



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Chlorochina, metformina, wenlafaksyna
w wybranych wskazaniach
pozarejestacyjnych

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadności finansowania ze
środków publicznych leków we wskazaniach innych
niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Raport Nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015

Warszawa, marzec 2015 r.

Zastosowane skróty:

ANCA – ang. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów
anty-GBM przeciwciała – przeciwciała przeciw błonie podstawnej
anty-Tg – przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie
Anty-TPO – przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie
AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APLA – ang. *antiphospholipid antibodies* – przeciwciała antyfosfolipidowe
APS – ang. *antiphospholipid syndrome* – zespół antyfosfolipidowy
AZA – azatiopryna
AZT – autoimmunologiczne zapalenie trzustki
AZW – autoimmunologiczne zapalenie wątroby
bDMARD – ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs* – biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
BSPAR – British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology
ChLC – choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku
DM – zapalenie skórno-mięśniowe
DMARD – ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby
ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation
EMA – ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków
EULAR – ang. *European League Against Rheumatism* - Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
GBS – ang. Guillain-Barré syndrome – zespół Guillaina-Barrego
GKS – glikokortykosteroidy
HBV – ang. *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV – ang. *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C
IBD – ang. *inflammatory bowel disease* – nieswoiste zapalenie jelit
is – istotne statystycznie na poziomie 5%
ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna
IZPOBN – idiopatyczne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka
lek LT 4 – lewoskrętna L-tyroksyna
LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów
m.c./c.c. – masa ciała/ciężar ciała
MD – ang. *mean difference* – średnia różnica
MG – łac. *myasthenia gravis* - miastenia
MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTRAC – Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee
MTX - metotreksat
MZ – Ministerstwo Zdrowia
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
NRS-11- ang. Numering Rating Scale 11-punktowa skala numeryczna
ns – nieistotne statystycznie na poziomie 5%
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PCOS – zespół policystycznych jajników
PCT – porfiria skórna późna
PM – zapalenia wielomięśniowe
PMŻW – pierwotna marskość żółciowa wątroby
PSC – ang. *primary sclerosing cholangitis* – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT - randomizowane badanie z próbą kontrolną
RK – Rada Konsultacyjna

RP – Rada Przejrzystości

RR – ang. *relative risk*– ryzyko względne

RTC – ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

rż. – rok życia

SNRI – ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

TCA – ang. tricyclic antidepressants - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

SLE – ang. systemic lupus erythematosus – toczeń rumieniowaty układowy

SM – łac. sclerosis multiplex – stwardnienie rozsiane

SMC - Scottish Medicines Consortium

TNF α – ang. *tumor necrosis factor alpha* – czynnik martwicy guza A (alfa)

TSHR – białko błony komórkowej tyreocytu

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

ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

WHO – ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

VAS – ang. Visual Analogue Scale – skala wizualno-analogowa

VEN – wenlafaksyna

ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

| | | |
|----------|--|----|
| 1. | Podstawowe informacje o wniosku | 6 |
| 2. | Problem decyzyjny | 10 |
| 2.1. | Problem zdrowotny | 10 |
| 2.1.1. | Porfiria skórna | 10 |
| 2.1.2. | Choroby autoimmunizacyjne | 11 |
| 2.1.3. | Zespoły insulinooporności | 12 |
| 2.1.4. | Zespół policystycznych jajników | 14 |
| 2.1.5. | Bólowa polineuropatia cukrzycowa | 15 |
| 2.2. | Opis świadczeń alternatywnych | 16 |
| 2.2.1. | Porfiria skórna późna | 16 |
| 2.2.2. | Choroby autoimmunizacyjne | 16 |
| 2.2.3. | Zespół insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy | 17 |
| 2.2.4. | Zespół policystycznych jajników | 17 |
| 2.2.5. | Bólowa polineuropatia cukrzycowa | 17 |
| 2.3. | Interwencje wnioskowane i komparatory | 17 |
| 2.3.1. | Interwencje | 17 |
| 2.3.2. | Wskazania zarejestrowane | 18 |
| 2.3.3. | Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną | 18 |
| 2.3.3.1. | Chlorochina | 18 |
| 2.3.3.2. | Metformina | 19 |
| 2.3.3.3. | Wenlafaksyna | 19 |
| 3. | Opinie ekspertów | 21 |
| 4. | Rekomendacje kliniczne i refundacyjne | 21 |
| 4.1. | Rekomendacje kliniczne | 21 |
| 4.2. | Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych | 24 |
| 4.3. | Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 24 |
| 5. | Analiza kliniczna | 32 |
| 5.1. | Metodologia analizy klinicznej | 32 |
| 5.2. | Wyniki analizy klinicznej | 33 |
| 5.2.1. | Chlorochina w porfirii skórnej późnej | 33 |
| 5.2.2. | Chlorochina w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określonych w ChPL | 33 |
| 5.2.3. | Metformina w zespołach insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy | 34 |
| 5.2.4. | Metformina w zespole policystycznych jajników | 35 |
| 5.2.5. | Wenlafaksyna w bólowej polineuropatii cukrzycowej | 36 |
| 5.3. | Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe | 38 |
| 5.3.1. | Chlorochina | 38 |
| 5.3.2. | Metformina | 39 |
| 5.3.3. | Wenlafaksyna | 39 |
| 6. | Podsumowanie | 40 |

7. Piśmiennictwo..... 46

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

26-02-2015
PLA.4600.95.2015.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

- Chlorochina: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, porfiria skórna późna.
- Metformina: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, zespół policystycznych jajników.
- Wenlafaksyna: bólowa polineuropatia cukrzycowa.

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających chlorochinę, metforminę oraz wenlafaksynę, refundowanych w wybranych wskazaniach na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia.

| Subst. cz. | Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN |
|--------------|--|
| Chloroquinum | Arechin, tabl. 250 mg, 30 tabl., EAN: 5909991139582 |
| Metforminum | Metformax 1000, tabl. powl. 1000 mg, 30 szt., EAN: 5909990053056 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl. 500 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990078943 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl. 500 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990078950 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl. 1000 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990078974 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl. 1000 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990078981 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl. 850 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990079001 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl. 850 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990079025 |
| Metforminum | Metformax 500, tabl. 500 mg, 30 szt., EAN: 5909990126316 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu 750 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), EAN: 5909990213429 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl. 1000 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), EAN: 5909990220984 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl. 1000 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.), EAN: 5909990220991 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl. 1000 mg, 90 tabl. (6 blist.po 15 szt.), EAN: 5909990221004 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl. 1000 mg, 120 tabl. (8 blist.po 15 szt.), EAN: 5909990221028 |
| Metforminum | Metformax 850, tabl. 850 mg, 30 szt., EAN: 5909990450718 |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl. 500 mg, 30 tabl., EAN: 5909990457212 |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl. 500 mg, 60 tabl., EAN: 5909990457229 |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl. 850 mg, 30 tabl., EAN: 5909990457311 |
| Metforminum | Metformin Galena, tabl. 500 mg, 30 tabl., EAN: 5909990462018 |
| Metforminum | Metifor, tabl. 500 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990495115 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu 500 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), EAN: 5909990624751 |
| Metforminum | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu 500 mg, 30 szt., EAN: 5909990652112 |
| Metforminum | Metfogamma 1000, tabl. powl. 1000 mg, 30 tabl., EAN: 5909990654598 |

| Subst. cz. | Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN |
|--------------|---|
| Metforminum | Etform 500, tabl. powl. 500 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990698141 |
| Metforminum | Etform 500, tabl. powl. 500 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990698172 |
| Metforminum | Etform 850, tabl. powl. 850 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990698257 |
| Metforminum | Etform 850, tabl. powl. 850 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990698271 |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powl. 500 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990705474 |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powl. 850 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990705726 |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powl. 1000 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990705894 |
| Metforminum | Glucophage 1000, tabl. powl. 1000 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), EAN: 5909990717248 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl. 500 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990765379 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl. 850 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990765393 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl. 1000 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990765423 |
| Metforminum | Metformin Galena, tabl. 850 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), EAN: 5909990928019 |
| Metforminum | Metfogamma 850, tabl. powl. 850 mg, 30 tabl., EAN: 5909991032913 |
| Metforminum | Metfogamma 500, tabl. powl. 500 mg, 30 tabl., EAN: 5909991033019 |
| Metforminum | Glucophage 500, tabl. powl. 500 mg, 30 tabl., EAN: 5909990789276 |
| Metforminum | Glucophage 850, tabl. powl. 850 mg, 30 tabl., EAN: 5909990789290 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl. 500 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990765386 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl. 850 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990765409 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl. 1000 mg, 60 kaps. (6 blist.po 10), EAN: 5909990765430 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu 1000 mg, 60 tabl., EAN: 5909990864461 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu 750 mg, 60 tabl., EAN: 5909990213436 |
| Metforminum | Glucophage, tabl. powl. 850 mg, 60 tabl., EAN: 5909990789306 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu 500 mg, 60 tabl., EAN: 5909990624768 |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl. 850 mg, 60 szt., EAN: 5909990457328 |
| Metforminum | Metformax 850, tabl. 850 mg, 60 tabl., EAN: 5909990935260 |
| Metforminum | Metformax 500, tabl. 500 mg, 60 tabl., EAN: 5909990935253 |
| Metforminum | Metformax 1000, tabl. powl. 1000 mg, 60 szt., EAN: 5909990933181 |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl. 500 mg, 120 tabl., EAN: 5909990457236 |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl. 850 mg, 120 tabl., EAN: 5909990457335 |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl. 500 mg, 90 tabl., EAN: 4013054024331 |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl. 850 mg, 90 tabl., EAN: 4013054024348 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl. 500 mg, 90 tabl., EAN: 5909990078967 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl. 850 mg, 90 tabl., EAN: 5909990079032 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl. 1000 mg, 90 tabl., EAN: 5909990078998 |
| Metforminum | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu 500 mg, 60 tabl., EAN: 5909990933167 |
| Metforminum | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu 500 mg, 90 tabl., EAN: 5909990933174 |
| Metforminum | Metformax 1000, tabl. powl. 1000 mg, 90 tabl., EAN: 5909990933198 |
| Venlafaxinum | Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu 37,5 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), EAN: 5909990040971 |
| Venlafaxinum | Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu 75 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), EAN: 5909990040995 |
| Venlafaxinum | Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 75 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909990047895 |
| Venlafaxinum | Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 150 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909990047956 |
| Venlafaxinum | Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu 37,5 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909990055982 |
| Venlafaxinum | Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu 75 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909990056279 |
| Venlafaxinum | Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu 150 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909990056293 |
| Venlafaxinum | Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu 150 mg, 28 kaps., EAN: 5909990424672 |
| Venlafaxinum | Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 75 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909990493913 |
| Venlafaxinum | Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 150 mg, 28 kaps., EAN: 5909990494019 |
| Venlafaxinum | Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu 75 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909990626670 |
| Venlafaxinum | Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu 150 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909990626724 |
| Venlafaxinum | Axyven, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu 37,5 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909990660636 |
| Venlafaxinum | Axyven, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu 75 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909990660643 |

