



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Metformina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

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

Opracowanie nr: OT.422.1.2.2023
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.62.2019
BOR.434.2.2017)

Data ukończenia: 12 stycznia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	10
3.2. Podsumowanie.....	12
4. Źródła.....	13
5. Załączniki.....	14
5.1. Wykaz leków zawierających metforminę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	14
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	18

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.62.2019 z 3 lutego 2020 r. (będącego aktualizacją raportu BOR.434.2.2017 z 10 marca 2017 r.), na podstawie którego została wydana pozytywna Opinia Rady Przejrzystości 34/2020 z dnia 17 lutego 2020 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej metformina we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w zespołach insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy. Metformina została oceniona w tym wskazaniu również w 2013 r. 2015 r. oraz 2017 r., każdorazowo otrzymując pozytywną opinię Rady.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RP
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 34/2020 z dnia 17 lutego 2020 r.*</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną metforminum we wskazaniach pozarejestacyjnych: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada Przejrzystości trzykrotnie – w latach 2013, 2015 i 2017 uznała za zasadną refundację leków zawierających metforminę we wskazaniach, dawkowaniu lub sposobie podawania odmiennych od określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Opinia z 2017 była uzasadniona tym, iż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy w zespole insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy potwierdzają zarówno badania naukowe, jak i wieloletnia praktyka kliniczna oraz opinie powołanych ekspertów. Ponadto zwrócono uwagę na to, iż wzrastająca liczba przypadków insulino-oporności powoduje zwiększenie ryzyka dalszych poważnych zaburzeń metabolicznych (otyłości, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego lub choroby wieńcowej). Zdaniem ekspertów upoważnia to do wsparcia farmaceutycznego, w którym metformina odgrywa znaczącą rolę.</p> <p>Analiza publikacji, które pojawiły się po ostatniej opinii Rady nie wskazuje na potrzebę zmiany stanowiska Rady. W przeglądzie systematycznym z 2020 r. autorstwa Mantovaniego i wsp. metformina wykazywała niewielki korzystny wpływ na śluzczenie wątroby i stany zapalne. Powodowała też znaczne zmniejszenie poziomów aminotransferaz w surowicy, szczególnie alaninowej u pacjentów ze śluzczeniem wątroby.</p> <p>Przegląd systematyczny badań wpływu metforminy na guzki tarczycy autorstwa He i wsp. z 2019 r. wskazuje, iż u pacjentów z guzkami tarczycy i opornością na insulinę indukuje ona zmniejszanie się wielkości guzków, obniża poziom hormonu TSH oraz wskaźnika insulino-oporności HOMA-IR.</p> <p>Z kolei przegląd Sun 2019 dotyczący efektów metforminy u otyłych dzieci i młodzieży wskazuje na przejściowość korzystnych efektów. Gdy metforminę podawano krócej niż 6 mies., wykazano znamienne statystycznie redukcję poziomu glukozy na czczo [MD= -3,59 (95%CI: -5,70; -1,48)]. Ale gdy podawano ją 6 mies. lub dłużej różnice nie były już znamienne [MD= 0,89 (95%CI: -0,95; 2,74)]. Stwierdzono natomiast, iż w porównaniu do placebo stosowanie metforminy łącznie ze zmianą stylu życia znamienne zmniejsza poziom insuliny na czczo [MD = -2,83 (95%CI: -4,32; -1,34); a także obniża poziom cholesterolu LDL [MD = -4,29 (95%CI: -7,45; -1,12)].</p> <p>W badaniu Syngelaki 2016 wykazano, iż u kobiet z insulino-opornością w okresie przed lub podczas ciąży metformina zmniejsza ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego [RR=0,26 (95%CI: 0,11; 0,64)] oraz wiąże się z mniejszym przyrostem masy ciała 4,28 vs 6,3 [MD= -0,92 (95%CI: -1,12; -0,71)].</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 75/2017 z dnia 20 marca 2017 r.**</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną metforminum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, zgodnie z poniższą tabelą.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminum w zespole insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy potwierdzają zarówno badania naukowe, jak i wieloletnia praktyka kliniczna oraz opinie powołanych ekspertów.</p> <p>Wzrastająca liczba przypadków insulinooporności powoduje również zwiększenie ryzyka dalszych poważnych zaburzeń metabolicznych (otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa). Zdaniem ekspertów upoważnia to do wsparcia farmaceutycznego, w którym metforminum odgrywa znaczącą rolę.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 52/2015 z dnia 12 marca 2015 r.**</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków, wymienionych w poniższej tabeli, zawierających substancję czynną metforminum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>

Nr i data wydania	Opinie RP
	Rada Przejrzystości uważa, że praktyka kliniczna oraz dowody naukowe uzasadniają stosowania metforminum w zakresie zespołu insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy oraz zespołu policystycznych jajników (PCOS). (...)Odnaleziono jedną niskiej jakości rekomendację zastosowania metforminy dotyczącą redukcji insulinooporności z użyciem metforminy u chorych bez zdiagnozowanej cukrzycy.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r.**	Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych leków zawierających substancje czynne: metformina (...), wymienionych poniżej: 1. Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); 2. Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; 3. Zespół policystycznych jajników ” <u>Uzasadnienie:</u> „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.”

* Źródło: http://bjpold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_7_53_200217_o_34_metforminum_off_label_cykl.pdf

[dostęp: 20.12.2022 r.]

** Źródło: raport nr OT.4321.62.2019

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 21-22.12.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT nr OT.4321.62.2019 z 2020 roku. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich (ogólnoeuropejskich) i międzynarodowych (ogólnoświatowych) opublikowanych od 2020 r.

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: metformin).

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- insulin resistance;
- european/international/world;
- guideline/management/consensus/recommendation/wytyczne/zalecenia/rekomendacje.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono polskie wytyczne kliniczne PTNT 2022¹ dotyczące postępowania terapeutycznego w zespole metabolicznych, wytyczne amerykańskie AACE 2022 dotyczące leczenia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (ang. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) oraz wytyczne międzynarodowe ES 2022 odnoszące się do praktyki klinicznej w hiperglikemii u pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby niekrytycznej (ang. noncritical illness).

Polskie wytyczne PTNT 2022 wskazują, że w przypadku stanów przedcukrzycowych u osób w wieku < 60 lat z BMI ≥ 35 kg/m² oraz u kobiet, które przebyły cukrzycę ciążową, należy rozważyć leczenie metforminą. Wytyczne AACE 2022 nie zalecają stosowania metforminy w przebiegu NAFLD, jeżeli nie towarzyszy jej cukrzyca typu 2. W rekomendacjach ES 2020 wskazano, iż w przebiegu hiperglikemii występującej w czasie hospitalizacji u pacjentów, zarówno z rozpoznaną cukrzycą typu 2 jak i bez, zalecane jest stosowanie insuliny zamiast terapii nieinsulinowych (obejmujących metforminę).

W wytycznych odnalezionych w poprzednim raporcie OT.4321.62.2019 nie odniesiono się do zastosowania metforminy w zespole metabolicznym. Uwzględnione wytyczne dotyczyły postępowania terapeutycznego w terapii przerostu endometrium (SOGC 2019), hirsutyizmu (ES 2018) i NAFLD (AASLD 2018). Jedyne w wytycznych kanadyjskich SOGC 2019 wskazano, iż metformina jest zalecana i może być dodana do terapii przerostu endometrium po leczeniu chirurgicznym. Aktualne rekomendacje dotyczące pacjentów z NAFLD są spójne z wytycznymi AASLD 2018.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTNT 2022* (Polska)	<p><u>Rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w zespole metabolicznym</u></p> <p><u>Postępowanie w stanach przedcukrzycowych</u></p> <p><i>W leczeniu stanów przedcukrzycowych podstawowe znaczenie ma zmniejszenie insulinooporności, przede wszystkim poprzez redukcję masy ciała. Zmniejszenie masy ciała o ponad 5% poprawia wyrównanie glikemii, ciśnienia tętniczego i profilu lipidowego, ograniczając istotnie ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 i jej powikłań sercowo-naczyniowych (SN), przy czym im większe zmniejszenie masy ciała, tym większa poprawa w zakresie metabolizmu węglowodanów, lipidów i ciśnienia tętniczego. U wszystkich osób ze stanem przedcukrzycowym, niezależnie od BMI, należy wdrożyć modyfikację stylu życia (zmiana sposobu odżywiania i zwiększenie aktywności fizycznej). U osób z BMI ≥ 35 kg/m², w wieku < 60 lat oraz u kobiet, które przebyły cukrzycę ciążową, w celu zapobiegania rozwojowi cukrzycy typu 2 należy rozważyć leczenie metforminą. Dodatkowo, u osób z BMI ≥ 27 kg/m² w celu zmniejszenia ryzyka progresji stanu przedcukrzycowego do cukrzycy typu 2 można zastosować GLP-1RA zarejestrowane do leczenia nadwagi i otyłości (liraglutyd – dawka docelowa 3 mg, semaglutyd – dawka docelowa 2,4 mg). Ryzyko SN osób ze stanem przedcukrzycowym (szczególnie przy współistnieniu nieprawidłowej glikemii na czczo i nieprawidłowej tolerancji glukozy) jest zbliżone do występującego u pacjentów ze niedawno rozpoznaną cukrzycą typu 2.</i></p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p>

¹ Zalecenia PTNT, PTLO, PTL, PTH, PTMR, PTMSZ, sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK, „Klubu 30” PTK oraz sekcji Chirurgii Metabolicznej i Bariatrycznej TChP

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AACE 2022 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby</u></p> <p>Ze względu na brak dowodów dot. skuteczności metformina, akarboza, inhibitory DPP-4 oraz insulina <u>nie są zalecane w leczeniu stłuszczeniowego zapalenia wątroby</u> (brak korzyści w przypadku martwicy lub zapalenia hepatocytów), ale ich stosowanie <u>może być kontynuowane w leczeniu hiperglikemii u osób z T2DM i NAFLD lub NASH.</u></p> <p><i>Siła zaleceń:</i> <i>B – wysoka siła rekomendacji; obniżona ocena ze względu na wykorzystanie zastępczych punktów końcowych w wielu badaniach</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i> <i>BEL (ang. best evidence level) 1 – badania RCT i metaanalizy tych badań</i></p>
<p>ES 2022 (Świat)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w przypadku hiperglikemii u hospitalizowanych dorosłych pacjentów w stanie niekrytycznym**</u></p> <p>Czy terapie nieinsulinowe [metformina, sulfonilomoczniki, tiazolidinediony, inhibitory peptydazy dipeptydowej-4, agoniści receptora glukagonopodobnego-1, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2 inhibitory], czy jednak planowana insulinoterapia powinna być zastosowana u dorosłych z hiperglikemią [z lub bez rozpoznanej cukrzycy typu 2] hospitalizowanych z powodu choroby niekrytycznej (ang. noncritical illness)?</p> <p><u>Zalecenie:</u> U większości dorosłych pacjentów z hiperglikemią (z lub bez rozpoznanej cukrzycy typu 2) hospitalizowanych z powodu choroby niekrytycznej sugerujemy, aby stosować planowaną insulinoterapię zamiast terapii nieinsulinowych w celu wyrównania glikemii (2⊕⊕OO).</p> <p><u>Uwagi:</u> Przed wypisaniem ze szpitala, u stabilnych pacjentów, rozsądne może być rozpoczęcie terapii innych niż insulina w ramach skoordynowanego planu przejściowego.</p> <p><i>Siła zaleceń: GRADE</i> <i>2 – niska (rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu szacowanego)</i></p>

AACE – American Association of Clinical Endocrinology, ES – Endocrine Society, NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, NASH – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, SN – sercowo-naczyniowe, T2DM – cukrzyca typu 2

* Stanowisko PTNT, PTLO, PTL, PTH, PTMR, PTMSŻ, sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK, „Klubu 30” PTK oraz sekcji Chirurgii Metabolicznej i Bariatrycznej TChP

** Dorośli pacjenci z cukrzycą lub nowo rozpoznaną lub wywołaną stresem hiperglikemią stanowią ponad 30% hospitalizowanych pacjentów w stanie niekrytycznym. Hiperglikemia jest efektem zmniejszonej wrażliwości tkanek na insulinę tj. insulinooporności wywołanej m.in stresem chirurgicznym.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających metforminę w leczeniu insulinooporności. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.12.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odciążenia przyjęto dzień 22.01.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.62.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z zespołami insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.

Interwencja: metformina.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metforminy w analizowanej populacji 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, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 2 publikacje dotyczące stosowania metforminy we wskazaniach pozarejestryjnych, obejmujące jeden przegląd systematyczny i jedno badanie RCT. Włączone badania to:

- Doi 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności metforminy w zmniejszaniu częstości występowania cukrzycy ciążowej (ang. gestational diabetes mellitus, GDM) u kobiet z grupy wysokiego ryzyka (otyłość, zespół policystycznych jajników [PCOS] lub insulinooporność przedciążowa);
- Larsen 2020 – randomizowane badanie kontrolne dotyczące wpływu leczenia metforminą na zwiększenie wydolności mięśnia sercowego u pacjentów z insulinoopornością i niewydolnością serca oraz obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) bez cukrzycy.

W ramach publikacji dodatkowych włączono dwa przeglądy systematyczne, które obejmowały pacjentów bez cukrzycy:

- Masarwa 2021 – przegląd systematyczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa metforminy (MET) w leczeniu otyłości u dzieci i młodzieży. Wśród włączonej populacji stan przedcukrzycowy lub insulinooporność raportowano u 42% pacjentów w ramieniu placebo (PLC) oraz 49% w ramieniu MET;
- Farkhondeh 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący klinicznego wpływu metforminy na markery nowotworowe i czynniki metaboliczne w populacji pacjentów bez cukrzycy z chorobą nowotworową. W publikacji nie wskazano czy populacja badana miała insulinooporność, w dwóch badaniach RCT włączonych do przeglądu sugerowano, że metformina może zmniejszać ekspresję Ki-67 tylko u pacjentów z insulinoopornością.

Doi 2020

Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności metforminy stosowanej w ciąży w zapobieganiu powikłania jakim jest GDM u kobiet z grupy wysokiego ryzyka (otyłość, zespół policystycznych jajników lub insulinooporność przedciążowa) podczas wczesnej ciąży. Przegląd obejmował bazy: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, stronę WHO, PsycINFO oraz „szarą” literaturę (www.opengrey.eu/) (data odcięcia: marzec 2019 r.). Dodatkowo, wszystkie odniesienia do włączonych badań, jak i odpowiednich wcześniejszych przeglądów systematycznych zostały przeszukane ręcznie w celu zidentyfikowania ewentualnych pominiętych badań. Do metaanalizy włączono 11 badań RCT, obejmujących 2 370 dorosłych kobiet: 1 170 w ramieniu interwencji, 1 200 w ramieniu placebo. W ramieniu interwencji stosowanie metforminy rozpoczęto w momencie poczęcia lub przed 20. tygodniem ciąży.

Dane dotyczące występowania cukrzycy ciążowej wykorzystano do obliczenia współczynnika ryzyka (ang. risk ratio, RR) wystąpienia GDM w grupie leczonej metforminą i nieleczonej (kontrolnej), a następnie przeprowadzono metaanalizę, aby uzyskać łączne (ang. pooled) RR oraz RR w wybranych podgrupach.

Larsen 2020

Randomizowane badanie kliniczne, oceniające wpływ leczenia metforminą w porównaniu do placebo na zwiększenie wydolności mięśnia sercowego u pacjentów z insulinoopornością i niewydolnością serca oraz obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure and reduced ejection fraction, HFrEF) bez cukrzycy.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Larsen 2020 <u>Źródło</u> finansowania: Duńska Akademia Diabetologiczna	<u>Typ badania</u> randomizowane, podwójnie zaślepiene, prowadzone w grupach równoległych <u>Hipoteza: superiority</u> <u>Okres obserwacji</u> 13 tygodni <u>Interwencja</u> Metformina dodana do standardowej terapii niewydolności serca (ang. heart failure, HF) w dawce dziennej 1447 ± 550 mg <u>Komparator</u> Placebo dodane do standardowej terapii niewydolności serca, w dawce 1765 ± 562 mg	<u>Kryteria włączenia:</u> – wiek >18 lat, – HF z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) <45% określona przez echokardiografię dwuwymiarową, – insulinooporność zdefiniowana jako hemoglobina glikowana (HbA1c) 5,5–6,4%, – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego >30 ml/min/1,73 m ² – klasa czynnościowa II–IV według New York Heart Association. Pacjenci byli zobowiązani do stosowania maksymalnie tolerowanych dawek leczenia farmakologicznego HF zgodnie z wytycznymi, bez zmian w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Aby odzwierciedlić typową populację z HF, uwzględniono zarówno pacjentów z niedokrwinną, jak i nie- niedokrwinną niewydolnością serca. <u>Liczba pacjentów (N=36)</u> Metformina: 19 Placebo: 17	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana wydolności mięśnia sercowego, tj. wskaźnika metabolicznego (WMI), określanego za pomocą pozytronowej tomografii emisyjnej ¹³ C-octanu i echokardiografii przezklatkowej.

Badania dodatkowe

Masarwa 2021

Przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metforminy w leczeniu otyłości u dzieci i młodzieży. Przegląd obejmował bazy: PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus i Clinical Trials (data odcięcia: listopad 2019 r.). Do przeglądu włączono randomizowane badania kliniczne (RCT), w których badacze oceniali skuteczność i bezpieczeństwo metforminy stosowanej wraz z interwencjami z zakresu zmiany stylu życia w porównaniu z placebo stosowanym łącznie z interwencjami z zakresu stylu życia, u dzieci i młodzieży z otyłością. Do badania włączono 24 RCT, obejmujących łącznie 1 623 pacjentów (metformina: 861, placebo: 762, liczebność w poszczególnych badaniach: 16-151). Wiek pacjentów wahał się od 4 do 19 lat, a okres obserwacji wynosił od 2 miesięcy do 2 lat. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych BMI (Body Mass Index), BMI z-score, homeostatyczny model oceny insulinooporności oraz działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Wśród włączonej populacji stan przedcukrzycowy lub insulinooporność raportowano u 42% (317/762) pacjentów w grupie PLC oraz 49% (419/861) w grupie MET.²

Farkhondeh 2021

Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu metforminy na markery nowotworowe i czynniki metaboliczne w populacji pacjentów bez cukrzycy z chorobą nowotworową w badaniach klinicznych. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z wytycznymi PRISMA i obejmował bazy Scopus, Web of Sciences, PubMed, Ovid-Medline oraz Cochrane (data odcięcia: luty 2020 r.). Do analizy zostały włączone badania kliniczne badające wpływ metforminy na HOMA-IR, Ki-67, BMI, poziom cukru we krwi na czczo (ang. fasting blood sugar, FBS) oraz insulinę. Dane odnoszące się do parametrów związanych z poziomem insuliny, HOMA-IR, Ki-67 podsumowano z wykorzystaniem modelu efektów losowych, model efektów stałych przyjęto zaś dla parametrów FBS i BMI. Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 9 badań klinicznych obejmujących 716 pacjentek z operacyjnym rakiem piersi i endometrium oraz 331 pacjentek z pierwotnym rakiem piersi. Grupę stosującą metforminę porównano z grupą kontrolną tj. brakiem leczenia. W publikacji nie wskazano czy populacja badana miała insulinooporność, w dwóch badaniach RCT włączonych do przeglądu sugerowano, że metformina może zmniejszać ekspresję Ki-67 tylko u pacjentów z insulinoopornością.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Doi 2020

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że metformina nie przyczynia się do zapobiegania wystąpieniu cukrzycy ciężkowej (GDM) u kobiet z grupy wysokiego ryzyka (otyłość, zespół policystycznych jajników lub insulinooporność przedciążowa), gdy leczenie rozpoczyna się w ciąży (RR=1,03; 95%CI: 0,85-1,24). Nie wykazano również istotnie statystycznego związku pomiędzy stosowaniem metforminy a częstością występowania GDM w podgrupach kobiet z PCOS lub z otyłością/insulinoopornością. Ryzyko wystąpienia GDM w grupie kobiet z otyłością i insulinoopornością stosującą metforminę (N=748) względem grupy kontrolnej (N=777) było zbliżone (RR=1,03; 95%CI: 0,85-1,26). W analizie nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania metforminy.

Larsen 2020

Trzydziestu sześciu pacjentów z HF_rEF (frakcja wyrzutowa 37±8%; mediana wieku 66 lat) zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej metforminę (n=19) lub placebo (n=17) przez 3 miesiące jako dodatek do standardowej terapii niewydolności serca. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana wydolności mięśnia sercowego wyrażona jako wskaźnik metaboliczny pracy (ang. work metabolic index, WMI), oceniany za pomocą pozytronowej tomografii emisyjnej ¹¹C-octanu i echokardiografii przezklatkowej. W porównaniu z placebo leczenie metforminą (1450±550 mg/dobę) zwiększyło WMI [średnia bezwzględna różnica, 1,0 mmHg·mL·m⁻²·10⁶; 95%CI: 0,1;1,8, p=0,03], co odpowiada względnemu wzrostowi wydolności o 20%. Pacjenci ze stężeniem metforminy w osoczu powyżej średniej wykazywali większy wzrost WMI (25% vs. -4%; p=0,02). Metformina w porównaniu z PLC zmniejszyła zużycie tlenu przez mięsień sercowy (-1,6 ml O₂·100 g⁻¹·min⁻¹; 95%CI: -2,8; -0,4; p=0,014). Praca serca została zachowana (-2 J (dżule); 95%CI: -11; 7, p=0,69). Metformina wpłynęła na zmniejszenie masy ciała (-2,2 kg; 95%CI: -3,6; -0,8; p=0,003) i zmniejszenie poziomu hemoglobiny glikowanej (-0,2%, 95%CI: -0,3;0,0, p=0,02), nie wpływając na współczynnik HOMA-IR. Zmiany frakcji wyrzutowej spoczynkowej i wysiłkowej, globalnego odkształcenia podłużnego i wydolności wysiłkowej nie różniły się między grupami.

² Oszacowania własne analityków na podstawie danych w tabeli 1.

Tabela 4 Wyniki analizy skuteczności dla porównania stosowania metforminy z placebo.

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja N	Komparator N	AMD [95%CI]	Wartość p
Wydajność mięśnia sercowego	WMI [mmHg·mL·m ⁻² ·10 ⁶]	13	19	17	1,0 [0,1; 1,8]	0,028
	MEE [%]				3,0 [0,0; 5,9]	0,037
Zużycie tlenu przez mięsień sercowy	MVO ₂ [ml O ₂ ·100 g ⁻¹ ·min ⁻¹]				-1,6 [-2,8; -0,4]	0,014
Insulinooporność	HOMA-IR				-0,7 [-2,0; 0,5]	0,24
Kontrola glikemii	Zmiana HbA1c [%]				-0,2 [-0,3; 0,0]	0,02
Zmiana masy ciała [kg]					-2,2 [-3,6; -0,8]	0,003

Skróty: AMD – średnia bezwzględna różnica, HOMA-IR – wskaźnik insulinooporności (ang. *homeostatic model assessment for insulin resistance*), HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*), MEE – zewnętrzna wydolność mięśnia sercowego (ang. *myocardial external efficiency*), MVO₂ – zużycie tlenu przez mięsień sercowy (ang. *myocardial oxygen consumption*), WMI – wskaźnik metaboliczny pracy (ang. *work metabolic index*)

Wg autorów przeglądu leczenie metforminą pacjentów z HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricle ejection fraction, LVEF*) poprawiało wydolność mięśnia sercowego poprzez zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy (ang. *myocardial oxygen consumption, MVO₂*). Stężenie metforminy w osoczu pomaga różnicować osoby reagujące i niereagujące na leczenie. Uzyskane efekty działania metforminy zachęcają do dalszych badań na dużą skalę u pacjentów z HF bez cukrzycy.

Badania dodatkowe

Masarwa 2021

Wyniki przeglądu wykazały, że stosowanie metforminy wiązało się z niewielkim spadkiem BMI względem placebo, średnia różnica pomiędzy ramionami wyniosła w poszczególnych badaniach RCT od -2,73 kg/m² (95%CI: -4,43; 1,03) do 0,70 kg/m² (95%CI: 0,29; 1,11). Wyniki uzyskane w badaniach były niejednorodne, mianowicie w 11 RCT MET zmniejszała BMI, natomiast w 3 nastąpił wzrost wskaźnika BMI względem grupy kontrolnej. Spośród 7 badań RCT, w których oceniano wskaźnik BMI z-score, metformina prowadziła do jego zmniejszenia. Dla porównania MET vs. PLC średnia różnica wyniosła od -0,40 (95%CI: -0,51; -0,29) do -0,01 (95%CI: -0,04; 0,02) w poszczególnych badaniach. Największy spadek wskaźnika BMI z-score zaobserwowano u dzieci i młodzieży z NAFLD. Ponadto, wśród 11 badań RCT, w których badano insulinooporność, metformina dawała niewielki, ale korzystny efekt. Średnia zmiana we wskaźniku HOMA-IR wyniosła -3,54 (95%CI: -6,80; -0,28) do 2,03 (95%CI: -0,97; 5,03). Chociaż występowała heterogenność wyników, w większości badań tj. 8 odnotowano zmniejszenie HOMA-IR na korzyść metforminy. Podobnie jak w przypadku BMI, niektóre wyniki uzyskane w badaniach były niejednoznaczne z powodu szerokich przedziałów ufności.

W odniesieniu do bezpieczeństwa działania niepożądane były raportowane w 16 badaniach spośród 24 włączonych. Metformina była związana z większą częstością działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w stosunku do placebo (zakres: 2% do 74% vs 0% do 42%).

Zdaniem autorów przeglądu różna jakość badań i ich duża heterogeniczność sugeruje pewną niepewność co do korzyści ze stosowania metforminy w tej populacji. Metformina ma niewielki, ale korzystny wpływ na masę ciała i insulinooporność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży z otyłością.

Farkhondeh 2021

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 9 badań RCT obejmujących 716 pacjentek z operacyjnym rakiem piersi i endometrium oraz 331 pacjentek z pierwotnym rakiem piersi. Metformina obniżała poziom insuliny we krwi pacjentek w czterech badaniach, FBS w jednym, BMI w dwóch, Ki-67 w trzech badaniach i HOMA-IR w dwóch badaniach. Przeprowadzona metaanaliza wykazała brak istotnego wpływu metforminy na poziom insuliny (standaryzowana średnia różnica (ang. *standardized mean differences, SMD*)=0,87; 95%CI: -1,93; 0,19; p=0,11), HOMA-IR (SMD=-0,17; 95%CI: -0,52; 0,19; p=0,36), oraz BMI (SMD=-0,13; 95%CI: -0,28; 0,02; p=0,09). Natomiast wykazano, że metformina może znacząco obniżyć poziom FBS (SMD=-0,18; 95%CI: -0,30; -0,05; p=0,004) względem grupy kontrolnej (placebo lub brak leków).

W opinii autorów przeglądu uzyskane wyniki, ze względu na dużą heterogeniczność i nieobiektywność włączonych badań klinicznych, nie pozwalają na jednoznaczną ocenę skuteczności metforminy u pacjentek z rakiem piersi i rakiem endometrium.

3.2. Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego przeglądu dla wskazania zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy odnaleziono przegląd systematyczny Doi 2020, w którym oceniono wpływ stosowania metforminy na zmniejszenie częstości występowania cukrzycy ciążowej u kobiet z grupy wysokiego ryzyka oraz badanie RCT Larsen 2020 gdzie zbadano wpływ leczenia metforminą na zwiększenie wydolność mięśnia sercowego u pacjentów z insulinoopornością i niewydolnością serca oraz obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) bez cukrzycy. W ramach uzupełnienia informacji przedstawiono dane z przeglądów systematycznych Masarwa 2021 dot. skuteczności MET w leczeniu otyłości u dzieci i młodzieży bez cukrzycy (ok. połowa pacjentów miała insulinooporność/stan przedcukrzycowy) oraz Farkhondeh 2021 oceniającego wpływ metforminy na markery nowotworowe i czynniki metaboliczne wśród pacjentów onkologicznych bez cukrzycy (nie wskazano czy wystąpiła insulinooporność).

Metaanaliza Doi 2020 wykazała, że metformina nie przyczynia się do zapobiegania wystąpieniu cukrzycy ciążowej (GDM) u kobiet z grupy wysokiego ryzyka z otyłością lub insulinoopornością, gdy leczenie rozpoczyna się w ciąży. Z kolei, zgodnie z wynikami badania RCT Larsen 2020 leczenie metforminą w grupie pacjentów z insulinoopornością i niewydolnością serca oraz obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) bez cukrzycy poprawiało wydolność mięśnia sercowego poprzez zmniejszenie MVO², odnotowano również wzrost WMI, zmniejszenie masy ciała oraz poziomu hemoglobiny glikowanej w porównaniu z PLC. Uzyskane efekty są obiecujące, jednak jak wskazują autorzy, ze względu na krótki czas obserwacji (3 miesiące) i niewielką grupę badaną (19 pacjentów stosujących metforminę) wymagają one potwierdzenia w kolejnych badaniach na dużą skalę.

W przypadku leczenia otyłości u dzieci i młodzieży w większości badań włączonych do przeglądu Masarwa 2021 wykazano IS różnicę na korzyść metforminy względem PLC w zakresie następujących punktów końcowych: BMI, BMI z-score i insulinooporności mierzonej wg wskaźnika HOMA-IR. Należy jednak wskazać na rozbieżności w otrzymanych wynikach i znaczną heterogeniczność włączonych do przeglądu badań. Tymczasem w przeglądzie włączonym do poprzedniego raportu OT.4321.62.2019 jednoznacznie wskazano, iż w porównaniu do placebo stosowanie metforminy łącznie ze zmianą stylu życia znamienne zmniejsza poziom insuliny na czczo w populacji dzieci lub młodzieży, u których zdiagnozowano nadwagę lub otyłość.

W przeglądzie systematycznym Farhondeh 2021 wykazano, że terapia metforminą nie miała znaczącego wpływu, na mierzone biomarkery, takie jak insulina, glukoza, HOMA-IR lub BMI w populacji pacjentów bez cukrzycy z chorobą nowotworową. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowanie dot. skuteczności MET u pacjentek onkologicznych z rakiem piersi i rakiem endometrium jest ograniczone z uwagi na dużą heterogeniczność i stronniczość włączonych badań klinicznych.

Odnalezione dowody wskazują na różnice w skuteczności metforminy w zależności od badanego wskazania oraz ocenianego punktu końcowego. Mianowicie w populacji kobiet z otyłością lub insulinoopornością oraz w populacji onkologicznej nie odnotowano korzyści z jej stosowania, natomiast w populacji pacjentów z niewydolnością serca oraz u dzieci i młodzieży z otyłością wykazano korzyść ze stosowania metforminy. Dane dla pacjentów onkologicznych oraz otyłych należy jednak traktować jako dodatkowe z uwagi na to, że w pierwszym przypadku nie zostało określone czy insulinooporność występowała, natomiast w drugim insulinooporność/stan przedcukrzycowy wystąpił u mniej niż połowy pacjentów. W poprzednim przeglądzie Agencji (OT.4321.62.2019) odnalezione przeglądy systematycznie wskazywały na skuteczność metforminy w leczeniu populacji z NAFLD, guzkami tarczycy, kobiet z ryzykiem stanu przedrzucawkowego, pacjentów z oparzeniami, dzieci i młodzieży z nadwagą oraz w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego trądziku.

W zakresie bezpieczeństwa metformina była związana z większą częstością działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w stosunku do placebo, jednak wskazano na akceptowalny profil bezpieczeństwa (Masarwa 2021). Powyższe jest zgodne z danymi przedstawionymi w poprzednim raporcie, gdzie wskazano, że metformina była ogólnie dobrze tolerowana, chociaż w badaniach odnotowano częstsze zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych (głównie objawy żołądkowo-jelitowe) w grupie stosującej metforminę w porównaniu z placebo. Jednocześnie w badaniach wskazano, iż zdarzenia niepożądane ustępowały po redukcji dawki i zakończeniu terapii.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Doi 2020 Doi, Suhail AR, et al. "Metformin in pregnancy to avert gestational diabetes in women at high risk: meta-analysis of randomized controlled trials." *Obesity Reviews* 21.1 (2020): e12964. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.12964?casa_token=Uhh4Ujza9AUAAAAA:4WDC_w73ShQf3XJ0VZHRc5O-jm1ngkVWyEwwozN3lAbU1xFSPrZ1LhkyvEpuLzlv5vfw4WIPB9cncy4Q [dostęp: 04.01.2022 r.]
- Farkhondeh 2021 Farkhondeh, Tahereh, et al. "Impact of metformin on cancer biomarkers in non-diabetic cancer patients: A systematic review and meta-analysis of clinical trials." *Current Oncology* 28.2 (2021): 1412-1423. <https://www.mdpi.com/1718-7729/28/2/134> [dostęp: 08.01.2023]
- Larsen 2020 Larsen, Anders Hostrup, et al. "A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of metformin on myocardial efficiency in insulin-resistant chronic heart failure patients without diabetes." *European journal of heart failure* 22.9 (2020): 1628-1637. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1656> [dostęp: 08.10.2023]
- Masarwa 2021 Masarwa, Reem, et al. "Efficacy and safety of metformin for obesity: a systematic review." *Pediatrics* 147.3 (2021). <https://publications.aap.org/pediatrics/article/147/3/e20201610/77087/Efficacy-and-Safety-of-Metformin-for-Obesity-A> [dostęp: 04.01.2022 r.]

Rekomendacje kliniczne

- AACE 2022 Cusi K., Isaacs S. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocrine Practice* 28 (2022) 528-562. [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(22\)00090-8/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(22)00090-8/fulltext) [dostęp: 04.01.2022 r.]
- ES 2022 Korytkowski M. T., Muniyappa R., et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adult Patients in Non-Critical Care Settings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022, 107, 2101–2128. <https://academic.oup.com/jcem/article/107/8/2101/6605637?login=false> [dostęp: 04.01.2022 r.]
- PTNT 2022 Dobrowolski, Piotr, et al. "Zespół metaboliczny—nowa definicja i postępowanie w praktyce. Stanowisko PTNT, PTLO, PTL, PTH, PTMR, PTMSZ, sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK, „Klubu 30” PTK oraz sekcji Chirurgii Metabolicznej i Bariatrycznej TChP." *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 8.2 (2022): 47-72. https://journals.viamedica.pl/nadcisnienie_tetnicze_w_praktyce/article/view/90302?fbclid=IwAR29LBb3bN8PVmBvsGNT4AVYuzpCePROArvef7IY4p08CKVbnxbEmrvCkhs [dostęp: 04.01.2022 r.]

Pozostałe publikacje

- Raport BOR.434.2.2017 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji. Metforminum 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.434.2.2017. Data ukończenia: 10 marca 2017. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/039/RPT/BOR_434_2_2017_METFORMINUM_ZI_PCOS_off-label_170310.pdf [dostęp: 29.12.2022 r.]
- Raport OT.4321.62.2019 Metforminum 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. Raport nr OT.4321.62.2019 (Aneks do raportu nr: BOR.434.2.2017). Data ukończenia: 3 lutego 2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4321.62.2019_Metforminum_off_label.pdf [dostęp: 03.01.2023 r.]
- ChPL Lek Avamina SR Charakterystyka Produktu Leczniczego Avamina SR. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 4.03.2019

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających metforminę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 5. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina								
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990765423	5,40	5,67	7,93	7,36	ryczałt	3,77
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990765430	9,40	9,87	13,71	13,71	ryczałt	3,20
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05903792661600	13,12	13,78	18,79	18,79	ryczałt	4,80
Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990765379	2,59	2,72	3,89	3,68	ryczałt	3,41
Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990765386	4,70	4,94	7,20	7,20	ryczałt	3,20
Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05903792661563	6,57	6,90	10,03	10,03	ryczałt	3,20
Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990765393	4,32	4,54	6,53	6,26	ryczałt	3,47
Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990765409	8,10	8,51	12,00	12,00	ryczałt	3,20
Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05903792661587	11,16	11,72	16,21	16,21	ryczałt	4,08
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991395322	13,28	13,94	16,20	7,36	ryczałt	12,04
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991395339	26,57	27,90	31,74	14,72	ryczałt	20,22
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991395278	24,30	25,52	29,36	14,72	ryczałt	17,84
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991395247	7,39	7,76	8,94	3,68	ryczałt	8,46
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991395254	13,99	14,69	16,95	7,36	ryczałt	12,79
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991395261	18,36	19,28	22,41	11,04	ryczałt	14,57
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991395285	10,53	11,06	12,81	5,52	ryczałt	10,49
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991395292	19,49	20,46	23,59	11,04	ryczałt	15,75
Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991454722	15,79	16,58	20,42	14,72	ryczałt	8,90
Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991454654	7,89	8,28	10,54	7,36	ryczałt	6,38
Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991454708	11,85	12,44	15,57	11,04	ryczałt	7,73
Etform, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991352417	22,68	23,81	29,82	29,44	ryczałt	6,78
Etform, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991352400	12,31	12,93	16,77	14,72	ryczałt	5,25
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	05909990698141	7,58	7,96	10,22	7,36	ryczałt	6,06
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist. po 10 szt.)	05909990698172	11,37	11,94	15,07	11,04	ryczałt	7,23
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	05909990698257	10,47	10,99	14,48	12,51	ryczałt	5,17
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist. po 10 szt.)	05909990698271	15,70	16,49	20,98	18,77	ryczałt	6,29

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	07613421049331	38,70	40,64	46,65	29,44	ryczałt	23,61
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	07613421049317	9,68	10,16	12,42	7,36	ryczałt	8,26
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	07613421049324	19,34	20,31	24,15	14,72	ryczałt	12,63
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	07613421049270	19,34	20,31	24,15	14,72	ryczałt	12,63
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	07613421049256	4,84	5,08	6,25	3,68	ryczałt	5,77
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	07613421049263	9,68	10,16	12,42	7,36	ryczałt	8,26
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	07613421049300	29,02	30,47	35,48	22,08	ryczałt	18,20
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	07613421049287	7,25	7,61	9,36	5,52	ryczałt	7,04
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	07613421049294	14,52	15,25	18,38	11,04	ryczałt	10,54
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	22,31	23,43	29,44	29,44	ryczałt	6,40
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	22,31	23,43	29,44	29,44	30%	8,83
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990078974	5,65	5,93	8,19	7,36	ryczałt	4,03
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990078974	5,65	5,93	8,19	7,36	30%	3,04
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990078981	11,86	12,45	16,29	14,72	ryczałt	4,77
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990078981	11,86	12,45	16,29	14,72	30%	5,99
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990078998	17,14	18,00	23,01	22,08	ryczałt	5,73
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990078998	17,14	18,00	23,01	22,08	30%	7,55
Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05903060614406	11,16	11,72	15,56	14,72	ryczałt	4,04
Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05903060614406	11,16	11,72	15,56	14,72	30%	5,26
Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990078943	3,21	3,37	4,54	3,68	ryczałt	4,06
Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990078943	3,21	3,37	4,54	3,68	30%	1,96
Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990078950	6,40	6,72	8,98	7,36	ryczałt	4,82
Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990078950	6,40	6,72	8,98	7,36	30%	3,83
Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909990078967	8,56	8,99	12,12	11,04	ryczałt	4,28
Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909990078967	8,56	8,99	12,12	11,04	30%	4,39
Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05903060614420	18,96	19,91	25,40	25,02	ryczałt	5,82
Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05903060614420	18,96	19,91	25,40	25,02	30%	7,89
Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990079001	4,74	4,98	6,97	6,26	ryczałt	3,91
Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990079025	9,49	9,96	13,45	12,51	ryczałt	4,14
Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909990079032	14,58	15,31	19,80	18,77	ryczałt	5,11
Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990789306	9,50	9,98	13,47	12,51	ryczałt	4,16
Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist. po 15 szt.)	05909990717248	5,67	5,95	8,21	7,36	ryczałt	4,05
Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990789276	3,99	4,19	5,36	3,68	ryczałt	4,88
Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990789290	5,51	5,79	7,78	6,26	ryczałt	4,72
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909990864461	31,04	32,59	36,43	14,72	ryczałt	24,91

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist. po 15 szt.)	05909990624751	7,40	7,77	8,94	3,68	ryczałt	8,46
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist. po 15 szt.)	05909990624768	15,52	16,30	18,56	7,36	ryczałt	14,40
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909990213429	11,10	11,66	13,41	5,52	ryczałt	11,09
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909990213436	23,27	24,43	27,56	11,04	ryczałt	19,72
Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909991415365	4,70	4,94	7,20	7,20	ryczałt	3,20
Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991415372	9,40	9,87	13,71	13,71	ryczałt	3,20
Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909991415389	14,09	14,79	19,80	19,80	ryczałt	4,80
Metcrean, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909991415303	2,34	2,46	3,63	3,63	ryczałt	3,20
Metcrean, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991415310	4,70	4,94	7,20	7,20	ryczałt	3,20
Metcrean, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909991415327	7,04	7,39	10,52	10,52	ryczałt	3,20
Metcrean, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909991415334	3,99	4,19	6,18	6,18	ryczałt	3,20
Metcrean, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909991415341	7,97	8,37	11,86	11,86	ryczałt	3,20
Metcrean, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909991415358	11,96	12,56	17,05	17,05	ryczałt	4,08
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991415686	9,88	10,37	12,63	7,36	ryczałt	8,47
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991415693	19,76	20,75	24,59	14,72	ryczałt	13,07
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991415624	4,94	5,19	6,36	3,68	ryczałt	5,88
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991415631	9,87	10,36	12,62	7,36	ryczałt	8,46
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991415648	14,81	15,55	18,68	11,04	ryczałt	10,84
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991415655	7,41	7,78	9,53	5,52	ryczałt	7,21
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991415662	14,82	15,56	18,69	11,04	ryczałt	10,85
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991425845	20,52	21,55	27,56	27,56	ryczałt	6,40
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991252069	21,60	22,68	28,69	28,69	ryczałt	6,40
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990053056	5,71	6,00	8,26	7,36	ryczałt	4,10
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991425821	10,26	10,77	14,61	14,61	ryczałt	3,20
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990933181	11,18	11,74	15,58	14,72	ryczałt	4,06
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909991425838	15,39	16,16	21,17	21,17	ryczałt	4,80
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990933198	16,84	17,68	22,69	22,08	ryczałt	5,41
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316	3,79	3,98	5,16	3,68	ryczałt	4,68
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316	3,79	3,98	5,16	3,68	30%	2,58
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253	7,58	7,96	10,22	7,36	ryczałt	6,06
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253	7,58	7,96	10,22	7,36	30%	5,07
Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	05909990450718	5,28	5,54	7,53	6,26	ryczałt	4,47
Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	05909990935260	10,47	10,99	14,48	12,51	ryczałt	5,17
Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	05909990935277	15,70	16,49	20,98	18,77	ryczałt	6,29
Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991404918	11,71	12,30	14,56	7,36	ryczałt	10,40

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991404925	23,43	24,60	28,44	14,72	ryczałt	16,92
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990652112	7,56	7,94	9,11	3,68	ryczałt	8,63
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909990933167	15,24	16,00	18,25	7,36	ryczałt	14,09
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909990933174	22,86	24,00	27,13	11,04	ryczałt	19,29
Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991404895	9,02	9,47	11,22	5,52	ryczałt	8,90
Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991404901	18,04	18,94	22,07	11,04	ryczałt	14,23
Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990705894	4,37	4,59	6,85	6,85	ryczałt	3,20
Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990705474	2,34	2,46	3,63	3,63	ryczałt	3,20
Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990705726	3,72	3,91	5,90	5,90	ryczałt	3,20
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909990221028	22,36	23,48	29,49	29,44	ryczałt	6,45
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990220984	5,59	5,87	8,14	7,36	ryczałt	3,98
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990220991	11,18	11,74	15,58	14,72	ryczałt	4,06
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990221004	16,77	17,61	22,62	22,08	ryczałt	5,34
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909990457236	11,19	11,75	15,59	14,72	ryczałt	4,07
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990457212	3,19	3,35	4,52	3,68	ryczałt	4,04
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990457229	5,59	5,87	8,14	7,36	ryczałt	3,98
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	04013054024331	8,39	8,81	11,94	11,04	ryczałt	4,10
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05909990457335	19,07	20,02	25,50	25,02	ryczałt	5,92
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990457311	4,75	4,99	6,98	6,26	ryczałt	3,92
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990457328	9,45	9,92	13,42	12,51	ryczałt	4,11
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	04013054024348	14,31	15,03	19,52	18,77	ryczałt	4,83
Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	05909991394585	44,71	46,95	52,96	29,44	ryczałt	29,92
Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991394554	11,18	11,74	14,00	7,36	ryczałt	9,84
Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991394462	23,36	24,53	28,37	14,72	ryczałt	16,85
Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991394431	5,79	6,08	7,25	3,68	ryczałt	6,77
Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	05909991394516	33,53	35,21	40,22	22,08	ryczałt	22,94
Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991394486	8,38	8,80	10,55	5,52	ryczałt	8,23
Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991271756	11,74	12,33	14,59	7,36	ryczałt	10,43
Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991271763	23,49	24,66	28,50	14,72	ryczałt	16,98
Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991271695	5,89	6,18	7,35	3,68	ryczałt	6,87
Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991271701	11,77	12,36	14,62	7,36	ryczałt	10,46
Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991271732	8,82	9,26	11,01	5,52	ryczałt	8,69

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991271749	17,65	18,53	21,66	11,04	ryczałt	13,82
Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991453558	9,31	9,78	12,04	7,36	ryczałt	7,88
Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991453572	18,62	19,55	23,39	14,72	ryczałt	11,87
Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991453497	4,65	4,88	6,05	3,68	ryczałt	5,57
Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991453473	9,31	9,78	12,04	7,36	ryczałt	7,88
Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991453510	6,99	7,34	9,09	5,52	ryczałt	6,77
Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991453534	13,98	14,68	17,81	11,04	ryczałt	9,97

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 29.12.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Metformin"[Mesh]	17 173
#2	Metformin[Title/Abstract]	26 442
#3	(Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract] OR Glucophage[Title/Abstract] OR Metformin Hydrochloride[Title/Abstract] OR Metformin HCl[Title/Abstract])	712
#4	"Dimethylbiguanidine"[Title/Abstract] OR "Dimethylguanylguanidine"[Title/Abstract] OR "Glucophage"[Title/Abstract] OR "metformin hydrochloride"[Title/Abstract] OR "metformin hcl"[Title/Abstract] OR "Metformin"[Title/Abstract] OR "Metformin"[MeSH Terms]	28 388
#5	"Insulin Resistance"[Mesh]	96 890
#6	Insulin Resistance[Title/Abstract]	95 875
#7	"Insulin Resistance"[MeSH Terms] OR "Insulin Resistance"[Title/Abstract]	140 002
#8	("Dimethylbiguanidine"[Title/Abstract] OR "Dimethylguanylguanidine"[Title/Abstract] OR "Glucophage"[Title/Abstract] OR "metformin hydrochloride"[Title/Abstract] OR "metformin hcl"[Title/Abstract] OR "Metformin"[Title/Abstract] OR "Metformin"[MeSH Terms]) AND ("Insulin Resistance"[MeSH Terms] OR "Insulin Resistance"[Title/Abstract])	4 288
#9	((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "mask"[Title/Abstract])) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields])	4 023 101
#10	"metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]	252 290
#11	("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]	3 197 628
#12	((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields] OR	6 948 696

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	"blind"[All Fields] OR "mask"[Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR (("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type])	
#13	((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "mask"[Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR (("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type])) AND (("Dimethylbiguanidine"[Title/Abstract] OR "Dimethylguanylguanidine"[Title/Abstract] OR "Glucophage"[Title/Abstract] OR "metformin hydrochloride"[Title/Abstract] OR "metformin hcl"[Title/Abstract] OR "Metformin"[Title/Abstract] OR "Metformin"[MeSH Terms]) AND ("Insulin Resistance"[MeSH Terms] OR "Insulin Resistance"[Title/Abstract]))	2 824
#14	((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "mask"[Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR (("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type])) AND (("Dimethylbiguanidine"[Title/Abstract] OR "Dimethylguanylguanidine"[Title/Abstract] OR "Glucophage"[Title/Abstract] OR "metformin hydrochloride"[Title/Abstract] OR "metformin hcl"[Title/Abstract] OR "Metformin"[Title/Abstract] OR "Metformin"[MeSH Terms]) AND ("Insulin Resistance"[MeSH Terms] OR "Insulin Resistance"[Title/Abstract])) AND 2020/01/22:2022/12/31[Date - Publication]	493

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 29.12.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp metformin/	79 164
#2	(Dimethylbiguanidine or Dimethylguanylguanidine or Glucophage or Metformin Hydrochloride or Metformin HCl or Metformin).ab,kw,ti.	44 197
#3	1 or 2	82 365
#4	exp insulin resistance/	138 830
#5	Insulin Resistance.ab,kw,ti.	138 705
#6	4 or 5	174 745
#7	3 and 6	13 103
#8	limit 7 to (meta analysis or "systematic review")	544
#9	limit 7 to (clinical trial or randomized controlled trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	1 136
#10	8 or 9	1 643
#11	limit 10 to yr="2020 -Current"	370

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 29.12.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	4 569
#2	(Dimethylbiguanidine or Dimethylguanylguanidine or Glucophage or Metformin Hydrochloride or Metformin HCl or Metformin):ti,ab,kw	12 345
#3	#1 or #2	12 345
#4	MeSH descriptor: [Insulin Resistance] explode all trees	7 195
#5	(insulin resistance):ti,ab,kw	16 490
#6	#4 or #5	18 091
#7	#3 and #6	2 061
#8	#3 and #6 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to Dec 2022	430