok. 1% maksymalnej populacji docelowej. Tak mały odsetek oraz brak przedstawienia metodologii wyznaczenia tej populacji obniża wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Koszty leków

W AWB wnioskodawcy korzystano z danych uwzględnionych w Obwieszczeniu MZ z dn. 22.08.2014 r., które obowiązywało w momencie złożenia wniosku refundacyjnego, tj. 30.10.2014 r. W dniu złożenia wniosku refundacyjnego przez wnioskodawcę, opublikowane było już Obwieszczenie MZ z dn. 22.10.2014 r., obowiązujące od dnia 1 listopada 2014 r., jednakże ceny, limity, a także poziom odpłatności uwzględnionych w BIA leków pozostały niezmienione. Obwieszczenie MZ z dnia 19.12.2014 r. obowiązujące w momencie zakończenia niniejszej AWA również nie spowodowało zmian w zakresie danych kosztowych ujętych w AWB wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Wnioskodawca założył, iż w scenariuszu nowym udziały poszczególnych opakowań w ramach danego preparatu będą określone funkcją „atrakcyjności” zależną od kosztu za DDD. Według analityków Agencji założenie to nie przystaje do danych publikowanych przez DGL. Produkty lecznicze zawierające metforminę są refundowane od długiego czasu (na nowych zasadach od stycznia 2012 r.). Większa część refundacji obejmuje wskazanie on-label tj. cukrzycę. Wydaje się, iż 3 letni okres refundacji jest wystarczający do ustalenia się równowagi. Założenie wnioskodawcy nie wpływa na niedoszacowanie wydatków płatnika publicznego, w związku z czym można je uznać za konserwatywne.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 29. Oszacowania populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	3,66 mln	3,66 mln
Populacja docelowa wskazana we wniosku	2,06 mln	2,06 mln
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	271 079 (w tym 1 417 pacjentów z IGT)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku	271 079 * (w tym 1 417 pacjentów z IGT)	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku	20 566	1 186

* do maja 2015 r.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet [zł]

Koszt refundacji	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Metformax 500, 30 szt.				
Metformax 500, 60 szt.				
Całkowite				
Scenariusz nowy				
Metformax 500, 30 szt.				
Metformax 500, 60 szt.				
Całkowite				
Koszty inkrementalne				
Metformax 500, 30 szt.				
Metformax 500, 60 szt.				
Całkowite				

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Metformax 500 w leczeniu dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (w stanie przedcukrzycowym), u których za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowej glukozy we krwi roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na terapię z udziałem metforminy

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Jako założenia scenariuszy skrajnych przyjęto zmianę następujących parametrów:

- scenariusz minimalny – okres od momentu wprowadzenia refundacji preparatu Metformax 500 w nowo zarejestrowanym wskazaniu (tj. marzec 2015 r.), do czasu wprowadzenia refundacji pozostałych leków zawierających metforminę w tym samym wskazaniu (2 lata);
- scenariusz maksymalny – (od maja 2015 r.) brak refundacji produktów leczniczych zawierających metforminę (w stanie przedcukrzycowym).

Tabela 31. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne

Scenariusz	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				
Scenariusz minimalny				
Scenariusz maksymalny				

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji leku Metformax 500 całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji leku Metformax 500 całkowite wydatki inkrementalne

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami analizy wnioskodawcy zdecydowano się oszacować wpływ na budżet płatnika publicznego przy uwzględnieniu alternatywnych założeń. Do największych, w opinii analityków Agencji, ograniczeń oszacowań wnioskodawcy należy brak uwzględnienia wariantów wskazujących na wzrost populacji docelowej po objęciu refundacją preparatów metforminy we wskazaniach on-label.

Ponadto można zauważyć, iż wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Metformax 500 („nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”) jest węższe niż wskazanie w którym refundowane są obecnie produkty lecznicze zawierające metforminę („nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)”). Wobec powyższego możliwe jest, iż objęcie refundacją produktu leczniczego Metformax 500 w zakresie wskazania rejestracyjnego nie wpłynie na dostępność produktów leczniczych zawierających metforminę refundowanych zgodnie z art. 40 ustawy o refundacji (off-label). Wynika to z faktu, iż zgodnie z refundowanym wskazaniem leki te mogą być stosowane jednocześnie z modyfikacją stylu życia już od rozpoznania stanu przedcukrzycowego.