| Subst. cz. | Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN |
|--------------|--|
| Venlafaxinum | Axyven, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu 150 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909990660650 |
| Venlafaxinum | Lafactin, kaps. 37,5 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), EAN: 5909990673728 |
| Venlafaxinum | Lafactin, kaps. 75 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), EAN: 5909990673766 |
| Venlafaxinum | Lafactin, kaps. 150 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), EAN: 5909990673803 |
| Venlafaxinum | Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 37,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990691760 |
| Venlafaxinum | Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 150 mg, 28 kaps., EAN: 5909990691883 |
| Venlafaxinum | Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 75 mg, 28 kaps., EAN: 5909990691906 |
| Venlafaxinum | Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 37,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990715299 |
| Venlafaxinum | Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 75 mg, 28 kaps., EAN: 5909990715350 |
| Venlafaxinum | Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 150 mg, 28 kaps. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909990715374 |
| Venlafaxinum | Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 37,5 mg, 28 tabl., EAN: 5909990721498 |
| Venlafaxinum | Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 75 mg, 28 tabl., EAN: 5909990721504 |
| Venlafaxinum | Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 150 mg, 28 kaps., EAN: 5909990721528 |
| Venlafaxinum | Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 37,5 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), EAN: 5909990727490 |
| Venlafaxinum | Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 75 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), EAN: 5909990727506 |
| Venlafaxinum | Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 150 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), EAN: 5909990727520 |
| Venlafaxinum | Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 75 mg, 28 kaps., EAN: 5909990767601 |
| Venlafaxinum | Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 150 mg, 28 kaps., EAN: 5909990767625 |
| Venlafaxinum | Velafax, tabl. 37,5 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909991093815 |
| Venlafaxinum | Velafax, tabl. 37,5 mg, 56 tabl. (4 blist.po 14 szt.), EAN: 5909991093822 |
| Venlafaxinum | Velafax, tabl. 75 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), EAN: 5909991093914 |
| Venlafaxinum | Velafax, tabl. 75 mg, 56 tabl. (4 blist.po 14 szt.), EAN: 5909991093921 |
| Venlafaxinum | Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 150 mg, 98 kaps., EAN: 5909990795833 |
| Venlafaxinum | Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 150 mg, 28 kaps., EAN: 5909990795826 |
| Venlafaxinum | Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 75 mg, 98 kaps., EAN: 5909990795796 |
| Venlafaxinum | Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 75 mg, 28 kaps., EAN: 5909990795789 |
| Venlafaxinum | Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 37,5 mg, 98 kaps., EAN: 5909990795819 |
| Venlafaxinum | Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 37,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990795802 |
| Venlafaxinum | Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu 75 mg, 28 szt., EAN: 5909990663507 |
| Venlafaxinum | Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 37,5 mg, 28 tabl., EAN: 5909990047901 |
| Venlafaxinum | Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 75 mg, 28 kaps., EAN: 5909991091996 |
| Venlafaxinum | Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 150 mg, 28 kaps., EAN: 5909991092030 |
| Venlafaxinum | Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 37,5 mg, 30 kaps., EAN: 5909991091972 |
| Venlafaxinum | Venlafaxine Ranbaxy, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 75 mg, 28 szt., EAN: 5909991053475 |
| Venlafaxinum | Venlafaxine Ranbaxy, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde 150 mg, 28 szt., EAN: 5909991053482 |
| Venlafaxinum | Symfaksin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde 37,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909991135096 |
| Venlafaxinum | Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu 75 mg, 60 tabl., EAN: 5909991197728 |
| Venlafaxinum | Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu 150 mg, 60 tabl., EAN: 5909991197735 |

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Tabela 2. Zestawienie informacji o podmiotach odpowiedzialnych dla ocenianych produktów leczniczych na podstawie Obwieszczenia Prezesa URPLW MiPB z dnia 21 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

| Nazwa handlowa leku | Podmiot odpowiedzialny |
|----------------------------|---|
| Arechin, Faxolet ER | Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. |
| Alventa, Olwexya | Krka, d.d., Novo mesto |
| Avamina | Bioton S.A. Milpharm Limited |
| Axyven | AXXON Sp. z o.o. |
| Efectin ER | Pfizer Europe MA EEIG |
| Efevelon SR | Actavis Group PTC ehf. |
| Etform | Sandoz GmbH |

| Nazwa handlowa leku | Podmiot odpowiedzialny |
|---|--|
| Faxigen XL | Generics [UK] Ltd. |
| Formetic, Prefaxine | Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. |
| Glucophage | Merck Sante s.a.s., |
| Lafactin | Apotex Europe B.V. |
| Metfogamma | Woerwag Pharma GmbH & Co. KG, |
| Metformax | Teva Operations Poland Sp. z o.o. |
| Metformin Bluefish, Venlafaxine Bluefish XL | Bluefish Pharmaceuticals AB |
| Metformin Galena | Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy Galena |
| Metifor | Polfarmex S.A. |
| Oriven | Orion Corporation |
| Siofor | Berlin-Chemie AG |
| Symfaxin ER | SymPhar Sp. z o.o. |
| Velafax | Farmacom Sp. z o.o. |
| Venlafaxine Ranbaxy | Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o. |
| Venlectine | PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. |

2. Problem decyzyjny

W dniu 26.02.2015 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 26.02.2015 r., znak PLA.4600.95.2015.1.ISU, dotyczące przygotowania opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych **chlorochiny, metforminy i wenlafaksyny w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:**

- Chlorochina: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, porfiria skórna późna.
- Metformina: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, zespół policystycznych jajników.
- Wenlafaksyna: bólowa polineuropatia cukrzycowa.

Zlecenie przygotowania materiałów analitycznych przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027, z późn. zm.).

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Porfiria skórna

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Porfiria skórna późna (PCT) jest chorobą metaboliczną spowodowaną niedoborem dekarboksylazy uroporfirynogenu III (Szczeklik 2011).

Epidemiologia

PCT dotyczy 1 osoby na około 25 000 osób (European Prophyria Network, dostęp 13.01.2014). Porfirie bez względu na rodzaj występują w populacji ogólnej z częstością 0,5-10 / 100 000 pacjentów (EDF). Ludność Polski zgodnie z danymi Rocznika Statystyczny 2012 wynosi 38 512 000; w związku z tym populacja w wariancie minimalnym obejmowała będzie 193 pacjentów, w wariancie najbardziej prawdopodobnym 1541 pacjentów, a w wariancie maksymalnym 3852 pacjentów.

Etiologia i patogeneza

PCT może być wynikiem zaburzeń dziedzicznych autosomalnie dominująco lub nabytych, wynikających z niedoboru dekarboksylazy uroporfirynogenu, co prowadzi do gromadzenia się uroporfiryny i porfiryny 7-karboksyłowej. W hepatocytach gromadzi się w nadmiarze żelazo. Postać nabyta PCT ujawnia się w skutek nadużywania alkoholu, stosowania estrogenów (np. w postaci środków antykoncepcyjnych), preparatów żelaza, a także narażenia na toksyny (halogenowe pochodne węglowodorów aromatycznych) (Szczeklik 2011).

Obraz kliniczny

Głównym objawem klinicznym jest nadwrażliwość skóry na światło, czego efektem jest pojawienie się na skórze pęcherzyków i pęcherzy wypełnionych płynem, zwłaszcza na twarzy, grzbietowej powierzchni rąk i stóp oraz na podudziach i przedramionach. Pojawiają się nadżerki, zmiany zanikowe, blizny (czasem ze zwapnieniami zmiany w twardzinie), przebarwienia skóry i nadmierne owłosienie. Może występować powiększenie wątroby (Szczeklik 2011).

Leczenie i cele leczenia

1. Unikanie czynników wyzwalających.
2. Upusty krwi w celu zmniejszenia nadmiernych zapasów żelaza w wątrobie i uzyskania remisji objawów. Zwykle wystarcza 5-6 zabiegów, co 1-2 tygodnie, jednorazowo upuszcza się 450 ml krwi. W razie ponownego wystąpienia objawów zabieg się powtarza.

3. W przypadku przeciwwskazań do upustów krwi (niedokrwistość) skuteczne jest leczenie siarczanem chlorochiny w małej dawce (100 mg / 2 x tydzień) (Szczeklik 2011).

Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba może przebiegać bezobjawowo, w części przypadków bezobjawowemu przebiegowi towarzyszy porfiryndria. U niektórych chorych z czasem rozwija się marskość wątroby spowodowana syderozą.

Rokowanie jest dobre, gdy chory unika narażenia na czynniki wywołujące objawy (Szczeklik 2011).

2.1.2. Choroby autoimmunizacyjne

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji. W wielu przypadkach prowadzą one do trwałego inwalidztwa, a nawet zgonu. Nieodłącznym elementem tej grupy schorzeń jest obecność antygenów będących integralnymi komponentami komórek własnych i produkowanych w celu eliminacji autoprzeciwciał. Choroba autoimmunizacyjna stanowi specyficzny, nieprawidłowy rodzaj odpowiedzi immunologicznej organizmu, skierowanej przeciwko antygenom własnego organizmu (Gutkowski 2008).

Choroby autoimmunizacyjne mogą dotyczyć każdego narządu ludzkiego ciała, chociaż niektóre układy wydają się szczególnie podatne (np. gruczoły wydzielania wewnętrznego). Choroby autoimmunizacyjne były dzielone na zaburzenia narządowo-swoiste i układowe.

Choroby autoimmunizacyjne narządowo-swoiste - dotyczą zwykle pojedynczego narządu, a odpowiedź autoimmunologiczna jest skierowana przeciwko wielu antygenom w obrębie tego narządu (najczęściej jest to gruczoł endokryny). Obiektami antygenowymi reakcji autoimmunizacyjnych mogą być cząsteczki powierzchniowe żywych komórek (w szczególności receptory hormonów) lub cząstki wewnątrzkomórkowe, zwłaszcza enzymy wewnątrzkomórkowe.

Układowe choroby autoimmunizacyjne – zaburzenia układowe dotyczą wielu narządów i zwykle są związane z odpowiedzią autoimmunizacyjną przeciwko własnym cząsteczkom szeroko rozmieszczanym w obrębie całego organizmu, a w szczególności z cząsteczkami wewnątrzkomórkowymi zaangażowanymi w transkrypcję i translację kodu genetycznego.

Choroby autoimmunizacyjne dotyczą ok. 30% populacji. Uważa się, że wiele głównych przyczyn przewlekłej niepełnosprawności, dotyczących ludzi w wieku produkcyjnym, to choroby o podłożu autoimmunizacyjnym. Należą do nich stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów i cukrzyca insulinozależna. Choroby autoimmunizacyjne rzadko występują w dzieciństwie z wyjątkiem cukrzycy insulinozależnej u dzieci.

Choroby autoimmunizacyjne częściej występują u kobiet, w niektórych przypadkach nawet ośmiokrotnie częściej. Wyjątkiem jest zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa. Obserwuje się tendencję wzrostową częstości występowania chorób autoimmunizacyjnych wraz ze wzrostem szerokości geograficznej i prawdopodobnie wraz ze wzrostem przemysłowienia.

Odpowiedzi autoimmunologiczne są bardzo podobne do odpowiedzi immunologicznych na obce antygeny. Oba rodzaje odpowiedzi są wywołane przez antygen, angażują te same rodzaje komórek i wywołują uszkodzenie tkanek w tych samych mechanizmach efektorowych. Jednak rozwój autoimmunizacji pociąga za sobą niewydolność prawidłowych mechanizmów regulacyjnych.

W wywoływaniu chorób autoimmunizacyjnych decydujące są interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskowymi.

Sposoby leczenia chorób autoimmunizacyjnych są obecnie niesatysfakcjonujące. Dwie główne strategie polegają albo na supresji odpowiedzi immunologicznej, albo na zastąpieniu czynności uszkodzonego narządu.

Zastąpienie czynności jest najczęściej stosowanym trybem postępowania w endokrynych chorobach autoimmunizacyjnych, które zwykle objawiają się w okresie nieodwracalnej niewydolności dotkniętego narządu. Zastąpienie funkcji jest leczeniem satysfakcjonującym w takich chorobach jak: niedoczynność tarczycy. Najlepszą opcją leczenia jest supresja odpowiedzi autoimmunizacyjnej, zanim uszkodzenie tkanek będzie nieodwracalne, ale uchwycenie przedklinicznej autoimmunizacji endokryny stanowi duże wyzwanie.

W wielu chorobach autoimmunizacyjnych takich jak: SLE, RZS i autoimmunologiczne choroby nerek, immunosupresja może być jedynym sposobem zapobiegania ciężkiej niesprawności lub śmierci (Senatorski 2009).

Obecnie znanych jest **ponad 70 jednostek chorobowych** o podłożu autoimmunizacyjnym. Szacuje się, że dotyczą one ok. 5% światowej populacji ludności, a prawie 80% pacjentów ze schorzeniami

autoimmunologicznymi stanowią kobiety. Obecność autoprzeciwciał niekoniecznie świadczy o istnieniu choroby, gdyż w niektórych przypadkach mogą one być obecne u osób zdrowych lub wyprzedzać – nawet o kilka lat – kliniczne ujawnienie się choroby, np. obecność przeciwciał przeciwjądrowych w toczniu rumieniowatym rozsianym. Obecnie, w przeważającym odsetku dokonano już identyfikacji autoantygenów, przeciwko którym kierowana jest odpowiedź immunologiczna, ale mimo to nieustannie definiowane są kolejne autoantygeny stanowiące cele ataku własnego układu immunologicznego.

W świetle współczesnej wiedzy wydaje się, że choroby autoimmunizacyjne są wynikiem wzajemnych interakcji pomiędzy czynnikami wywołującymi, autoantygenami, predyspozycją genetyczną, zaburzeniem procesu tolerancji antygenów własnych i mechanizmów apoptozy.

Schorzenia o podłożu autoimmunizacyjnym obejmują wiele układów. Do najczęściej występujących należą (Gutkowski 2008):

- zapalenie tarczycy typu Haschimoto,
- choroba Gravesa-Basedowa,
- cukrzyca typu 1,
- choroba Addisona,
- autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- pierwotna marskość żółciowa wątroby,
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych,
- niedokrwistość złośliwa,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna,
- małopłytkowość idiopatyczna,
- reumatoidalne zapalenia stawów,
- stwardnienie rozsiane,
- zespół Guillaina-Barrego,
- miastenia,
- zespół Goodpasture'a,
- twardzina układowa,
- zapalenie skórno-mięśniowe,
- pęcherzyca zwykła,
- bielactwo,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- zespół Sjögrena.

2.1.3. Zespoły insulinooporności

Insulinoopornością określa się zaburzenie homeostazy glukozy, polegające na zmniejszeniu wrażliwości tkanek docelowych na insulinę, pomimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia w surowicy krwi. Rozróżnia się trzy rodzaje zaburzeń prowadzących do oporności na działanie insuliny - insulinooporność przedreceptorową, receptorową i preceptorową. Klasycznym przykładem oporności przedreceptorowej jest tzw. zespół mutowanej insuliny, w którym wykazano genetycznie uwarunkowaną nieprawidłową budowę cząsteczki insuliny. W tym zespole stwierdza się prawidłową reakcję na insulinę egzogenną, natomiast występuje insulinooporność w stosunku do endogennej, zmienionej cząsteczki insuliny. Insulinooporność może również rozwinąć się w następstwie zaburzeń czynności lub struktury receptora insulinowego. Gen receptora insulinowego zlokalizowany jest na krótszym ramieniu chromosomu 19. Receptory insulinowe są

obecne na powierzchni wszystkich komórek ustroju, w tym w największej liczbie na powierzchni adipocytów i hepatocytów. Nieliczne receptory znajdują się na powierzchni krwinek czerwonych.

Receptor insulinowy jest glikoproteiną, składającą się z dwóch podjednostek a i dwóch podjednostek b. Po przyłączeniu insuliny do podjednostki a dochodzi na powierzchni komórki do autofosforylacji podjednostek b znajdujących się wewnątrz komórki i jednocześnie do endocytozy receptora.

Internalizowany receptor zapoczątkowuje kaskadę fosforylacji kinaz białkowych, po czym powraca do błony komórkowej, gdzie może ponownie łączyć się z nową cząsteczką insuliny lub też podlega degradacji wewnątrzkomórkowej. Dotychczas opisano wiele mutacji genu odpowiedzialnego za budowę receptora insulinowego.

Mutacje te prowadzą do upośledzonego wiązania insuliny z receptorem, zmniejszenia aktywności kinazy tyrozynowej związanej z podjednostką b receptora, zaburzeń procesu transportu receptora do błony komórkowej lub zakłóconej syntezy cząsteczki receptora insulinowego. Insulinooporność może być także wywołana zaburzeniami poreceptorowymi. Wyróżnia się tu m.in. zaburzenia procesów sygnalizujących przyłączenie insuliny do receptora insulinowego oraz zaburzenia struktury i funkcji transporterów glukozy do wnętrza komórki.

Insulinooporność może mieć postać obwodową i wątrobową. Obwodowa insulinooporność rozwija się w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej. Postać ta objawia się upośledzeniem wychwytu i utylizacji glukozy przez mięśnie szkieletowe oraz nasileniem lipolizy w tkance tłuszczowej i w następstwie tego zwiększonym uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych.

Natomiast insulinooporność wątrobowa dotycząca hepatocytów powoduje niekontrolowane nasilenie wątrobowej glikogenolizy i glukoneogenezy oraz wytwarzanie frakcji VLDL cholesterolu i trójglicerydów (Wesołowski 2011).

Metody rozpoznawania insulinooporności

Metody rozpoznawania insulinooporności polegają na równoczesnych pomiarach stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi. Metody te można podzielić na takie, w których pomiarów stężeń glukozy i insuliny dokonuje się w warunkach podstawowych bądź po dożylnym podaniu określonej ilości glukozy, względnie insuliny. Najprostszą metodą oceny insulinooporności jest określenie wielkości ilorazu stężenia insuliny i glukozy w surowicy krwi. Iloraz stężenia insuliny (wyrażonego w mIU/l) do stężenia glukozy we krwi (wyrażony w mg/dl), wyższy niż 0,3, przemawia za insulinoopornością. Badanie można wykonać w warunkach podstawowych bądź w godzinę po doustnym podaniu 75g glukozy. Ocena stężenia insuliny w surowicy krwi w warunkach podstawowych, jako prosta i tania metoda oceny insulinooporności, znalazła szerokie zastosowanie w badaniach epidemiologicznych. Wynik badania w przybliżony sposób odzwierciedla stopień insulinooporności pod warunkiem niezaburzonej sekrecji insuliny przez trzustkę. Kolejną metodą jest test tolerancji insuliny. Test ten polega na jednorazowym podaniu dożylnym insuliny w dawce 0,1 j./kg m.c., a następnie na powtarzanych pomiarach stężenia glukozy w surowicy krwi. U osób z insulinoopornością spadek stężenia glukozy w surowicy krwi jest stosunkowo nieznaczny, natomiast u osób insulinoopornych stężenie glukozy w surowicy krwi spada do wartości 50% glikemii wyjściowej. Test ten jest obciążony ryzykiem wystąpienia nadmiernej hipoglikemii i może stanowić zagrożenie dla zdrowia badanych osób.

Obecnie szerokie zastosowanie znajduje matematyczny model oceny insulinooporności HOMA (HOMeostatic Model Assessment). W modelu tym na podstawie stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi w warunkach podstawowych oblicza się współczynnik insulinooporności według następującego wzoru:

$$\text{HOMA-IR} (\text{mmol/L} \times \mu\text{U/ml}) = \text{stężenie glukozy na czczo} (\text{mmol/L}) \times \text{stężenie insuliny na czczo} (\mu\text{U/ml}) / 22,5$$

Wartość tego współczynnika w warunkach fizjologicznych wynosi 1,0. Wyższe wartości przemawiają za insulinoopornością obwodową lub pochodzenia wątrobowego. Obecnie wykorzystywany jest także wskaźnik HOMA2. Wskaźnik HOMA-IR ściśle koreluje z indeksem insulinooporności oznaczanym na podstawie standardowej klamry euglikemicznej (Wesołowski 2011).

Następstwa kliniczne insulinooporności

Wśród następstw klinicznych insulinooporności najistotniejsze znaczenie mają (Wesołowski 2011):

- zespół metaboliczny;
- cukrzyca typu 1;
- cukrzyca typu 2;
- choroby układu sercowo-naczyniowego;
- niealkoholowe stłuszczenie wątroby;

- obturacyjny bezdech senny;
- zespół policystycznych jajników.

Ponadto insulinooporność może występować w przypadku (Otto-Buczowska 2013):

- otyłości, która może być przyczyną insulinooporności,
- u dziewczynek z niską masą urodzeniową i przyspieszonym dojrzewaniem,
- w niektórych zespołach genetycznych, np. w zespole Alströma,
- w zaburzeniach neurologicznych, w których jako leczenie stosuje się leki psychotropowe.

2.1.4. Zespół policystycznych jajników

Zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome – PCOS) to częste zaburzenie, występujące u 5–10% kobiet w wieku prokreacyjnym i stanowiące w krajach rozwiniętych najczęstszą przyczynę niepłodności z powodu braku jajczkowania. PCOS rozpoznaje się klinicznie, jeśli są spełnione przynajmniej 2 z następujących kryteriów: utrzymujące się rzadkie jajczkowanie lub jego brak; kliniczne lub biochemiczne cechy hiperandrogenizmu; wielotorbielowatość jajników w badaniu ultrasonograficznym. Rozpoznanie PCOS jest możliwe dopiero po wykluczeniu hiperprolaktynemii, zaburzeń czynności tarczycy oraz przerostu nadnerczy.

Dokładny mechanizm patogenezy PCOS nie został dotychczas do końca wyjaśniony. Objawy kliniczne zależą nie tylko od profilu hormonalnego, ale także od wrażliwości tkanek docelowych na hormony steroidowe oraz od współistnienia otyłości, co tłumaczy występowanie różnych fenotypów tej jednostki chorobowej. Wyniki badań na adipocytach i miocytach u kobiet z PCOS wykazały istnienie defektu postreceptorowego polegającego na zaburzeniach fosforylacji kinazy tyrozynowej. W etiopatogenezie PCOS wydaje się mieć istotne znaczenie zwiększona aktywność cytochromu P450c17 (gen CYP 17), niezbędnego katalizatora syntezy androgenów, który wykazuje działanie 17-hydroksylazy i 17,20-liazy; 17-hydroksylaza w komórkach tekalnych jajnika powoduje konwersję progesteronu do 17-hydroksyprogesteronu, który z kolei pod wpływem 17,20-liazy jest przekształcany do androstendionu.

Zmieniona aktywność enzymatyczna może prowadzić do nadmiernej produkcji androgenów zarówno pochodzenia jajnikowego, jak i nadnerczowego. Poza tym insulina może nie tylko zwiększać aktywność enzymu dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej, czego efektem jest zwiększona produkcja androstendionu, ale również może zmniejszać aktywność aromatazy przekształcającej testosteron w estradiol. W tkance tłuszczowej u kobiet z PCOS i z towarzyszącą insulinoopornością opisano defekty, które odpowiadają za obniżoną wrażliwość na insulinę. Do najważniejszych należą: nadmierna fosforylacja seryny w receptorze insuliny, mutacje genu receptora insuliny, zmiany obejmujące receptory jądrowe typu gamma: polimorfizm Pro12Ala genu PP AR-g2 oraz defekty transportera glukozy GLUT4 w tkance tłuszczowej. Do czynników wpływających na aktywność reszt serynowych zalicza się wolne kwasy tłuszczowe, czynnik martwicy guza α (TNF- α , tumor necrosis factor α), interleukinę 6 (IL-6) i interleukinę 18 (IL-18), a te z kolei bywają podwyższone u kobiet z PCOS i występują w większym stężeniu niż u odpowiednio dobranej grupy kontrolnej. Poza tym, podobnie jak w insulinooporności występującej w populacji ogólnej, w komórkach mięśni szkieletowych kobiet z PCOS obserwuje się zablokowanie dróg przewodzenia sygnałów regulujących procesy metaboliczne, ale nie mitogenne. Nie bez znaczenia pozostaje także lipotoksyczność, która również prowadzi do rozwoju insulinooporności. U kobiet z PCOS stwierdzono zwiększoną lipolizę z towarzyszącym wzrostem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz lipotoksyczność, która zależy od zmian lipolitycznych i antylipolitycznych odpowiednich receptorów w trzewnej tkance tłuszczowej. Zaobserwowano, bowiem, że tkanka podskórna kobiet z PCOS jest oporna na lipolityczne działanie katecholamin. Zjawisko to zależy od zmniejszenia liczby odpowiednich receptorów oraz aktywności hormonowrażliwej lipazy (HSL, hormone sensitive lipase). Tymi zmianami niektórzy autorzy tłumaczą wzrost masy ciała u kobiet z PCOS.

U kobiet z PCOS i prawidłową masą ciała zaobserwowano zaburzoną postreceptorową wrażliwość na katecholaminy, spowodowaną przez defekt kompleksu HSL i białkowej kinazy A (PKA, protein kinase A), co prowadzi w konsekwencji do wzrostu lipolizy i podwyższenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. Stwierdzono, że u otyłych kobiet czynniki, takie jak: wzrost stężeń leptyny (jak również osoczowych stężeń receptora – sOB-R), insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I i IGF-II, insulin-like growth factor) oraz białek wiążących IGF (przede wszystkim IGFBP-I [insulin-like growth factor binding protein I]) wywołują razem z insuliną synergistyczny efekt na jajnikową steroidogenezę. Podwyższone stężenie insuliny w surowicy, często stwierdzane u kobiet z PCOS, powoduje obniżoną produkcję białek insulinozależnych przez hepatocyty, a w szczególności globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, sex hormone binding globulin), czego konsekwencją jest podwyższone stężenie frakcji wolnych hormonów o działaniu androgennym. Należy podkreślić, że insulina stymuluje steroidogenezę nie tylko poprzez interakcję z receptorem

insulinowym i receptorem dla IGF-I – zlokalizowanymi w obrębie komórek ziarnistych, tekalnych i podścieliska jajnika, ale także poprzez równoczesne pobudzanie jajnika przez LH. Nieprawidłowy przebieg aktywacji receptora dla insuliny jest przyczyną zaburzenia przekazywania sygnału wewnątrz komórki i w konsekwencji rozwoju insulinooporności. Podwyższone wydzielanie LH przez komórki przysadki stwierdza się u około 40% kobiet z PCOS. Jak powszechnie wiadomo, LH stymuluje steroidogenezę w komórkach tekalnych jajnika, co z kolei ma wpływ na podwyższone stężenie androgenów. Hiperinsulinemia powoduje zwiększenie wrażliwości komórek ziarnistych jajnika na lutropinę, a może temu sprzyjać zwiększenie amplitudy pulsów LH z przedniego płata przysadki.

Podwyższone stężenie LH może prowadzić do przedwczesnego dojrzewania komórek ziarnistych, co z kolei uniemożliwia osiągnięcie stadium pęcherzyka dominujące i w konsekwencji powoduje zaburzenia miesiączkowania o charakterze rzadkich miesiączek, pierwotnego lub wtórnego braku miesiączki. Jednocześnie insulina poprzez synergistyczne działanie z LH stymuluje komórki tekalne do zwiększonej syntezy androgenów. Według niektórych badaczy definicja PCOS pozostaje niekompletna, gdyż nie obejmuje wielu istotnych współistniejących zaburzeń metabolicznych. Udowodniono, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej u kobiet z PCOS występują częściej niż wśród populacji zdrowych kobiet. Szacuje się, że upośledzona tolerancja glukozy występuje u około 10% kobiet z PCOS i prawidłową masą ciała, a ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u kobiet z PCOS jest 3–7 razy wyższe niż w odpowiednio dobranej pod względem wieku i masy ciała grupie zdrowych kobiet.

W grupie kobiet z PCOS występowanie insulinooporności waha się w granicach 62–80% chorych kobiet ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, body mass index) powyżej 30 kg/m² i 11–50% kobiet z BMI poniżej 25 kg/m². Szacuje się, że około 40–60% kobiet z PCOS ma nadwagę lub otyłość. Jak już wcześniej wspomniano, wobec zróżnicowania etnicznego PCOS, otyłość u Hiszpanek, Chinek, Włosek i Amerykanek występuje odpowiednio w 20%, 43%, 38% i 69%. Zespół metaboliczny lub indywidualne czynniki ryzyka są rozpoznawane u około 43% w badaniach populacji amerykańskiej kobiet z PCOS, co stanowi niespełna 2-krotnie wyższy odsetek niż w ogólnej populacji kobiet i jest niezależny od masy ciała. Soares i wsp., badając populację kobiet w Brazylii, wykazali, że kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego są spełnione u około 28% pacjentek z PCOS.

Natomiast wyniki badań prowadzonych przez włoskich badaczy dowodzą występowania zespołu metabolicznego u około 8% kobiet z PCOS oraz u niespełna 2,5% w grupie kontrolnej. W populacji włoskiej kobiety z PCOS mają mniejszy BMI oraz mniejsze stężenie trójglicerydów w porównaniu z Amerykankami, ale nadal ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego jest 4-krotnie wyższe w porównaniu z kobietami w całej populacji w podobnym przedziale wiekowym.

Zaburzenia metaboliczne, takie jak otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej, nieprawidłowy proces fibrylizacji oraz nadciśnienie tętnicze, często rozwijają się już w wieku młodzieńczym. Na podstawie badań epidemiologicznych nie wykazano zwiększonej śmiertelności kobiet z PCOS, jednak ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych wydaje się bezsporne. Poza tym PCOS jest uznawany za jednostkę chorobową związaną z ryzykiem rozwoju procesu nowotworowego narządu rodowego oraz sutków. Nie można zapomnieć o czynniku genetycznym związanym z PCOS, który jest zespołem chorobowym uwarunkowanym wieloczynnikowo, przy czym w większości przypadków stwierdza się dziedziczenie autosomalne dominujące. Odkryto geny odpowiedzialne za przebieg poszczególnych etapów biosyntezy i metabolizmu hormonów steroidowych oraz działanie gonadotropin, za występowanie otyłości oraz regulację procesów energetycznych, za wydzielanie insuliny oraz mechanizm jej działania (Szydłarska 2010).

2.1.5. Bólowa polineuropatia cukrzycowa

Polineuropatia cukrzycowa jest jednym z najczęściej występujących późnych powikłań cukrzycy. Zazwyczaj przyjmuje postać polineuropatii czuciowo-ruchowej, będącej przyczyną dolegliwości bólowych zlokalizowanych w dystalnych częściach kończyn. Pacjenci zgłaszają najczęściej: symetryczne dolegliwości bólowe samoistne i napadowe, pieczenie, mrowienie – początkowo w okolicy stóp, następnie obejmujące także dłonie (w postaci „skarpetek i rękawiczek”), nasilające się bądź pojawiające się w nocy i pod wpływem stresu. Zespół objawów uzupełniają: allodynia, hiperalgezia, osłabienie siły mięśniowej oraz osłabienie lub zniesienie czucia wibracji, dotyku, bólu i temperatury.

Kliniczny podział neuropatii:

- uogólnione symetryczne polineuropatie: przewlekła czuciowo-ruchowa, autonomiczna, ostra czuciowa;
- ogniskowe i wieloogniskowe neuropatie: nerwów czaszkowych, nerwów rdzeniowych (piersiowych i lędźwiowych), ogniskowe neuropatie kończyn, w tym zespoły uciskowe, proksymalna ruchowa (amiotrofia), współistniejąca przewlekła zapalna polineuropatia demielinizująca.

Leczenie:

1. Leczenie przyczynowe neuropatii cukrzycowej:

- uzyskanie jak najlepszej kontroli metabolicznej cukrzycy, przy szczególnym zwróceniu uwagi na unikanie hipoglikemii;
- kontrola ciśnienia tętniczego, gospodarki lipidowej, zaprzestanie palenia tytoniu, picia alkoholu;
- farmakoterapia: kwas alfa-liponowy, benfotiamina, inhibitory ACE.

2. Leczenie objawowe somatycznej neuropatii cukrzycowej:

- leki przeciwbólowe: paracetamol, metamizol, inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, tramadol, kodeina, buprenorfina;
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, imipramina;
- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: paroksetyna, citalopram;
- inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna, wenlafaksyna;
- leki przeciwdrgawkowe: pregabalina, gabapentyna, karbamazepina;
- leki działające miejscowo: kapsaicyna, nitrogliceryna;
- postępowanie nefarmakologiczne: fizykoterapia, akupunktura.

3. Leczenie objawowe autonomicznej neuropatii cukrzycowej:

- układ sercowo-naczyniowy: zaburzenia kontroli akcji serca – kontrolowany, stopniowany wysiłek fizyczny, inhibitory ACE, b-adrenolityki bez wewnętrznej aktywności, hipotonia ortostatyczna – obcisła odzież ułatwiająca powrót żylny (m.in. pończochy), mineralokortykoidy (fludrokortyzon);
- układ pokarmowy: gastropareza – modyfikacja diety (częste, małe posiłki, w ciężkich postaciach dieta półpłynna lub płynna), leki propulsywne (domperidon, cizaprid, erytromycyna), leki hamujące wydzielanie żołądkowe (H₂-blokery, blokery pompy protonowej), leki przeciwwymiotne, sonda nosowo-dwunastnicza, leczenie chirurgiczne, stymulacja aktywności bioelektrycznej żołądka, zaburzenia czynności jelit – modyfikacja diety (do rozważenia dieta bezglutenowa, ograniczenie laktozy), cholestyramina, klonidyna, oktreatyd, leki zapierające (loperamid), enzymy trzustkowe, antybiotyki;
- układ moczowo-płciowy: zaburzenia czynności pęcherza moczowego – unikanie zalegania moczu, uregulowane, systematyczne oddawanie moczu, agoniści receptorów cholinergicznym (betanechol), zewnętrzny masaż pęcherza moczowego przed mikcją, cewnikowanie pęcherza (doraźne, stałe), zaburzenia czynności seksualnych mężczyzn – inhibitory fosfodiesterazy c-GMP (sildenafil, wardenafil, tadalafil), stymulatory ośrodka erekcji (apomorfina), ssące aparaty próżniowe, wstrzyknięcia do ciał jamistych (prostaglandyna E₁), protezy członka, zaburzenia czynności seksualnych kobiet – mechaniczne stymulatory narządów płciowych, miejscowe leki nawilżające;
- zaburzenia potliwości: toksyna botulinowa, leki rozszerzające naczynia, kremy nawilżające.

(Wordliczek 2011, PTD 2014)

2.2. Opis świadczeń alternatywnych

2.2.1. Porfiria skórna późna

Głównym komparatorem dla chlorochiny w przedmiotowym wskazaniu są upusty krwi (flebotomia); nie mogą one być jednak stosowane u wszystkich pacjentów (anemia, zaburzenia układu krwionośnego).

2.2.2. Choroby autoimmunizacyjne

Głównymi komparatorami dla chlorochiny są glikokortykosteroidy: prednizon i prednizolon, którą są zazwyczaj podstawową metodą leczenia chorób o podłożu autoimmunologicznym.

2.2.3. Zespół insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy

Głównym komparatorem dla metforminy jest pioglitazon w monoterapii (jeśli metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana); w terapii dwulekowej: z metforminą, a w razie przeciwwskazań do jej stosowania – z pochodną sulfonilomocznika.

2.2.4. Zespół policystycznych jajników

Metformina stosowana jest w PCOS w leczeniu niepłodności, jako terapia adjuwantowa wraz z cytrynianem kломifenu, komparatorem dla niej jest, więc brak leczenia adjuwantowego (placebo). W leczeniu insulinooporności w przebiegu PCOS komparatorem dla metforminy podobnie jak w przypadku zespołów insulinooporności jest pioglitazon.

2.2.5. Bólowa polineuropatia cukrzycowa

Na podstawie rekomendacji oraz wytycznych leczenia bólowej polineuropatii cukrzycowej, alternatywne technologie dla wenlafaksyny w leczeniu bólu stanowią (PTD 2014, Wordliczek 2011):

- inne leki z grupy inhibitorów selektywnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna;
- leki przeciwdepresyjne z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych: amitryptylina, imipramina;
- leki przeciwdrgawkowe: gabapentyna i pregabalina, karbamazepina;
- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: paroksetyna, citalopram.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Chlorochina

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw malarii, pochodne aminochinoliny, P01BA01

Data pierwszego dopuszczenia do obrotu na terenie Polski: 26 listopada 1960 r.

Postać farmaceutyczna: tabletki 250 mg

Mechanizm działania: Mechanizm działania chlorochiny polega na tworzeniu z porfirynami rozpuszczalnych w wodzie kompleksów, które usuwane są następnie z hepatocytów na drodze egzocytozy, co w efekcie końcowym wiąże się ze zmniejszeniem ilości żelaza w organizmie (Kiedrowicz 2011).

Dawkowanie: zależnie od wskazania, zazwyczaj 250–1000 mg / dobę. W PCT zaleca się dawkę 100 mg / 2 x tydzień.

Metformina

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki przeciwcukrzycowe; pochodne biguanidu, A10BA02

Mechanizm działania: chlorowodorek metforminy jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii. Metformina ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego: zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy; w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę, wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie; opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.

Dawkowanie: zależnie od wskazania (ChPL Metformax)

Wenlafaksyna

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX16.

Mechanizm działania: Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi polega na wzmocnieniu aktywności neuroprzekazników w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Badania niekliniczne pokazały, że wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna (ODV) są inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest również słabym inhibitorem zwrotnego wychwytu dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają odpowiedź β -

adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i wielokrotnym. Wenlafaksyna i ODV wykazują bardzo podobne działanie w odniesieniu do ich całkowitego wpływu na wychwyt zwrotny neuroprzekazników i wiązanie się z receptorami.

Wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, cholinergicznym, H1-histaminowym i α 1-adrenergicznym w mózgu szczura *in vitro*. Aktywność farmakologiczna tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie antycholinergiczne, uspokajające oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Dawkowanie: zależnie od wskazania, od 75 mg/dobę do 375 mg/dobę. Źródło: ChPL Oriven

2.3.2. Wskazania zarejestrowane

Chlorochina

- Zimnica – zapobieganie i leczenie ostrych napadów oraz leczenie podtrzymujące w zimnicy wywołanej przez *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* oraz wrażliwe na chlorochinę szczepy *Plasmodium falciparum*
- Pełzakowica i ropień wątroby wywołane przez *Entamoeba histolytica*, zwykle w skojarzeniu z lekami przeciwpełzakom działającym w świetle jelita (jako lek drugiego rzutu, jeśli metronidazol okazał się nieskuteczny lub niedostępny)
- Różne postaci tocznia rumieniowatego, postać układowa (SLE), przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy (DLE).
- Reumatoidalne zapalenie stawów (ChPL Arechin).

Komentarz dotyczący rozdzielności wskazań: wnioskowane dla chlorochiny wskazania nie zawierają się w żadnym z zarejestrowanych wskazań chlorochiny.

Metformina

- Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów otyłych, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi (ChPL Metformax).

Komentarz dotyczący rozdzielności wskazań: wnioskowane dla metforminy wskazania nie zawierają się w żadnym z zarejestrowanych wskazań metforminy.

Wenlafaksyna

- Leczenie epizodów dużej depresji.
- Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.
- Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.
- Leczenie fobii społecznej.
- Leczenie zaburzenia lękowego z napadami lęku, z agorafobią lub bez agorafobii (ChPL Oriven).

Komentarz dotyczący rozdzielności wskazań: wnioskowane dla wenlafaksyny wskazania nie zawierają się w żadnym z zarejestrowanych wskazań wenlafaksyny.

2.3.3. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Zestawienie dotychczasowych stanowisk i uchwał Rady Przejrzystości dla tematów, które merytorycznie wiążą się z dokonywaną przedstawiono poniżej.

2.3.3.1. Chlorochina

Tabela 3. Uchwały i stanowiska Rady, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną (chlorochina).

| Uchwała/Stnowisko RP | Treść |
|--|--|
| Opinia Rady Przejrzystości nr 219/2012 z dnia 1 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w dermatologii, reumatologii i pediatrii w | Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją następujących technologii: m.in. chlorochina we wskazaniu porfiria skórna późna Uzasadnienie: Zdaniem Rady długotrwała praktyka kliniczna oraz istniejące |

| Uchwała/Stnowisko RP | Treść |
|---|--|
| chorobach określonych w załączniku do pisma o sygnaturze MZ-PLA-460-13121-36/JOR/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego | dowody naukowe uzasadnia stosowanie tych leków. |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego | Rada uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, pod warunkiem stosowania ww. w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych. |
| Uchwała Rady Przejrzystości nr 199 z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia opinii nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego | Rada Przejrzystości uzupełnia opinię nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego poniższym uzasadnieniem. Uzasadnienie: Leki zawierające substancje czynne metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A zgodnie z opiniami krajowych ekspertów z dziedziny hematologii, dermatologii, gastroenterologii, immunologii klinicznej, reumatologii, neurologii oraz według informacji zaczerpniętych z piśmiennictwa znajdują zastosowanie w leczeniu szeregu chorób z autoagresji. Z tego powodu winny być objęte refundacją w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Warunkiem jest jednak stosowanie ich w poszczególnych chorobach z autoagresji w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych. |

Źródło: <http://aotm.home.pl/> (data dostępu: 13.01.2014 r.)

2.3.3.2. Metformina

Tabela 4. Uchwały i stanowiska Rady, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną (metformina)

| Uchwała/Stnowisko RP | Treść |
|--|--|
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13099-133/BRB/13 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego | 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 " Uzasadnienie: „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.” |

2.3.3.3. Wenlafaksyna

Wenlafaksyna nie była dotychczas przedmiotem oceny Rady Przejrzystości. W poniższej tabeli przedstawiono opinie merytorycznie związane z dokonywaną oceną.

Tabela 5. Uchwały i stanowiska Rady, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną (wenlafaksyna)

| Uchwała/Stnowisko RP | Treść |
|---|--|
| Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, amitryptylina, diklofenak, klodronian disodowy w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego | Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: •karbamazepina we wskazaniach: neuralgie inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, ból neuropatyczny, w tym ból fantomowy, •amitryptylina we wskazaniach: neuropatie, ból neuropatyczny, •klodronian disodowy we wskazaniu: postępujące kostniejące zapalenie mięśni, •diklofenak we wskazaniu: dyskopatie. Uzasadnienie Liczne rekomendacje kliniczne pozytywnie odnoszą się do zastosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (w tym amitryptyliny) w leczeniu bólu neuropatycznego. Amitryptylina rekomendowana jest w pierwszej linii leczenia. Wiele rekomendacji odnosi się pozytywnie do zastosowania leków przeciwdrgawkowych jako |

| Uchwała/Stnowisko RP | Treść |
|---|---|
| | <p>terapii wspomagającej w leczeniu bólu neuropatycznego. W rekomendacjach MPC z 2010 r. leki przeciwpadaczkowe, w tym karbamazepina zaliczane są do grupy leków trzeciego rzutu i zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie tolerują leków podawanych w pierwszej kolejności. Dostępne dane z badań klinicznych potwierdzają skuteczność stosowania amitryptyliny i karbamazepiny w bólu neuropatycznym.</p> <p>Wykazano skuteczność amitryptyliny w bolesnej neuropatii cukrzycowej, mieszanym bólu neuropatycznym i fibromialgii.</p> <p>Nie odnaleziono opartych na dowodach z badań klinicznych zaleceń dotyczących leczenia kostniejącego zapalenia mięśni, będącego bardzo rzadką chorobą genetyczną. Bisfosfoniany należą do jednej z trzech kategorii leków stosowanych w tej chorobie. Bisfosfoniany, w tym klodronian disodowy podawany jest w celu redukcji objawów fazy zaostrzeń choroby.</p> <p>Biorąc pod uwagę dane z piśmiennictwa (opisy nielicznych przypadków) można uznać ograniczone wskazanie do stosowania klodronianu disodowego u chorych z kostniejącym zapaleniem mięśni.</p> <p>Nie zidentyfikowano rekomendacji oceniających efektywność kliniczną diklofenaku w leczeniu bólu wywołanego dyskopatią.</p> <p>Rekomendacje leczenia bólów krzyża obejmują stosowanie jako leków pierwszego lub drugiego rzutu (po paracetamolu) podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Nie wykazano różnic w efektywności między poszczególnymi lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.</p> |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2012 z dnia 30 lipca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach neurologicznych określonych w załączniku do pisma o sygnaturze MZ-PLA-460-13943-10/MM/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków stosowanych w chorobach neurologicznych, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-10/MM/12*, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.</p> <p>Uzasadnienie: Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki stosowane w chorobach neurologicznych, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-10/MM/12, uzasadnia objęcie ich refundacją.</p> <p>W załączniku wymieniono 2 substancje czynne związane z dokonywaną oceną: amitryptylina we wskazaniu: Neuralgie, ból neuropatyczny oraz karbamazepina we wskazaniu: neuralgie inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, ból neuropatyczny w tym ból fantomowy</p> |
| Stanowisko nr 6/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 w sprawie finansowania pregabaliny (Lyrica) w leczeniu bólu neuropatycznego*. | <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie preparatu Lyrica w leczeniu bólu neuropatycznego, pod warunkiem ustalenia limitu na poziomie limitu cenowego dla gabapentyny.</p> <p>Uzasadnienie: efektywność kliniczna pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego jest porównywalna do innych leków stosowanych w tym wskazaniu, natomiast technologia ta jest bardziej kosztowna.</p> |
| Stanowisko nr 27/08/2009 z dnia 6 kwietnia 2009 r. w sprawie finansowania chlorowodorku tramadolu z paracetamolem (Zaldiar) w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym | <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku tramadolu z paracetamolem (Zaldiar) w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym</p> |
| Stanowisko nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r. w sprawie finansowania duloksetyny (Cymbalta) w leczeniu epizodów dużej depresji | <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych duloksetyny (Cymbalta) w leczeniu epizodów dużej depresji, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Efektywność kliniczna duloksetyny nie różni się w sposób istotny od innych leków przeciwdepresyjnych, jej stosowanie związane jest ze znaczącym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, a postulowany dodatkowy efekt przeciwlękowy i przeciwbólowy leku nie znalazł potwierdzenia w przedstawionych analizach. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oraz nieuwzględnienie we wniosku wszystkich zarejestrowanych dla tego leku wskazań, Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania duloksetyny ze środków publicznych.</p> |
| Rekomendacja z dnia 20 lipca 2007 w sprawie finansowania pregabaliny (Lyrica) w leczeniu bólu neuropatycznego. | <p>Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania preparatu Lyrica w leczeniu bólu neuropatycznego będącego konsekwencją neuropatii cukrzycowej lub pólpaścowej.</p> <p>Uzasadnienie: nieakceptowalny poziom wiarygodności analiz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niekompletna analiza kliniczna nie pozwala na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków odnośnie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, • mało wiarygodna analiza ekonomiczna: brak dowodów umożliwiających wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat kosztów efektywności stosowania pregabaliny w bólu neuropatycznym. <p>Przedstawienie wiarygodnych analiz może uzasadniać ponowne rozpatrzenie zasadności finansowania ze środków publicznych</p> |

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu: 06.03.2015 r.)

3. Opinie ekspertów

Z uwagi na krótki czas realizacji zlecenia nie występowało o opinie do ekspertów klinicznych.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące diagnostyki i leczenia porfirii skórnej późnej. Chlorochinę stosuje się w drugiej linii leczenia, u pacjentów, u których niezalecane jest wykonywanie flebotomii – anemia, choroby układu krwionośnego. Chlorochina zalecana jest w leczeniu porfirii późnej skórnej przez podręcznik „Wielka Interna” Szczeklika w przypadku przeciwwskazań do upustów krwi.

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chlorochiną chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL chlorochiny, tj. innych niż różne postaci toczenia rumieniowatego: postać układowa (SLE), przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy (DLE) oraz innych niż reumatoidalne zapalenie stawów. Wskazanie „choroby autoimmunizacyjne” jest szerokie i niejednorodne. Zgodnie z danymi zawartymi w polskich podręcznikach medycyny chlorochina stosowana może być w następujących schorzeniach o podłożu autoimmunologicznym: leczenie zmian skórnych w zapaleniu wielomięśniowym i skórno-mięśniowym (Chwalińska-Sadowska 2013a); leczenie zmian skórnych w przebiegu mieszanej choroby tkanki łącznej i zespołów nakładania (Chwalińska-Sadowska 2013b); II linia leczenia rozlanego zapalenia powięzi z eozynofilią w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, po niepowodzeniu monoterapii glikokortykosteroidami (Sierakowski 2013); leczenie pierwotnego zespołu Sjogrena (Zimmermann-Górska 2013); leczenie młodzieńczego toczenia rumieniowatego układowego w przypadku dominujących zmian skórnych w skojarzeniu z enortonem (Romicka 2009a); leczenie łagodnych postaci twardziny ograniczonej u dzieci (Romicka 2009b); leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (Rutkowska-Sak 2009).

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne uwzględniające zastosowanie metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników. Metformina zalecana jest u pacjentek z zespołem policystycznych jajników, jako leczenie wspomagające płodność (wywołanie owulacji) w połączeniu z cytrynianem klomifenu. Ponadto rekomenduje się stosowanie metforminy u pacjentek z PCOS w pierwszej linii leczenia zmian skórnych, powikłań ciąży oraz otyłości.

Odnaleziono jedynie jedną rekomendację dotyczącą redukcji insulinooporności z użyciem metforminy u chorych bez zdiagnozowanej cukrzycy (bez wyszczególnienia konkretnego problemu zdrowotnego). W publikacji nie opisano metodyki wydania rekomendacji, w związku z tym jej jakość należy ocenić, jako niską. Metformina zalecana jest, jako skuteczny sposób na obniżenie oporności na insulinę.

Do opracowania włączono 9 najnowszych 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.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Metodyka wydania rekomendacji | Rekomendacja |
|---------------------------------------|---|-----------------------------------|--|
| Porfirie skórna późna | | | |
| European Dermatology Forum (EDF 2007) | Wytyczne dotyczące klasyfikacji, diagnozy i leczenia fotodermatoz – porfirie skórne | Przegląd systematyczny literatury | Zaleca się: – upusty krwi – 400–500 ml / co 14 dni przez 2–6 miesięcy. Nie zalecane u pacjentów z anemią i chorobami układu krwionośnego. – niskie dawki chlorochiny – 125 mg / 2 x tydzień przez 6–12 miesięcy – desferoksamina – 1,5 gr w 8–10 h infuzji 5 dni w tygodniu |
| Chemmanur 2004 | Porfirie – diagnoza i leczenie | Nie opisano | Zaleca się: – upusty krwi – 400–500 ml / co 14 dni przez 2–6 miesięcy. Niezalecane u pacjentów z anemią i chorobami układu krwionośnego. – chlorochinę – 125 mg / 2–3 x tydzień |
| Thadani 2000 | Diagnostyka i postępowanie | Przegląd systematyczny | Podstawą profilaktyki porfirii skórnej jest unikanie światła słonecznego i właściwa ochrona skóry. |

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Metodyka wydania rekomendacji | Rekomendacja |
|--|--|--|---|
| | lecnicze w porfirii | literatury | Poza tym stosuje się flebotomię oraz chlorochinę w niskich dawkach. |
| Zespół policystycznych jajników | | | |
| Endocrine Society 2013 | Diagnostyka i postępowanie lecznicze w przypadku zespołu policystycznych jajników | Przegląd systematyczny literatury. Jakość rekomendacji oceniono zgodnie ze skalą GRADE | Leczenie PCOS Sugeruje się nie stosowanie metforminy w pierwszej linii leczenia zmian skórnych, komplikacji ciąży oraz otyłości u kobiet z PCOS (2B). Metformina rekomendowana jest w leczeniu kobiet z PCOS, u których występuje cukrzyca typu 2, zaburzenia tolerancji glukozy, i u których zmiana stylu życia nie przyniosła rezultatów (1C). w przypadku kobiet z PCOS, u których występują nieregularne cykle menstruacyjne i u których nie jest możliwe stosowanie farmakologicznej antykoncepcji rekomenduje się podawanie metforminy w drugiej linii leczenia (2B). Leczenie niepłodności w przebiegu PCOS Sugeruje się stosowanie metforminy, jako leczenia skojarzonego (np. w połączeniu z klomifenem lub letrozolem) w leczeniu niepłodności w celu uniknięcia hiperstymulacji jajników u kobiet przygotowujących do zabiegu zapłodnienia in vitro (IVF) (2B) |
| Australian Alliance 2011 Australjskie wytyczne leczenia i diagnozy PCOS | Diagnostyka i postępowanie lecznicze w przypadku zespołu policystycznych jajników | Przegląd systematyczny literatury | Metformina powinna być stosowana w połączeniu z cytrynianem klomifenu w celu poprawy wyników płodności. Nie zaleca się stosowania metforminy u pacjentek z zespołem policystycznych jajników opornych na działanie klomifenu, u których nie występuje owulacja i u których nie stwierdzono innych czynników niepłodności (A). Metformina może być wykorzystywana w celu zwiększenia współczynnika owulacji i odsetka ciąż u kobiet z zespołem policystycznych jajników bez owulacji, które mają wskaźnik masy ciała BMI $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ i są bezpłodne bez innych czynników niepłodności. W przypadku wykorzystania metforminy w monoterapii w leczeniu kobiet z zespołem policystycznych jajników, u których nie występuje owulacja, i które mają indeks masy ciała BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (otyłość), i są bezpłodne bez innych czynników niepłodności, należy rozważyć podanie cytrynianu klomifenu w celu poprawy wyników leczenia (A). |
| SOGC 2010 Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada | Indukcja owulacji u kobiet z PCOS | Przegląd systematyczny literatury. Jakość rekomendacji oceniono zgodnie z wytycznymi Canadian Task Force on Preventive Health Care | Metformina w połączeniu z klomifenem może wykazywać korzystne działanie w kierunku zwiększenia odsetka cykli owulacyjnych i potwierdzonych ciąż, lecz nie wpływa istotnie statystycznie na odsetek żywych urodzeń w porównaniu z klomifenem stosowanym w monoterapii (I-A) Metformina może być stosowana w połączeniu z klomifenem u kobiet opornych na leczenie klomifenem, które są starsze i u których stwierdzono otyłość brzuszna (I-A). |
| Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy | | | |
| Giannarelli 2003 | Redukcja insulinooporności przy użyciu metforminy | Nie opisano | Metformina, stanowi skuteczny sposób na obniżenie oporności na insulinę. Metformina jest aktywna na wszystkich etapach upośledzenia działania insuliny. Na poziomie wątroby, metformina stymuluje hamowanie, głównie poprzez zmniejszenie glukoneogenezy. W mięśniach szkieletowych sprzyja translokacji fosforylacji receptora insuliny GLUT-4 powodując zwiększenie wychwytu glukozy i syntezy glikogenu. Na poziomie tkanki tłuszczowej sprzyja ponownej estryfikacji FFA i hamuje lipolizę. W ten sposób, metformina pośrednio zwiększa działanie insuliny i przyczynia się do zachowania funkcji komórek β . W połączeniu z korzystnym wpływem na masę ciała, metabolizm lipidów, profil krzepnięcia krwi, serce i naczynia krwionośne może stanowić na korzystny wpływ pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. |
| Bólowa polineuropatia cukrzycowa | | | |
| ADA 2015 American Diabetes Association | Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014 Stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego | Przegląd systematyczny literatury/konsensus ekspercki | W Stanach Zjednoczonych, pregabalina, duloksetyna oraz tapentadol, zostały wskazane, jako leki szczególnie przeznaczone do leczenia neuropatycznego bólu cukrzycowego. Dodatkowo, jako terapie wykazujące efektywność kliniczną, które można rozważyć w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej, wskazano: wenlafaksynę, amitryptylinę, gabapentynę, kwas walproinowy oraz leki opioidowe. |
| PTD 2014 Stanowisko Polskiego Towarzystwa | Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u | Przegląd systematyczny literatury/konsensus ekspercki | Leczenie objawowe somatycznej neuropatii cukrzycowej: - leki przeciwbólowe: paracetamol, metamizol, inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, tramadol, kodeina, buprenorfina; |

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Metodyka wydania rekomendacji | Rekomendacja |
|--|--|-----------------------------------|---|
| Diabetologiczne go | chorych na cukrzycę 2014 | | <ul style="list-style-type: none"> - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, imipramina; - selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny: paroksetyna, citalopram; - inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna, wenlafaksyna; - leki przeciwdrgawkowe: pregabalina, gabapentyna, karbamazepina; - leki działające miejscowo: kapsaicyna, nitrogliceryna; - postępowanie nefarmakologiczne: fizykoterapia, akupunktura. |
| ICSI 2011 Institute for Clinical Systems Improvement | Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego | Przegląd systematyczny literatury | <p>Rekomendowane interwencje w leczeniu bólu neuropatycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leki przeciwdrgawkowe: pregabalina, gabapentyna, karbamazepina, okskarbazepina - leki przeciwdepresyjne: TCA - amitryptylina, nortryptylina, desypramina, imipramina; SNRI- wenlafaksyna, duloksetyna |
| NICE 2014 | Postępowanie leczeniu bólu neuropatycznego w tym polineuropatii cukrzycowej | Przegląd systematyczny literatury | <p>Rekomendacje leczenia bólu neuropatycznego, poza neuralgią nerwu trójdzielnego (łącznie z bólem neuropatycznym w przebiegu choroby nowotworowej):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jako leczenie początkowe rekomendowana jest amitryptylina, gabapentyna lub nortryptylina. Jeśli terapia nie przynosi rezultatów, należy wymieniać wymienione powyżej leki między sobą. 2. Jeśli leczenie nie przynosi efektów, należy rozważyć zmianę ww. leków na duloksetynę lub pregabalinę. 3. Można rozważyć tramadol w przypadku zaostrzenia bólu <p>Można rozważyć maść kapsaicynową, jeśli pacjent nie toleruje, bądź chce uniknąć leczenia doustnego.</p> <p>Nie zaleca się stosowania wenlafaksyny rutynowo w leczeniu bólu neuropatycznego, lecz jedynie po zaleceniu podania przez wykwalifikowanego lekarza specjalistę.</p> |
| AACE 2011 American Association of Clinical Endocrinologists | Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę | Przegląd systematyczny literatury | <p>W pierwszej linii leczenia rekomendowane są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina), leki przeciwdrgawkowe: gabapentyna lub pregabalina oraz inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna. (Poziom dowodów: kat A, na podstawie badań RCT)</p> |
| AAN 2011 American Academy of Neurology | Postępowanie lecznicze w polineuropatii cukrzycowej Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego | Przegląd systematyczny literatury | <p>Rekomendowane interwencje w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej:</p> <p>Leki przeciwdepresyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - duloksetyna, wenlafaksyna, amitryptylina (poziom B); <p>Leki przeciwdrgawkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pregabalina (poziom A), gabapentyna, walproinian sodu, lamotrygina, lakoamid, okskarbazepina (poziom B) |
| AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), 2010 | Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego | Przegląd systematyczny literatury | <p>Bolesna polineuropatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zalecane są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, gabapentyna, pregabalina, inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (duloksetyna, wenlafaksyna), jako leki pierwszego rzutu (znaczące powiązanie z cukrzycą) (Poziom dowodów: kat A, na podstawie badań RCT) - tramadol jest zalecany, jako lek drugiego rzutu u pacjentów z nasilającym się bólem lub w przypadku współwystępowania bólu nieneuropatycznego (w świetle wysokiej potwierdzonej skuteczności w bólu nocyceptywnym). - terapia trzeciego rzutu: silne opioidy |
| Toronto Consensus 2010 | Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego | Konsensus opinii eksperckich | <p>W pierwszej linii leczenia zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, - leki przeciwdrgawkowe: gabapentyna, pregabalina, - inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna |
| EFNS 2010 European Federation of Neurological Societies | Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego w bólowej polineuropatii cukrzycowej | Przegląd systematyczny literatury | <p>W pierwszej linii leczenia zalecane bólu neuropatycznego, a w szczególności polineuropatii cukrzycowej zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, - leki przeciwdrgawkowe: gabapentyna, pregabalina, - inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna, wenlafaksyna |

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano strony agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczące finansowania ze środków publicznych przedmiotowych technologii medycznych w ocenianych wskazaniach.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Data ostatniego wyszukiwania: 09.03.2015 r.

4.3. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania wnioskowanych technologii przedstawiono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych w Polsce na dzień 1 marca 2015 r.

Tabela 7. Wyciąg z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności (R-ryczałt) | Dopłata pacjenta |
|--|---|--|---------------------|---------------------|-----------------|--------------------|---|---|--------------------------------|------------------|
| Chloroquininum | Arechin, tabl., 250 mg, 30 tabl., 5909991139582 | 192.0, Leki przeciwmalaria ryczne - chlorochina | 14,26 | 14,97 | 19,46 | 19,46 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | | 30% | 5,84 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl., 5909990765379 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 2,86 | 3,00 | 4,20 | 3,98 | Cukrzyca | Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników | R | 3,42 |
| | Avamina, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl., 5909990765386 | | 5,72 | 6,01 | 8,30 | 7,95 | | | R | 3,55 |
| | Avamina, tabl. powl., 850 mg, 30 tabl., 5909990765393 | | 4,47 | 4,69 | 6,72 | 6,72 | | | R | 3,20 |
| | Avamina, tabl. powl., 850 mg, 60 tabl., 5909990765409 | | 9,72 | 10,21 | 13,75 | 13,52 | | | R | 3,43 |
| | Avamina, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl., 5909990765423 | | 5,50 | 5,78 | 8,08 | 7,95 | | | R | 3,33 |
| | Avamina, tabl. powl., 1000 mg, 60 kaps., 5909990765430 | | 11,44 | 12,01 | 15,91 | 15,90 | | | R | 3,21 |
| | Etform 500, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl., 5909990698141 | | 5,72 | 6,01 | 8,30 | 7,95 | | | R | 3,55 |
| | Etform 500, tabl. powl., 500 mg, 90 tabl., 5909990698172 | | 8,42 | 8,84 | 12,05 | 11,93 | | | R | 3,32 |
| | Etform 850, tabl. powl., 850 mg, 60 tabl., 5909990698257 | | 7,99 | 8,39 | 11,93 | 11,93 | | | R | 3,20 |
| | Etform 850, tabl. powl., 850 mg, 90 tabl., 5909990698271 | | 12,96 | 13,61 | 18,17 | 18,17 | | | R | 4,08 |
| | Formetic, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl., 5909990078943 | | 3,40 | 3,57 | 4,77 | 3,98 | | | R | 3,99 |
| | Formetic, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl., 5909990078950 | | 6,80 | 7,14 | 9,44 | 7,95 | | | R | 4,69 |
| | Formetic, tabl. powl., 500 mg, 90 tabl., 5909990078967 | | 8,58 | 9,01 | 12,21 | 11,93 | | | - | R |
| | Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl., 5909990078974 | | 5,78 | 6,07 | 8,37 | 7,95 | | Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników | R | 3,62 |
| | Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 60 tabl., 5909990078981 | | 11,88 | 12,47 | 16,37 | 15,90 | | R | 3,67 | |
| | Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 90 tabl., 5909990078998 | | 17,15 | 18,01 | 23,11 | 23,11 | | - | R | 4,80 |
| | Formetic, tabl. powl., 850 mg, 30 tabl., 5909990079001 | | 4,75 | 4,99 | 7,02 | 6,76 | | Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników | R | 3,46 |
| | Formetic, tabl. powl., 850 mg, 60 tabl., 5909990079025 | | 9,50 | 9,98 | 13,52 | 13,52 | | R | 3,20 | |
| | Formetic, tabl. powl., 850 mg, 90 tabl., 5909990079032 | | 14,58 | 15,31 | 19,87 | 19,87 | | - | R | 4,08 |
| | Glucophage, tabl. powl., 850 mg, 60 tabl., 5909990789306 | | 9,64 | 10,12 | 13,66 | 13,52 | | Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły | R | 3,34 |
| Glucophage 1000, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl., 5909990717248 | 5,99 | 6,29 | 8,59 | 7,95 | R | 3,84 | | | | |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności (R-ryczałt) | Dopłata pacjenta | |
|--|--|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|--------------------|--|--|--------------------------------|---|------|
| Metformina | Glucophage 500, tabl. powł., 500 mg, 30 tabl., 5909990789276 | | 4,03 | 4,23 | 5,43 | 3,98 | | insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników | R | 4,65 | |
| | Glucophage 850, tabl. powł., 850 mg, 30 tabl., 5909990789290 | | 5,80 | 6,09 | 8,12 | 6,76 | | | R | 4,56 | |
| | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg, 30 tabl., 5909990213429 | | 13,26 | 13,92 | 15,72 | 5,96 | | | R | 12,96 | |
| | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg, 60 tabl., 5909990213436 | | 25,59 | 26,87 | 30,07 | 11,93 | | | R | 21,34 | |
| | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 30 tabl., 5909990624751 | | 9,15 | 9,61 | 10,81 | 3,98 | | | R | 10,03 | |
| | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 60 tabl., 5909990624768 | | 17,05 | 17,90 | 20,20 | 7,95 | | | R | 15,45 | |
| | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg, 60 tabl., 5909990864461 | | 34,11 | 35,82 | 39,72 | 15,90 | | | R | 27,02 | |
| | Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg, 30 tabl., 5909990654598 | | 5,40 | 5,67 | 7,97 | 7,95 | | | R | 3,22 | |
| | Metfogamma 500, tabl. powł., 500 mg, 30 tabl., 5909991033019 | | 3,02 | 3,17 | 4,38 | 3,98 | | | R | 3,60 | |
| | Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg, 30 tabl., 5909991032913 | | 4,00 | 4,20 | 6,23 | 6,23 | | | R | 3,20 | |
| | Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt., 5909990053056 | | 5,72 | 6,01 | 8,30 | 7,95 | | | R | 3,55 | |
| | Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg, 60 szt., 5909990933181 | | 11,44 | 12,01 | 15,91 | 15,90 | | | - | R | 3,21 |
| | Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg, 90 tabl., 5909990933198 | | 16,96 | 17,81 | 22,91 | 22,91 | | | - | R | 4,80 |
| | Metformax 500, tabl., 500 mg, 30 szt., 5909990126316 | | | 3,40 | 3,57 | 4,77 | | | 3,98 | Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi | - |
| Metformax 500, tabl., 500 mg, 30 szt., 5909990126316 | | 3,40 | 3,57 | 4,77 | 3,98 | Cukrzyca | Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajków | R | 3,99 | | |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją | Poziom opłacalności (R-ryczałt) | Dopłata pacjenta |
|-------------------|--|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|--------------------|---|---|---------------------------------|------------------|
| | Metformax 500, tabl., 500 mg, 60 tabl., 5909990935253 | | 5,71 | 6,00 | 8,30 | 7,95 | Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi | - | 30% | 2,74 |
| | Metformax 500, tabl., 500 mg, 60 tabl., 5909990935253 | | 5,71 | 6,00 | 8,30 | 7,95 | Cukrzyca | - | R | 3,55 |
| | Metformax 850, tabl., 850 mg, 30 szt., 5909990450718 | | 5,29 | 5,55 | 7,58 | 6,76 | | Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników | R | 4,02 |
| | Metformax 850, tabl., 850 mg, 60 tabl., 5909990935260 | | 9,72 | 10,21 | 13,75 | 13,52 | | - | R | 3,43 |
| | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 30 szt., 5909990652112 | | 7,88 | 8,27 | 9,47 | 3,98 | | Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników | R | 8,69 |
| | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 60 tabl., 5909990933167 | | 15,66 | 16,44 | 18,74 | 7,95 | | - | R | 13,99 |
| | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 90 tabl., 5909990933174 | | 23,49 | 24,66 | 27,86 | 11,93 | | - | R | 19,13 |
| | Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl., 5909990705474 | | 2,27 | 2,38 | 3,58 | 3,58 | | Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników | R | 3,20 |
| | Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg, 30 tabl., 5909990705726 | | 3,35 | 3,52 | 5,55 | 5,55 | | | R | 3,20 |
| | Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl., 5909990705894 | | 4,27 | 4,48 | 6,78 | 6,78 | | | R | 3,20 |
| | Metformin Galena, tabl., 500 mg, 30 tabl., 5909990462018 | | 2,81 | 2,95 | 4,15 | 3,98 | | | R | 3,37 |
| | Metformin Galena, tabl., 850 mg, 30 tabl., 5909990928019 | | 4,75 | 4,99 | 7,02 | 6,76 | | | R | 3,46 |
| | Metifor, tabl., 500 mg, 30 tabl., 5909990495115 | | 2,81 | 2,95 | 4,15 | 3,98 | | | R | 3,37 |
| | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl., 5909990220984 | | 5,71 | 6,00 | 8,30 | 7,95 | | | R | 3,55 |
| | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg, 60 tabl., 5909990220991 | | 11,43 | 12,00 | 15,90 | 15,90 | | | R | 3,20 |
| | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg, 90 tabl., 5909990221004 | | 17,14 | 18,00 | 23,10 | 23,10 | | | R | 4,80 |
| | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg, 120 tabl., 5909990221028 | | 22,85 | 23,99 | 30,09 | 30,09 | | | R | 6,40 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności (R-ryczałt) | Dopłata pacjenta |
|-------------------|--|--------------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|--------------------|--|---|--------------------------------|------------------|
| Siofor | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg, 90 tabl., 4013054024331 | | 8,58 | 9,01 | 12,21 | 11,93 | | - | R | 3,48 |
| | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl., 5909990457212 | | 3,24 | 3,40 | 4,60 | 3,98 | | Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników | R | 3,82 |
| | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl., 5909990457229 | | 5,71 | 6,00 | 8,30 | 7,95 | | R | 3,55 | |
| | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg, 120 tabl., 5909990457236 | | 11,44 | 12,01 | 15,91 | 15,90 | | - | R | 3,21 |
| | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg, 90 tabl., 4013054024348 | | 14,58 | 15,31 | 19,87 | 19,87 | | - | R | 4,08 |
| | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg, 30 tabl., 5909990457311 | | 4,86 | 5,10 | 7,13 | 6,76 | | Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników | R | 3,57 |
| | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg, 60 szt., 5909990457328 | | 9,72 | 10,21 | 13,75 | 13,52 | | - | R | 3,43 |
| | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg, 120 tabl., 5909990457335 | | 19,44 | 20,41 | 25,97 | 25,97 | | - | R | 5,44 |
| Venlafaxinum | Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 kaps., 5909990047895 | 187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne | 18,90 | 19,85 | 25,09 | 23,95 | Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe | Bólowa polineuropatia cukrzycowa | 30% | 8,33 |
| | