



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wenlafaksyna w wybranych  
wskazaniach pozarejestacyjnych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: BOR.434.3.2017

Data ukończenia: 11 lutego 2020 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>6</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	6
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	6
3.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	9
<b>4. Piśmiennictwo .....</b>	<b>12</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>13</b>
5.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	13

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.3.2017, na podstawie którego zostały wydane niżej przedstawione opinie Rady Przejrzystości:

**Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Opinie RK/RP
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 76/2017 z dnia 20 marca 2017 roku*</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną venlafaxinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: bólowa polineuropatia cukrzycowa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Przedmiotowe leki zawierające substancję czynną venlafaxinum były już oceniane pod kątem stosowania w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. bólowa polineuropatia cukrzycowa w 2015 roku. Opinia Rady była pozytywna. Praktyka kliniczna oraz dostępne dowody naukowe uzasadniają stosowania venlafaxinum w proponowanym wskazaniu. W 8 najnowszych rekomendacjach dotyczących leczenia bólowej neuropatii cukrzycowej, DPN, PDPN, bólu neuropatycznego (AAFP 2017, ACPA 2017, ADA 2017, AHRQ 2016, ICSI 2016, ISAP 2015, MPNP 2016, PTD 2017) oraz wytycznych ADA 2017, ISAP 2015 które powstały na podstawie przeglądu systematycznego badań oraz konsensusu eksperckiego pozytywnie odnosi się do zastosowania inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI), w tym wenlafaksyny, w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej. Jak wskazują eksperci inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna, wenlafaksyna są zalecane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w leczeniu objawowej, somatycznej neuropatii cukrzycowej. Wenlafaksyna jest również rekomendowana przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne oraz Polskie Towarzystwo Badania Bólu jako jeden z leków pierwszego rzutu w bolesnej neuropatii cukrzycowej.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2015 z dnia 12 marca 2015 r.**</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> objęcie refundacją leków wymienionych w poniższej tabeli, zawierających substancję czynną venlafaxinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. bólowa polineuropatia cukrzycowa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada przejrzystości uważa, że praktyka kliniczna oraz dostępne dowody naukowe uzasadniają stosowanie venlafaxinum, w zakresie bólowa polineuropatia cukrzycowa. Odnaleziono 9 publikacji, stanowiących rekomendacje kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym, dotyczących leczenia bólowej polineuropatii cukrzycowej oraz bólu neuropatycznego. Większość odnalezionych wytycznych pozytywnie odnosi się do zastosowania inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (w tym wenlafaksyny) w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 86/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r.***</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną</b> opinię w sprawie objęcia refundacją we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych leków zawierających substancje czynne: metformina, karbamazepina, wenlafaksyna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność metforminy, karbamazepiny i wenlafaksyny, stosowanych ze wskazań pozarejestacyjnych w następujących stanach: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, zespół policystycznych jajników (metformina), oraz bólowa polineuropatia cukrzycowa (karbamazepina i wenlafaksyna) została potwierdzona w badaniach naukowych.</p>

\* [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/039/OPZ/U\\_11\\_101\\_170320\\_opinia\\_76\\_venlafaxinum\\_off\\_label.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/039/OPZ/U_11_101_170320_opinia_76_venlafaxinum_off_label.pdf)

[dostęp: 03.02.2020 r.]

\*\* raport nr BOR.434.3.2017

\*\*\* [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/050/ORP/U\\_9\\_142\\_130408\\_opinia\\_86\\_off-label\\_pozytywna.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/050/ORP/U_9_142_130408_opinia_86_off-label_pozytywna.pdf)

[dostęp: 03.02.2020 r.]

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych.

## 2. Rekomendacje kliniczne

Dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w poprzednim raporcie Agencji dot. oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wenlafaksyny w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Nr: BOR.434.3.2017).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i omawianej substancji czynnej);
- Trip - <https://www.tripdatabase.com/> (zastosowano słowo kluczowe: diabetic neuropathy, neuropathic pain)
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych i organizacji obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:
  - American Academy of Family Physicians,
  - American Chronic Pain Association,
  - American Diabetes Association,
  - European Association for the Study of Diabetes,
  - European League Against Pain,
  - Institute for Clinical Systems Improvement,
  - Polskie Towarzystwo Badania Bólu,
  - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne,
  - Polskie Towarzystwo Neurologiczne.

Wyszukiwanie przeprowadzono 03-04.02.2020 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego w terapii neuropatii cukrzycowej.

W pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie: pregabaliny, gabapentyny, duloksetyny (PTD 2019, NICE 2019) oraz amitryptyliny (NICE 2013). Wenlafaksyna jest wymieniana jako jedna z opcji leczenia bólu neuropatycznego w wytycznych, w których nie dokonano różnicowania na linie leczenia (ADA 2020, ICSI 2019, DC 2018).

Dodatkowo w wytycznych PTD 2019 wenlafaksyna jest wymieniana jako jedna z opcji leczenia bólu neuropatycznego, natomiast w zaleceniach NICE 2019 zaznaczono, iż nie należy rozpoczynać terapii bólu neuropatycznego od m.in. wenlafaksyny w warunkach niespecjalistycznych (można zastosować po konsultacji ze specjalistą). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTD 2019 (Polska)</b> Przedstawiono informacje o konfliktach interesów autorów.</p>	<p>Zalecenia kliniczne dotyczą postępowania u chorych na cukrzycę. Prewencja, diagnostyka i leczenie neuropatii cukrzycowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregabalina, gabapentyna lub duloksetyna powinny być rozważane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego u osób z cukrzycą. [A]*</li> </ul> <p>Leczenie objawowe bólu neuropatycznego w somatycznej neuropatii cukrzycowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pregabalina;</li> <li>○ inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna, <b>wenlafaksyna</b>;</li> <li>○ gabapentyna;</li> <li>○ trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (amitryptylina);</li> <li>○ tramadol, tapentadol i środki narkotyczne (nie są zalecane jako leki pierwszego rzutu);</li> <li>○ leki działające miejscowo: kapsaicyna, lidokaina;</li> <li>○ postępowanie nefarmakologiczne: fizykoterapia, akupunktura.</li> </ul> <hr/> <p>*System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, American Diabetes Association) w „Standardach leczenia cukrzycy”</p>
<p><b>ADA 2020 (USA)</b></p>	<p>Zalecenia dotyczą standardów opieki medycznej w kompleksie mikronaczyniowych i pielęgnacji stóp w cukrzycy. Ból neuropatyczny. W wytycznych wskazano na możliwość stosowania pregabaliny, duloksetyny i tapentadolu, a także, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, <b>wenlafaksyny</b>, karbamazepiny i miejscowo stosowanej kapsaicyny, które mogą być skuteczne i rozważane w leczeniu bolesnej obwodowej neuropatii cukrzycowej (DPN), chociaż nie zostały zatwierdzone do leczenia bolesnej DPN.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ICSI 2019 (USA)</b> Źródło finansowania: ISCI. Przedstawiono informacje o konfliktach interesów autorów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania z bólem i zawierają algorytmy oceny i leczenia bólu. Leczenie bólu ujęto w podziale na leki opioidowe oraz nieopiodowe.</p> <p>Leki nieopiodowe:</p> <p>Leki przeciwdepresyjne (TCA, SNRI, SSRI) są zalecane w ki ku wskazaniach, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obwodowej neuropatii cukrzycowej: duloksetyna, <b>wenlafaksyna</b>, nortryptylina, amitryptylina.</li> <li>• Ból neuropatyczny: bupropion, <b>wenlafaksyna</b>, duloksetyna.</li> </ul>
<p><b>NICE 2019 (Anglia)</b> Źródło finansowania: NICE</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia bólu neuropatycznego u dorosłych: postępowanie farmakologiczne w warunkach niespecjalistycznych.</p> <p><u>Leczenie. Wszystkie rodzaje bólu neuropatycznego (z wyjątkiem neuralgii nerwu trójdzielnego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy zaoferować amitryptylinę, duloksetynę, gabapentynę lub pregabalinę jako terapię początkowego leczenia bólu neuropatycznego (z wyjątkiem neuralgii nerwu trójdzielnego).</li> <li>• Jeśli początkowe leczenie nie jest skuteczne lub nie jest tolerowane, należy zaoferować jeden z pozostałych 3 leków wskazanych powyżej i rozważyć kolejną zmianę leku, jeśli drugi i trzeci lek również nie jest skuteczny lub nie jest tolerowany.</li> <li>• Należy rozważyć tramadol tylko wtedy, gdy konieczna jest szybka terapia ratunkowa.</li> <li>• Rozważ krem z kapsaicyną u osób z miejscowym bólem neuropatycznym, które chcą uniknąć lub nie tolerują leczenia doustnego.</li> </ul> <p><u>Terapie, których nie należy stosować:</u></p> <p>Nie należy rozpoczynać terapii bólu neuropatycznego w warunkach niespecjalistycznych od następujących leków (można je zastosować po konsultacji ze specjalistą):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ekstrakt z cannabis sativa,</li> <li>• plastry z kapsaicyną,</li> <li>• lakoamid,</li> <li>• lamotrygina,</li> <li>• lewetyracetam,</li> <li>• morfina,</li> <li>• okskarbazepina,</li> <li>• topiramát,</li> <li>• tramadol,</li> <li>• <b>wenlafaksyna</b>,</li> <li>• walproinian sodu.</li> </ul>
<p><b>DC 2018 (Kanada)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia neuropatii cukrzycowej.</p> <p>Następujące środki mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej w celu złagodzenia bolesnej neuropatii obwodowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwdrgawkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pregabalina [Grade A, Level 1]</li> <li>○ gabapentyna^ [Grade B, Level 2]</li> <li>○ walproinian [Grade B, Level 2]</li> </ul> </li> <li>• Leki przeciwdepresyjne: amitryptylina^, duloksetyna, <b>wenlafaksyna</b>^ [Grade B, Level 2]</li> <li>• Miejscowo stosowany aerozol z nitrata^ (ang. Topical nitrate spray) [Grade B, Level 2]</li> <li>• U osób niereagujących na powyższe środki można stosować opioidowe leki przeciwbólowe (tramadol, tapentadol ER, oksykodon ER) [Grade B, Level 2]. Lekarze przepisujący leki powinni zachować ostrożność ze względu na ryzyko nadużyć, uzależnienia i wystąpienia tolerancji oraz postępować zgodnie z zaleceniami kanadyjskimi dotyczącymi stosowania opioidów z powodu przewlekłego bólu nienowotworowego z 2017 r. [Grade D, Konsensus].</li> </ul> <hr/> <p>^ Wskazuje, że lek ten nie jest obecnie zatwierdzony przez Health Canada do leczenia bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową.</p> <p>Większość badań nie osiągnęła poziomu A, poziom 1 z powodu wskaźnika ukończenia badania &lt;80%.</p>

ADA - American Diabetes Association; DC - Diabetes Canada; ICSI - Institute for Clinical Systems Improvement; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; PTB - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania:

- Wenlafaksyny we wskazaniu: bólowa polineuropatia cukrzycowa

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.01.2020 r. w bazie medycznej Medline (przez PubMed), Embase (Elsevier B.V.) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 20.01.2017 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.3.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Interwencje, populacja:** Wenlafaksyna, pacjenci z bólową polineuropatią cukrzycową.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku w analizowanych populacjach pacjentów.

**Typ badań:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy), w przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych do analizy włączane byłyby dowody naukowe pochodzące z niższego poziomu.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

##### 3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia:

- o *Riediger 2017* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem jest ocena profilu działań niepożądanych i tolerancji leków przeciwdepresyjnych w leczeniu przewlekłego bólu.
- o *Trouvin 2017* – przegląd systematyczny, którego celem jest ocena skuteczności i tolerancji wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego.
- o *Waldfoegel 2017* – przegląd systematyczny, którego celem ocena wpływu leczenia farmakologicznego obwodowej neuropatii cukrzycowej na ból i jakość życia.

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje z ww. przeglądów.

##### 3.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka oraz wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki/wnioski
<b>Riediger 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> Zadeklarowano brak finansowania oraz konfliktów interesów autorów	Przegląd systematyczny baz National Center for Biotechnology Information i MEDLINE (data odcięcia do 2015 r.). Przeprowadzono metaanalizę. Cel: ocena profilu działań niepożądanych i tolerancji leków przeciwdepresyjnych w leczeniu przewlekłego bólu. W 3 RCT (Ozyalcin 2005, Yucel 2004, Forssell 2004) analizowano bezpieczeństwo wenlafaksyny we wskazaniu migrena, ból neuropatyczny i nietypowy ból twarzy. Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenlafaksyna XR (75 mg/d; 150 mg/d) 8 tygodni</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z przewlekłym bólem neuropatycznym, zapalnym/związanym ze stawami lub niezapalnym/bólem nieneuropatyczny;</li> <li>• dowolny lek przeciwdepresyjny stosowany w leczeniu przewlekłego bólu;</li> <li>• projekt badania został ograniczony do randomizowanych badań kontrolowanych placebo.</li> </ul> <u>Populacja:</u> N=180 (Ozyalcin 2005, Yucel 2004, Forssell 2004).	<u>Bezpieczeństwo</u> W badaniu Ozyalcin 2005 porównano wenlafaksynę w dawkach 75 i 150 mg/dobę z placebo w leczeniu migreny u 60 pacjentów, 49 ukończyło próbę. Ogólne działania niepożądane zgłoszono u: 20/20 (100%) pacjentów dla wenlafaksyny 75 mg/dzień, 20/21 (95%) pacjentów dla wenlafaksyny 150 mg/dobę i 10/19 (53%) pacjentów dla grupy placebo [RD +47% CI: +17%; +70%] i [RD+43% CI: +12%; +66%] odpowiednio. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych było konieczne u 3/20 (15%) pacjentów dla wenlafaksyny 75 mg/dobę [RD +15% CI: -9%; +39%] i 3/21 (14%) pacjentów w grupie wenlafaksyny 150 mg/dobę [RD +14% CI: -9%; +37%], ale nie w grupie placebo. Głównymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, senność i bezsenność. Yucel 2004 porównał wenlafaksynę w dawkach 75 i 150 mg/dobę z placebo w leczeniu bólu neuropatycznego u 60 pacjentów, 55 pacjentów

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki/wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wenlafaksyna (37,5 mg 1-2x/d)</li> </ul> Komparator: <ul style="list-style-type: none"> <li>placebo</li> </ul> Okres dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>od 8 do 12 tyg.</li> </ul> Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		<p>ukończyło badanie. Ogólne działania niepożądane zgłoszono u: 9/20 (45%) pacjentów dla dawki 75 mg, 14/20 (70%) pacjentów dla 150 mg i 11/20 (55%) pacjentów dla grupy placebo [RD +10 % CI: -2%; +40%] i [RD +15% CI: -7%; +44%]. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych było konieczne u 1/20 (5%) pacjentów, 3/20 (15%) pacjentów i 1/20 (5%) pacjentów odpowiednio dla wenlafaksyny 75 mg/dobę, wenlafaksyny 150 mg/dobę i grupy placebo [RD 0% CI: -2%; +22%] i [RD +10% CI: -15%; +34%]. Do najczęstszych działań niepożądanych należały nudności, wymioty, zawroty głowy i senność.</p> <p>W badaniu Forssell 2004 porównano wenlafaksynę w dawce 37,5 mg 1-2 x/dzień i placebo w leczeniu atypowego bólu twarzy u 30 pacjentów w podwójnie zaślepionym badaniu krzyżowym.</p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u 18/30 (60%) pacjentów w grupie wenlafaksyny oraz u 18/30 (60%) pacjentów w grupie placebo. Wycofanie z powodu działań niepożądanych było konieczne u 6/30 (20%) pacjentów podczas leczenia wenlafaksyną i 2/30 (7%) pacjentów w grupie placebo [RD +13% CI: -7%; +33%]. Nie było różnicy w zakresie działań niepożądanych między obiema grupami.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>W oparciu o metaanalizy porównanie wskaźników działań niepożądanych między lekami przeciwdepresyjnymi a placebo, należy stwierdzić, że niniejsze badanie potwierdza tolerancję niskich dawek leków przeciwdepresyjnych w leczeniu przewlekłego bólu i ujawnia specyficzne profile działań niepożądanych, które różnią się od tych stosowanych w wyższych dawkach tych samych leków. Odkrycia te mogą być przydatne w leczeniu multimodalnym, które uwzględnia choroby współistniejące i jednocześnie stosowane leki. Przy ustalaniu zastosowania leku przeciwdepresyjnego u pacjentów z przewlekłym bólem należy wziąć pod uwagę patofizjologię choroby podstawowej, choroby współistniejące, styl życia i jednocześnie stosowane leki.</p>
<p><b>Trouvin 2017</b>  <u>Źródło</u>  <u>finansowania:</u>            Zadeklarowano brak finansowania oraz konfliktów interesów autorów</p>	<p>Przegląd systematyczny bazy PubMed (data odcięcia do lipca 2016 r.).            Cel: ocena skuteczności i tolerancji wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego.            Do analizy włączono 13 badań (w tym 11 RCT, 1 CCT i 1 obserwacyjne)            Pięć RCT obejmowało pacjentów z neuropatią cukrzycową (Simpson 2001, Kadiroglu 2008, Razazian 2014, Rowbotham 2004, Jia 2006).            Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wenlafaksyna (VLX) (18,7 mg/d do 225 mg/d) max do 9 tyg.</li> </ul> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pregabalina,</li> <li>karbamazepina,</li> <li>witamina B1 i B6,</li> <li>imipramina,</li> <li>gabapentyna</li> <li>Placebo</li> </ul> <p>Okres dawkowania:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne oceniające wenlafaksynę w leczeniu bólu neuropatycznego</li> </ul> <p><u>Populacja:</u>            N=649 (Simpson 2001, Kadiroglu 2008, Razazian 2014, Rowbotham 2004, Jia 2006).</p>	<p><u>Skuteczność i bezpieczeństwo</u></p> <p>Bolesna neuropatia cukrzycowa była najczęściej badanym stanem.</p> <p>W randomizowanym badaniu Razazian 2014 VLX porównywano z karbamazepiną i pregabalina. Badanie to obejmowało łącznie 257 pacjentów i trwało 4 tygodnie. VLX podawano przez 4 tygodnie w dawce 75 mg/d przez pierwszy tydzień, a następnie w dawce 150 mg/d. Średnia ocena bólu wg skali VAS zmniejszyła się znacząco w 3 grupach z 74,5 do 46,6 na 100 mm w grupie VLX, z 74,5 do 39,6 na 100 mm w grupie karbamazepiny i z 82,3 do 33,4 na 100 mm w grupie pregabaliny. Stopień zmniejszenia bólu był znaczący we wszystkich grupach leczenia, pregabalina działała znacznie lepiej niż VLX i karbamazepina, bez istotnej różnicy między tymi dwoma ostatnimi formami leczenia.</p> <p>Kadiroglu 2008 – pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową randomizowano do 2 grup: jedna grupa 30 pacjentów otrzymujących VLX i druga z 30 pacjentami otrzymującymi witaminy B1 i B6. Pacjenci otrzymywali 75 mg/d VLX przez pierwsze 2 tygodnie, następnie zwiększano dawkowanie do 150 mg/d u pacjentów bez zmniejszenia nasilenia bólu. Pacjenci byli leczeni przez 8 tygodni. Pod koniec leczenia znaczny spadek nasilenia bólu zgłoszono w grupie VLX, dla której średni wynik NRS wynosił 7,2 z 10 na początku i 3,1 z 10 po 8 tygodniach leczenia. Natomiast średni wynik NRS w grupie witamin wynosił 7,4 na początku i 5,1 na końcu badania.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki/wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>od 2 do 12 tyg.</li> </ul> Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena bólu w skali VAS i NRS</li> <li>Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		<p>W badaniu Jia 2006 randomizowanym z podwójnie ślepą próbą, porównano VLX i karbamazepinę. W badaniu udział wzięło 132 pacjentów otrzymujących 25 mg VLX dwa razy dziennie lub 0,1 g karbamazepiny dwa razy dziennie przez 2 tygodnie. Średnia intensywność bólu w NRS na początku wynosiła 6,79 z 10 w grupie VLX i 6,72 z 10 w grupie karbamazepiny. Zmniejszenie średniej intensywności bólu zaobserwowano w obu grupach, ale VLX był znacznie lepszy od karbamazepiny w łagodzeniu bólu, ze średnią intensywnością bólu na koniec badania około 2,2 z 10 dla VLX i 3,6 z 10 dla grupy karbamazepiny.</p> <p>Rowbotham 2004 przeprowadził badanie metodą podwójnie ślepej próby porównujące VLX i placebo. W sumie 245 pacjentów przydzielono losowo do grupy placebo, 75 mg/d VLX lub od 150 do 225 mg/d VLX przez 6 tygodni. Wyższe dawki VLX (150-225 mg) spowodowały znacznie niższą intensywność bólu niż placebo, ale niższa dawka VLX (75 mg) nie była lepsza niż placebo. Zmniejszenie średniej intensywności bólu po 6 tygodniach wyniosło 18,7 mm w grupie placebo, 22,4 mm w grupie 75 mg VLX i 33,8 mm w grupie 150 do 225 mg VLX.</p> <p>Simpson 2001 ocenił skuteczność i tolerancję VLX w 3-częściowym badaniu z udziałem pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową bez poprawy stanu zdrowia po monoterapii gabapentyną. Druga część badania była randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniem, w którym VLX dodano do maksymalnej tolerowanej dawki gabapentyny. Uwzględniono jedenaście pacjentów, a dawkę VLX zwiększano do 150 mg/d przez pierwsze 3 tygodnie, a następnie utrzymywano na tym poziomie przez 5 tygodni. Średni wyn k bólu zmniejszył się o 2 punkty w 10-punktowym NRS dla grupy gabapentyny i o 0,5 punktu w tej samej skali w grupie gabapentyny i placebo. Trzecia część badania była otwartym, niekontrolowanym badaniem, w którym 42 pacjentom podano VLX w połączeniu z maksymalną tolerowaną dawką gabapentyny. Jak w części 2, dawkę VLX zwiększano do 150 mg/d przez 3 tygodnie, a następnie utrzymywano przez 5 tygodni. Pod koniec tego 8-tygodniowego badania średni wyn k bólu w 10-punktowym NRS zmniejszył się o 2,1 punktu.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>Podsumowując, większość badań klinicznych wykazała, że VLX była skuteczna przeciwko bólom neuropatycznym i była dobrze tolerowana. Biorąc pod uwagę ograniczone możliwości terapeutyczne w leczeniu bólu neuropatycznego i znaczną zmienność odpowiedzi na wszystkie leki, VLX ma wyraźnie miejsce wśród opcji leczenia bólu neuropatycznego. VLX nie jest już promowany przez firmy farmaceutyczne, co utrudnia spodziewanie się dalszych dużych randomizowanych badań klinicznych, ale należy przeprowadzić dalsze badania w celu ustalenia właściwej dawki i zidentyfikowania pacjentów z bólem neuropatycznym, którzy najprawdopodobniej zareagują na VLX.</p>
<b>Waldfoegel 2017</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Zadeklarowano brak finansowania oraz konfliktów interesów autorów	Przegląd systematyczny baz:PubMed, Cochrane (data odcięcia do 12 października 2015 r. – dowody wtórne i 24 maja 2016 r. – badania pierwotne) oraz Clinicaltrials.gov (data odcięcia do 9 marca 2015 r.) Cel: ocena wpływu leczenia farmakologicznego obwodowej neuropatii cukrzycowej na ból i jakość życia. Do analizy włączono 106 RCT.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne oceniające farmakoterapię (w tym inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny-noradrenaliny – wenlafaksyna) stosowaną w celu zmniejszenia bólu związanego z neuropatią cukrzycową,</li> </ul> <u>Populacja:</u>	<u>Skuteczność</u> Poszczególne grupy leków, w tym: inh bitory wychwyty zwrotnego serotoniny-noradrenaliny: duloksetyna i wenlafaksyna (umiarkowane SOE), leki przeciwdrgawkowe: pregabalina i okskarbazepina (niskie SOE), leki trójpierścieniowe i przeciwdepresyjne (niskie SOE), nietypowe opioidy (niskie SOE), toksyna botulinowa (niskie SOE) były bardziej skuteczne niż placebo. Autorzy przeglądu nie mogli wyciągnąć wniosków na temat jakości życia z powodu niepełnego zgłaszania tego punktu końcowego w badaniach.



Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki/wnioski
	<p>Dwa RCT obejmowały pacjentów leczonych wenlafaksyną (opisane w metaanalizie Griebeler 2014).</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiele grup farmakoterapeutycznych, w tym wenlafaksyna</li> </ul> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>placebo</li> </ul> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena bólu</li> </ul>	N=304 (2 RCT dla wenlafaksyny).	<p>Metaanaliza Griebeler 2014 obejmowała 2 RCT porównujące wenlafaksynę z placebo. Wenlafaksyna była bardziej skuteczna niż placebo [SMD = 21,53 (95%CI: 22,41; 20,65)] w zmniejszeniu bólu związanego z obwodową neuropatią cukrzycową. Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań dla wenlafaksyny. Według autorów przeglądu wenlafaksyna była skuteczniejsza niż placebo w zmniejszeniu bólu (duża wartość efektu, umiarkowane SOE). Tylko jedno badanie oceniło deswenlafaksynę i w związku z tym dla tej terapii nie można wyciągnąć wniosków (niewystarczające SOE).</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <p>Wszystkie badania były krótkoterminowe (trwały krócej niż 6 miesięcy), wszystkie skuteczne leki wykazywały ponad 9% rezygnację pacjentów z leczenia z powodu działań niepożądanych.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu</b></p> <p>W zmniejszeniu bólu duloksetyna i wenlafaksyna, pregabalina i okskarbazepina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, nietypowe opioidy i toksyna botulinowa były skuteczniejsze niż placebo. Jednocześnie ocena jakości życia była słabo raportowana, badania były przeprowadzane w krótkim horyzoncie czasowym, w każdej z grup miało miejsce wycofanie z badania, a opioidy niosą ze sobą znaczne ryzyko. Przyszłe badania powinny oceniać wynki długoterminowe, stosować metody i środki zalecane przez organizacje zajmujące się leczeniem przeciwbólowym i oceniać jakość życia pacjentów.</p>