Przedstawiono oszacowania przy uwzględnieniu następujących założeń:

- maksymalna wielkość populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę;
- zmienny odsetek leczenia stanu przedcukrzycowego (związane z „niedorozpoznaniami” wskazania);
- zmienne założenie o kontynuowaniu / zaprzestaniu refundacji preparatów metforminy po objęciu refundacją leku Metformax 500 (zależne od decyzji MZ, wskazanie wnioskowane inne niż refundowane);
- zmienny odsetek populacji po niepowodzeniu leczenia behawioralnego (brak danych epidemiologicznych);
- rozkład objęcia leczeniem szacowanej populacji leczeniem – 0% w 1-2 mies., 10% w 3-12 mies. oraz 100 % w drugim roku refundacji;
- przyjęto udziały leków zgodnie z danymi z DGL.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – oszacowania alternatywne

Odsetek leczenia	Odsetek „po niepowodzeniu”	Zaprzestanie ref. off-label	Wyniki inkrementalne [mln zł]	
			Rok I	Rok II
10%	10%	TAK	■	■
		NIE	■	■
	50%	TAK	■	■
		NIE	■	■
	90%	TAK	■	■
		NIE	■	■
50%	10%	TAK	■	■
		NIE	■	■
	50%	TAK	■	■
		NIE	■	■
	90%	TAK	■	■
		NIE	■	■
90%	10%	TAK	■	■
		NIE	■	■
	50%	TAK	■	■
		NIE	■	■
	90%	TAK	■	■
		NIE	■	■

Według przedstawionych oszacowań w drugim roku po objęciu refundacją wydatki płatnika publicznego

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit”.

Rozwiązanie to nie spełnia kryteriów rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji. Kryteria te wskazują, iż analiza racjonalizacyjna „powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”. Rozwiązania przedstawione przez wnioskodawcę nie obejmują objęcia refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego czy wyrobów medycznych.

W związku z powyższym w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się na nieprzedstawianie założeń i wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.





7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących stosowania metforminy (w monoterapii) we wnioskowanym wskazaniu podczas przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

8. Opinie ekspertów

Tabela 33. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Opinia
<p>Prof. dr hab. Krzysztof Strojek Konsultant krajowy w dziedzinie Diabetologii</p>	<p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „Stosowanie metforminy w stanie przedcukrzycowym redukuje ryzyko wystąpienia jawnej cukrzycy o 34%, stąd należy uznać, że refundacja leku w tym wskazaniu powinna być zastosowana.”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „Nie znajduję argumentów przeciw”</p> <p>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu: „Powinna być stosowana.”</p>
	<p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „Szacuje się, że około 8 mln dorosłych Polaków chorują na otyłość, a liczba chorujących na nadwagę jest znacznie większa. Stany przedcukrzycowe są powikłaniem nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej w organizmie. (...) Biorąc pod uwagę fakt skali zachorowań na cukrzycę typu 2, których roczny przyrost wg badania NATPOL wynosi 2,5%, i to, że na cukrzycę typu 2 w 2013 roku chorowało ponad 2mln Polaków oraz fakt, że choroby układu krążenia i nowotwory stanowią najczęstszą przyczynę zgonów, umożliwienie dzięki refundacji metforminy w jak największej grupie chorych z rozpoznaniem stanów przedcukrzycowych jest uzasadnione nie tylko z powodu interesów indywidualnych, ale również społecznych. Ponieważ zapobieganie ich skutkom zmniejszy zarówno koszty pośrednie związane z niezdolnością do pracy, inwalidztwem i przedwczesnymi zgonami osób w wieku produkcyjnym (w Polsce co druga osoba umierająca z powodu powikłań cukrzycy nie przekroczyła 60 r.ż., ale również koszty pośrednie związane m.in. z refundacją innych leków (koszty refundacji insuliny wg danych NFZ w latach 2009-2011 zwiększyły się o 17%), dializoterapii (3,5tys. dializowanych stale w skali roku), inwazyjnych procedur kardiologicznych oraz refundacji innych leków stosowanych z powodu leczenia powikłań cukrzycy.”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych: „Nie istnieją racjonalne oparte na dowodach pochodzących z badań naukowych przesłanki, które przemawiałyby za tym, aby stosowanie metforminy w stanach przedcukrzycowych nie przynosiło korzyści. Nie ma także przesłanek przemawiających za tym, żeby refundacja ze środków publicznych stosowania metforminy w stanach przedcukrzycowych nie przyniosła długoterminowych korzyści dla budżetu zarówno NFZ jak i ZUS, a co za tym idzie dla budżetu państwa.”</p> <p>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu: „W 2011 roku Polskie Towarzystwo Badań nad Otyłością, którego , sformułowało stanowisko, , dotyczące stosowania metforminy w stanach przedcukrzycowych, w którym jednoznacznie  że takie postępowanie jest uzasadnione. Jako lekarz praktyk, a przede wszystkim naukowiec zajmujący się od lat badaniem patomechanizmów powikłań otyłości, w tym przede wszystkim czynników wpływających na rozwój insulinooporności i hiperinsulinemii oraz ich konsekwencji stanu uważam, że jak najwcześniejsze wdrożenie farmakoterapii obok postępowania nefarmakologicznego jest uzasadnione zarówno medycznie jak i społecznie. (...) Podsumowując uważam, że refundacja leku Metformax w stanach przedcukrzycowych ze środków publicznych znajduje uzasadnienie zarówno medyczne, jak i społeczne.”</p>

<p>Prof. dr hab. med. Maciej Małecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Diabetologii</p>	<p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</p> <p>„Cukrzyca typu 2 (T2DM) jest jednym z największych zagrożeń zdrowotnych współczesnego świata. (...) Ocenia się, że całość kosztów związanych z cukrzycą w naszym kraju wynosi co najmniej 7 mld PLN. (...) Najistotniejszym klinicznym czynnikiem ryzyka wystąpienia T2DM jest stan przedcukrzycowy, który poprzedza pojawienie się choroby. Dostrzegam następujące argumenty za refundacją metforminy we wskazaniach jak we wniosku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. T2DM jest chorobą, której można zapobiegać. W ostatnich kilkunastu latach opublikowano szereg badań pokazujących, że zastosowanie interwencji behawioralnej lub farmakologicznej zmniejsza ryzyko wystąpienia T2DM. 2. W prawie wszystkich wspomnianych badaniach interwencja występowała na etapie prediabetes, 3. Zastosowanie metforminy na etapie prediabetes cechuje się dużą efektywnością terapeutyczną i zmniejszeniem ryzyka wystąpienia T2DM. 4. Metformina u pacjentów z prediabetes i dużym ryzykiem progresji do T2DM jest rekomendowane przez wiele towarzystw naukowych, w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) i Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA).” <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. „Zaproponowane brzmienie wskazania wydaje się zawierać błąd merytoryczny, obejmuje bowiem jedynie jeden z elementów stanu przedcukrzycowego, jakim jest nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT). Pojęcie stanu przedcukrzycowego obejmuje także nieprawidłową glikemię na czczo (IFG). PTD rekomenduje zastosowanie metforminy jako szczególnie wskazane u pacjentów ze współistniejącym IGT i IFG. Co więcej, w badaniu Diabetes Prevention Program (NEJM 2001) będącym podstawą EBM do rekomendowania metforminy w prediabetes, lek ten stosowany był u osób ze współistniejącym IGT i IFG. 2. Metformina jest lekiem obecnym na rynku medycznym od wielu lat, w Polsce dostępnych jest wiele takich generyków. Koszt jednostkowy dla pacjenta przy założeniu pełnej odpłatności wynosi kilka do kilkunastu PLN, w zależności od dawki oraz formuły (na przykład o zmodyfikowanym uwalnianiu). Należy także zauważyć, że stan przedcukrzycowy dotyczy populacji młodszej (a więc najczęściej czynnej zawodowo) niż w przypadku T2DM. 3. Mimo istnienia szeregu dowodów na efektywność prewencji T2DM w wyniku interwencji na etapie prediabetes (w tym także metforminy), nie udowodniono, żeby miało to przełożenie na długość życia lub ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (Hopper et al.) 4. Prediabetes nie jest chorobą a jedynie klinicznym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby, tzn. T2DM.” <p>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:</p> <p>„Po pierwsze, przedstawione wskazanie wydaje się zawierać błąd merytoryczny – nie jest dla mnie jasne dlaczego refundacji miałyby podlegać zastosowanie metforminy w IGT, podczas, gdy w IFG nie. Za istotny uważam też argument ekonomiczny związany z relatywnie niską ceną pełnopłatnego leku. Nie wydaje się, żeby stanowiła ona barierę finansową w zakupie leku u pacjentów z prediabetes. Uważam, że płatnik powinien rozważyć finansowanie nowych terapii w rozwiniętej już T2DM, a także T1DM.”</p>
---	--

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bulgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Metformax 500 nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu w żadnym kraju EU/EFTA (na 30 wskazanych).

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.11.2014 r., znak MZ-PLR-4610-677/MR/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM 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. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 60 szt., kod EAN: 5909990935253,**
- **Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990126316.**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu zgodnym ze skazaniem z ChPL, tj.: „Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”. Wg ChPL „w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym) Metformax 500 stosuje się zwykle w dawce 500 mg (1 tabletką) 2 razy na dobę”.

Należy zwrócić uwagę, że wg danych literaturowych i wg opinii ekspertów stan przedcukrzycowy obejmuje nie tylko pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT), tak jak zapisano w ChPL, ale także z nieprawidłową glikemią na czczo (IGF). Z drugiej strony jedyne odnalezione (i włączone do AKL wnioskodawcy) badania RCT dotyczące metforminy w dawce 500 mg (stosowanej dwa razy dziennie), dotyczą tylko populacji pacjentów z IGT.

Preparaty zawierające metforminę od 01.05.2013 roku są refundowane we wskazaniu pozarejestryjnym „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)”. Dla jednego z tych preparatów - wnioskowanej technologii, tj. Metformaxu 500, wskazanie to od lipca 2014 r. jest wskazaniem rejestryjnym, jednakże z zawężeniem populacji do pacjentów, u których „za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”.

Problem zdrowotny

Stan przedcukrzycowy rozpoznawany jest na podstawie nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG) lub nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT). Liczba osób w Polsce, u których występuje stan przedcukrzycowy prawdopodobnie przewyższa liczbę osób z cukrzycą (co najmniej 2,5 mln).

Wnioskowana technologia

Chlorowodorek metforminy jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii. Metformina ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego: zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie, zwiększa wrażliwość na insulinę w mięśniach, opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.

W Stanowisku Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością w kwestii stosowania metforminy u osób otyłych w stanach przedcukrzycowych (Bandurska-Stankiewicz 2011) zalecane jest „stosowanie metforminy w dawce początkowo 500 mg, a następnie 850 mg 2 razy dziennie”.

Alternatywne technologie medyczne

Według danych literaturowych oraz opinii ekspertów pacjentom ze stanem przeciwcukrzycowym, należy zalecić postępowanie zmierzające do prewencji występowania cukrzycy. Kluczowym elementem zaleceń lekarskich na tym etapie jest modyfikacja stylu życia, w tym zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej.

Skuteczność kliniczna

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył dwa badania kliniczne z randomizacją dotyczące metforminy 500 mg stosowanej 2 razy na dobę u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT): Lehtovirta 2001 i Hydrie 2012.

W badaniu Lehtovirta 2001 (N=40) porównywano efektywność kliniczną stosowania metforminy względem placebo, w obu ramionach prawdopodobnie stosowano także standardowe poradnictwo medyczne (SMA). Wg autorów AKL wnioskodawcy u pacjentów tych rok przed włączeniem do badania stosowano terapię

behawioralną (dieta + ćwiczenia), która okazała się nieskuteczna w zakresie przywrócenia prawidłowego poziomu glukozy we krwi, zatem była to populacja zgodna z populacją wnioskowaną. W badaniu Lehtovirta 2001 w czasie 6-miesięcznego okresu obserwacji nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w ryzyku wystąpienia cukrzycy (po jednym przypadku w każdej grupie, OR = 1,0 [95%CI: 0,01; 82,58]), w zmianie parametrów kontroli glikemii, ani w liczbie pacjentów, u których odnotowano normoglikemię (powrót prawidłowego poziomu glikemii). Istotną statystycznie różnicę na korzyść metforminy odnotowano w zakresie metabolizmu glukozy po stymulacji insuliną (20% poprawa względem placebo, p=0,01), co wynikało głównie z istotnej statystycznie różnicy w oksydacji glukozy (p=0,03), jednakże jak wskazują autorzy badania, niezbędne jest określenie w badaniach klinicznych czy te zmiany są wystarczające dla zapobiegania rozwojowi cukrzycy typu 2.

W badaniu Hydrie 2012 (N=317) porównywano następujące interwencje: standardowe poradnictwo medycznego (SMA), zmiana stylu życia (LSM), LSM + metformina. Opis metodologii badania sugeruje, że byli to pacjenci z nowozdiagnozowanym stanem przedcukrzycowym, co jest niezgodne z populacją docelową dla wnioskowanej technologii (pacjenci, u których za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi). Wyniki badania Hydrie 2012 wskazują, że metformina 500 mg stosowana 2 razy dziennie w połączeniu z LSM zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy w porównaniu do SMA, jednak efekt ten jest porównywalny do stosowania samego LSM: nowe przypadki cukrzycy (n/1000 osobo-miesiący): MET+LSM=2,3, LSM=2,5, SMA =8,6; RRR (95%CI): MET+LSM vs SMA: 76,5% (19,7; 93,1), LSM vs SMA: 71% (13,7; 90,3).

W badaniu Hydrie 2012 zaburzenia żołądkowo-jelitowe wystąpiły u 5% pacjentów z grupy MET+LSM (pacjentów), nie zaobserwowano ich w grupie LSM ani w grupie SMA

Analiza bezpieczeństwa

Wg ChPL najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: „zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu (bardzo często tj. $\geq 1/10$). Takie objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie.

W badaniu Lehtovirta 2001 w czasie 6-miesięcznego okresu obserwacji zaburzenia żołądkowo-jelitowe odnotowano u 40% pacjentów przyjmujących metforminę i u 25% pacjentów z grupy placebo, jednak zaobserwowana różnica nie była istotna statystycznie OR = 2,0 (95% CI: 0,43; 9,83).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Metformax 500 (metformina) u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy (stan przedcukrzycowy) w warunkach polskich. Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności dla porównania MET + SMA vs SMA.

W opinii analityków Agencji ograniczenia analizy wnioskodawcy są tak znaczne, iż nie należy na podstawie jej wyników wyciągać wniosków dotyczących efektywności kosztowej technologii.

W opinii analityków, że względu na to, że wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie, w którym preparaty zawierające metforminę są refundowane off-label, istnieje możliwość, że w przypadku objęcia preparatu Metformax 500 refundacją we wnioskowanym wskazaniu, jako refundacją wskazania rejestracyjnego, pozostałe preparaty metforminy w dalszym ciągu będą refundowane off-label. Przy takim scenariuszu jako refundowany komparator dla preparatu Metformax należałoby uznać inne preparaty zawierające metforminę w dawce 500 mg i zachodziłyby okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Według oszacowań Agencji dla porównania kosztów stosowania w perspektywie wspólnej, cena zbytu netto produktu leczniczego Metformax 500 przy której nastąpi zrównanie kosztów (z pozostałymi preparatami metforminy w dawce 500 mg refundowanymi we wskazaniu „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)” traktowanym jako wskazanie off-label), tj. spełniająca zapisy art. 13 ustawy o refundacji, wynosi [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) wynikających z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Metformax 500 we wskazaniu: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

W analizie rozważono scenariusz istniejący zakładający brak refundacji preparatu Metformax 500 we wnioskowanym wskazaniu oraz równoczesną kontynuację stanu aktualnego (od maja 2015 r.) dla pozostałych produktów leczniczych zawierających metforminę refundowanych obecnie we wskazaniu

nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy) traktowanym jako wskazanie pozarejestacyjne oraz scenariusz nowy zakładający refundację preparatu Metformax 500 od marca 2015 roku we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej. W scenariuszu tym założono czasowe przejście rynku przez Metformax 500 po wycofaniu (od maja 2015 r.) innych leków zawierających metforminę stosowanych we wskazaniu pozarejestacyjnym nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy).

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Metformax 500 w leczeniu dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (w stanie przedcukrzycowym), u których za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowej glukozy we krwi roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na terapię z udziałem metforminy

Do największych, w opinii analityków Agencji, ograniczeń oszacowań wnioskodawcy należy brak uwzględnienia wariantów wskazujących na wzrost populacji docelowej po objęciu refundacją preparatów metforminy we wskazaniach on-label. W związku z ograniczeniami analizy wnioskodawcy zdecydowano się oszacować wpływ na budżet płatnika publicznego przy uwzględnieniu alternatywnych założeń.

Według oszacowań Agencji w drugim roku po objęciu refundacją wydatki płatnika publicznego wahają się od

Rekomendacje innych instytucji dotyczącej ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących stosowania metforminy (w monoterapii) we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie wyszukanych wytycznych klinicznych stosowanie metforminy w rozważanym wskazaniu rekomendowane jest przez 5 instytucje, spośród 7, które wydały zalecenia dotyczące leczenia wnioskowanego wskazania: Polskie PTD, 2014 r. zaleca stosowanie metforminy zwłaszcza przy współistniejących IGT i IFG (brak zaleceń dot. dawki leku); polskie PTBO, 2011 r. również zaleca stosowanie metforminy u pacjentów z IGT i IFG (w dawce początkowo 500 mg, a następnie 850 mg 2 razy dziennie, jako uzupełnienie strategii modyfikacji stylu życia); amerykańskie ADA, 2014 r. zaleca stosowanie metforminy u pacjentów z IGT i IFG (brak zaleceń dot. dawki leku). Zalecenia brytyjskiego NICE odnoszą się do pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy (wskazując niską dawkę metforminy – przykładowo 500 mg/dzień – od której należy rozpocząć leczenie, stopniowo zwiększając dawkę do 1500 – 2000 mg/dzień), natomiast amerykańskie AACE wskazuje ogólnie stan przedcukrzycowy (brak zaleceń dot. dawki leku). W rekomendacjach europejskich organizacji ESC oraz EASD z 2013 r. dotyczących leczenia wnioskowanego wskazania, brak jest zaleceń odnoszących się do ocenianej interwencji.

11. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny

ChPL Metformax 500	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metformax 500 (27.10.2014r.)
Czupryniak 2013	Czupryniak L., Stan przedcukrzycowy — czas na niefarmakologiczną i farmakologiczną prewencję cukrzycy. Diabetologia kliniczna Tom 2, Nr 4 (2013), s. 144-149.
Szczekliak 2014	Gajewski P. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, s. 1353-1382. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.

Rekomendacje kliniczne

AACE 2013	Garber A.J. et. al. American Association of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management, Consensus Statement, Endocrine Practice 2013; 19 (Suppl 2):1-48
ADA 2014	American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes, Diabetes Care 2014, 37 (1):14-80
ESC, EASD 2013	Wytyczne ESC dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo - naczyniowego opracowane we współpracy z EASD Kardiologia Polska 2013, 71 (suppl. XI): 319-394
NICE 2012	Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk, NICE public health guidance 38, 2012 (http://www.nice.org.uk/guidance/ph38)
PTBO 2011	Bandurska-Stankiewicz E. et al. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością w kwestii stosowania metforminy u osób otyłych w stanach przedcukrzycowych. Via Medica 2011; s. 152-156.
PTD 2014	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2014, Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, supl. A.

Badania pierwotne

Bray 1999	Bray GA, Polonsky KS, Watson PG, Goldberg RB, Haffner SM, Hamman RF, et al. The Diabetes Prevention Program: Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22(4):623-34.
Bray 2000	Bray GA, Culbert IW, Champagne CM, Dawson L, Eberhardt B, Greenway FL, et al. The diabetes prevention program: Baseline characteristics of the randomized cohort. Diabetes Care 2000;23(11):1619-29.
Bray 2012	Bray GA, SL.Edelstein, JP. Crandall, VR. Aroda, PW. Franks, W. Fujimoto, E. Horton; S.Jeffries, M.Montez, S.Mudaliar, F.Xavier Pi-Sunyer,H. White, W.C. Knowler, ; Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Diabetes Care 2012 Apr;35(4):731-7.
DPP Protocol	Protocol for the Diabetes Prevention Program (DPP), Diabetes Prevention Program Research Group, November 6, 2001; Version 4.5
DPPOS Protocol	Protocol for the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS); Diabetes Prevention Program Outcomes Study Research Group; February 2, 2009; Version 3.0
Florez 2012	Florez H, Pan Q, Ackermann RT, Marrero DG, Barrett-Connor E, Delahanty L, et al. Impact of lifestyle intervention and metformin on health-related quality of life: the diabetes prevention program randomized trial. J Gen Intern Med 2012 Dec;27(12):1594-601.
Groop 1996	Groop L et al. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia Study). Diabetes 1996; 45: 1585-1593.
Hydrie 2012	Hydrie Iqbal, Basit A, Shera AS, Hussain A. Effect of intervention in subjects with high risk of diabetes mellitus in pakistan. J Nutr Metab 2012;2012:867604.
Knowler 2002	Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. New Engl J Med 2002; 346(6):393-403.
Knowler 2003	Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Within-Trial Cost-Effectiveness of Lifestyle Intervention or Metformin for the Primary Prevention of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2003 September ; 26(9): 2518–2523.

Knowler 2009	Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. <i>Lancet</i> 2009 Nov 14;374(9702):1677-86.
Lehtovirta 2001	Lehtovirta M, Forsen B, Gullstrom M, Hagglblom M, Eriksson JG, Taskinen M-R, et al. Metabolic effects of metformin in patients with impaired glucose tolerance. <i>Diabet Med</i> 2001;18(7):578-83.
Mahtani 1996	Mahtani M et al. Mapping of a gene for type 2 diabetes associated with an insulin secretion defect by a genome scan in Finnish families. <i>Nature Genet</i> 1996; 14: 90-94
Orchard 2013	Orchard TJ, Temprosa M, Barrett-Connor E, Fowler SE, Goldberg RB, Mather KJ, et al. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. <i>Diabet Med</i> 2013 Jan;30(1):46-55.
Perreault 2009	Perreault L, Kahn SE, Christophi CA, Knowler WC, Hamman RF. Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the diabetes prevention program. <i>Diabetes Care</i> 2009;32(9):1583-8.
Perreault 2012	Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. <i>Lancet</i> 2012 Jun 16;379(9833):2243-51.
Ratner 2005	Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. <i>Diabetes Care</i> 2005;28(4):888-94.
Ratner 2006	Ratner RE; An update on the Diabetes Prevention Program; <i>Endocr Pract.</i> 2006 ; 12(Suppl 1): 20–24.
van Wier 2013	van Wier MF et al. Economic evaluation of a lifestyle intervention in primary care to prevent type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases: a randomized controlled trial; <i>BMC Family Practice</i> 2013, 14:45

Inne

MZ 19122014	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80)
UWPL	Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.45 http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=C9AECD7BC40CEC8C922FEE0E229C1F53?year=2014&act=45
RP 86/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-16/MM/13 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/050/ORP/U_9_142_130408_opinia_8_6_off-label_pozytywna.pdf)
Protokół KPL URPL 4/2014	Protokół nr 4/2014 z posiedzenia Komisji ds. produktów leczniczych w dniu 3 lipca 2014 r, http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/6161/original/Protok_z_03.07.2014.pdf?1410443335
Uchwała KPL URPL 4/2014	Uchwała Komisji ds. Produktów Leczniczych nr 4/2014/16 z dnia 3 lipca 2014 r. http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/6165/original/Uchwa_a_4.2014.16_03.07.2014.pdf?1410443467 ,

12. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Metformax 500 (metformina) stosowanego w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, ██████████, Kraków 2014
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Metformax 500 (metformina) stosowanego w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, ██████████, Kraków 2014
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Metformax 500 (metformina) stosowanego w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, ██████████, Kraków 2014
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Metformax 500 (metformina) stosowanego w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, ██████████, Kraków 2014
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Metformax 500 (metformina) stosowanego w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, ██████████, Kraków 2014
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Metformax 500 (metformina) zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-4610-677(1)/MR/14