**NRS** – skala numeryczna nasilenia bólu (ang. Numerical Rating Scale). **SOE** – ryzyko błędu i siła dowodów (ang. risk of bias and graded strength of evidence); **VAS** – wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)

### 3.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych dokonano aktualizacji przeszukiwania stron instytucji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, przedstawionego w poprzednim raporcie Agencji dot. omawianego problemu decyzyjnego (Nr: BOR.434.3.2017). 04 lutego 2020 roku przeszukano strony: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl>), European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>) oraz Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>). Dodatkowo przedstawiono informacje z ChPL Venlectine (najczęściej refundowany produkt leczniczy zawierający wenlafaksynę).

#### **EMA/URPL/FDA**

Nie odnaleziono komunikatów nt. bezpieczeństwa stosowania wenlafaksyny.

#### **ChPL Venlectine (kapsułki o przedłużonym uwalnianiu)**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi (u >1/10 pacjentów) objawami niepożądanymi były: nudności, uczucie suchości w jamie ustnej, ból głowy i pocenie się (w tym poty nocne).

##### Działania niepożądane - tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

**Tabela 4. Działania niepożądane - na podstawie ChPL Venlectine**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania według klasyfikacji MedDRA	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana częstość	Trombocytopenia, zaburzenia krwi (w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, pancytopenia)
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana częstość	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana częstość	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH)

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Często	Zmniejszenie apetytu
	Nieznana częstość	Hiponatremia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Często	Stan splątania, depersonalizacja, brak orgazmu, obniżone libido, nerwowość, bezsenność, nietypowe sny
	Niezbyt często	Omamy, uczucie oderwania (lub oddzielenia) od rzeczywistości, pobudzenie, zaburzenia orgazmu (kobiety), apatia, hipomania, bruksizm
	Rzadko	Mania
	Nieznana częstość	Myśli i zachowania samobójcze*, majaczenie (delirium), agresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy **
	Często	Senność, parestezje, drżenie, hipertonia
	Niezbyt często	Akatyzja/ niepokój psychoruchowy, omdlenia, skurcze miokloniczne mięśni, nieprawidłowa koordynacja, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku
	Rzadko	Drgawki
	Nieznana częstość	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS), zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe (w tym dystonia i dyskineza), dyskineza późna
<b>Zaburzenia oka</b>	Często	Oslabienie widzenia, w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji,
	Nieznana częstość	Jaskra z zamkniętym kątem przesączenia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Często	Szum w uszach
	Nieznana częstość	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<b>Zaburzenia serca</b>	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Częstoskurcz
	Nieznana częstość	Migotanie komór, częstoskurcz komorowy (w tym torsade de pointes)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Często	Nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń (głównie nagle zaczerwienienie)
	Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne
	Nieznana częstość	Niedociśnienie tętnicze, krwawienia (krwawienie z błon śluzowych)
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Często	Ziewanie
	Niezbyt często	Duszność
	Nieznana częstość	Eozynofilia płucna
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Nudności, suchość w jamie ustnej
	Często	Wymioty, biegunka, zaparcia
	Niezbyt często	Krwawienie z przewodu pokarmowego
	Nieznana częstość	Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Nieznana częstość	Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyn ki testów czynnościowych wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Bardzo często	Nadmierne pocenie się (w tym poty nocne)
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, reakcje nadwrażliwości na światło, siniaki, wysypka, łysienie
	Nieznana częstość	Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, świąd, pokrzywka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Nieznana częstość	Rabdomioliza
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Często	Dyzuria (głównie słaby strumień moczu), częstomocz
	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu
	Rzadko	Nietrzymanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Często	Zaburzenia krwawienia miesięczkowego związane z nasileniem krwawienia lub nieregularnym krwawieniem (np. krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny), zaburzenia ejakulacji, zaburzenia erekcji
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Często	Astenia, osłabienie, dreszcze
<b>Badania diagnostyczne</b>	Często	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi
	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
	Nieznana częstość	Wydłużenie odstępu QT, wydłużony czas krwawienia, zwiększone stężenie prolaktyny we krwi

\* W trakcie leczenia wenlafaksyną lub zaraz po przerwaniu leczenia zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych.

\*\* Sumarycznie w badaniach klinicznych częstość wystąpienia bólu głowy po wenlafaksynie była podobna jak po placebo.

Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszano następujące objawy: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, ból głowy i objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle łagodne lub umiarkowane i ustępują samoistnie, jednak

u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. Dlatego zaleca się stopniowe przerywanie leczenia, poprzez stopniowe zmniejszanie dawki.

#### Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych wenlafaksyny u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat), określony w trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo, był ogólnie podobny do profilu tych działań u osób dorosłych. Podobnie jak u dorosłych obserwowano zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie ciśnienia krwi i zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży obserwowano, jako działanie niepożądane, myśli samobójcze. Stwierdzono również zwiększoną liczbę zgłoszeń o występowaniu wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku epizodów dużej depresji, samookaleczania się.

U dzieci i młodzieży w szczególności obserwowano następujące działania niepożądane: ból brzucha, pobudzenie, niestrawność, wybroczyny, krwawienie z nosa i ból mięśni.

## 4. Piśmiennictwo

### Badania wtórne

- Riediger 2017** Riediger C, Schuster T, Barlind K, Maier S, Weitz J, Siepmann T. Adverse Effects of Antidepressants for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Neurol.* 2017 Jul 14;8:307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5510574/pdf/fneur-08-00307.pdf> [dostęp:04.02.2020 r.]
- Trouvin 2017** Trouvin AP, Perrot S, Lloret-Linares C. Efficacy of Venlafaxine in Neuropathic Pain: A Narrative Review of Optimized Treatment. *Clin Ther.* 2017 Jun;39(6):1104-1122. [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(17\)30645-8/pdf](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(17)30645-8/pdf) [dostęp:04.02.2020 r.]
- Waldfoegel 2017** Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, Bennett WL, Yeh HC, Chelladurai Y, Feldman D, Robinson KA. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology.* 2017 May 16;88(20):1958-1967.

### Rekomendacje kliniczne

- ADA 2020** American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S135-S151. [https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/43/Supplement\\_1/S135.full.pdf](https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/43/Supplement_1/S135.full.pdf) [dostęp:04.02.2020 r.]
- DC 2018** Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Bril V, Breiner A, Perkins BA, Zochodne D. Neuropathy. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42 Suppl 1:S217-S221. [https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671\(17\)30838-9/pdf](https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671(17)30838-9/pdf) [dostęp:04.02.2020 r.]
- ICSI 2019** Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Pain: Assessment, Non-Opioid Treatment Approaches and Opioid Management Care for Adults. September 2019.
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Clinical guideline. Published: 20 November 2013. Last updated July 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053> [dostęp:04.02.2020 r.]
- PTD 2019** 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabet* 2019; 8, 1. DOI: 10.5603/DK.2019.0001.

### Pozostałe publikacje

- BOR.434.3.2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Taryfikacji. Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji. Venlafaxinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Nr: BOR.434.3.2017. Data ukończenia: 10 marca 2017. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/039/RPT/BOR\\_434\\_3\\_2017\\_VENLAFAXINUM\\_bolowa\\_polin\\_europatia\\_cukrzycowa\\_off-label\\_170310\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/039/RPT/BOR_434_3_2017_VENLAFAXINUM_bolowa_polin_europatia_cukrzycowa_off-label_170310_BIP.pdf) [dostęp:04.02.2020 r.]
- ChPL Venlectine** Charakterystyka Produktu leczniczego Venlectine. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.05.2012

## 5. Załączniki

### 5.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 31.01.2020)**

Search	Query	Items found
#13	Search (((((Hydrochloride, Venlafaxine[Title/Abstract] OR Wy 45030[Title/Abstract] OR Wy-45030[Title/Abstract] OR Wy45030[Title/Abstract] OR Sila-Venlafaxine[Title/Abstract] OR Sila Venlafaxine[Title/Abstract] OR Effexor[Title/Abstract] OR Trevilor[Title/Abstract] OR Vandral[Title/Abstract] OR Efexor[Title/Abstract] OR Venlafaxine[Title/Abstract] OR Dobupal[Title/Abstract]))) OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh])) AND (((Diabetic Neuropath*[Title/Abstract] OR Diabetic Neuralgia*[Title/Abstract] OR Pain* Diabetic Neuropath*[Title/Abstract])) OR "Diabetic Neuropathies"[Mesh]) Filters: Publication date from 2017/01/20	3
#9	Search (((((Hydrochloride, Venlafaxine[Title/Abstract] OR Wy 45030[Title/Abstract] OR Wy-45030[Title/Abstract] OR Wy45030[Title/Abstract] OR Sila-Venlafaxine[Title/Abstract] OR Sila Venlafaxine[Title/Abstract] OR Effexor[Title/Abstract] OR Trevilor[Title/Abstract] OR Vandral[Title/Abstract] OR Efexor[Title/Abstract] OR Venlafaxine[Title/Abstract] OR Dobupal[Title/Abstract]))) OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh])) AND (((Diabetic Neuropath*[Title/Abstract] OR Diabetic Neuralgia*[Title/Abstract] OR Pain* Diabetic Neuropath*[Title/Abstract])) OR "Diabetic Neuropathies"[Mesh])	65
#8	Search (((Diabetic Neuropath*[Title/Abstract] OR Diabetic Neuralgia*[Title/Abstract] OR Pain* Diabetic Neuropath*[Title/Abstract])) OR "Diabetic Neuropathies"[Mesh])	24676
#7	Search (Diabetic Neuropath*[Title/Abstract] OR Diabetic Neuralgia*[Title/Abstract] OR Pain* Diabetic Neuropath*[Title/Abstract])	7641
#6	Search "Diabetic Neuropathies"[Mesh]	22105
#4	Search (((Hydrochloride, Venlafaxine[Title/Abstract] OR Wy 45030[Title/Abstract] OR Wy-45030[Title/Abstract] OR Wy45030[Title/Abstract] OR Sila-Venlafaxine[Title/Abstract] OR Sila Venlafaxine[Title/Abstract] OR Effexor[Title/Abstract] OR Trevilor[Title/Abstract] OR Vandral[Title/Abstract] OR Efexor[Title/Abstract] OR Venlafaxine[Title/Abstract] OR Dobupal[Title/Abstract]))) OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh]	4332
#3	Search (Hydrochloride, Venlafaxine[Title/Abstract] OR Wy 45030[Title/Abstract] OR Wy-45030[Title/Abstract] OR Wy45030[Title/Abstract] OR Sila-Venlafaxine[Title/Abstract] OR Sila Venlafaxine[Title/Abstract] OR Effexor[Title/Abstract] OR Trevilor[Title/Abstract] OR Vandral[Title/Abstract] OR Efexor[Title/Abstract] OR Venlafaxine[Title/Abstract] OR Dobupal[Title/Abstract])	3961
#2	Search "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh]	2530

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Elsevier B.V.) (data ostatniego wyszukiwania: 31.01.2020)**

#▲	Searches	Results
1	exp venlafaxine/	21024
2	(Hydrochloride, Venlafaxine or Wy 45030 or Wy-45030 or Wy45030 or Sila-Venlafaxine or Sila Venlafaxine or Effexor or Trevilor or Vandral or Efexor or Venlafaxine or Dobupal).ab,kw,ti.	6271
3	1 or 2	21364
4	exp diabetic neuropathy/	22074
5	(Diabetic Neuropath* or Diabetic Neuralgia* or Pain* Diabetic Neuropath*).ab,kw,ti.	10799
6	4 or 5	24274
7	3 and 6	551
8	limit 7 to yr="2017"	20

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 31.01.2020)**

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Venlafaxine Hydrochloride] explode all trees	673
#2	(Hydrochloride, Venlafaxine or Wy 45030 or Wy-45030 or Wy45030 or Sila-Venlafaxine or Sila Venlafaxine or Effexor or Trevilor or Vandral or Efexor or Venlafaxine or Dobupal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1869
#3	#1 or #2	1869
#4	MeSH descriptor: [Diabetic Nephropathies] explode all trees	1397
#5	(Diabetic Neuropath* or Diabetic Neuralgia* or Pain* Diabetic Neuropath*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4314
#6	#4 or #5	5627
#7	#3 and #6 with Publication Year from 2017 to present, in Trials	4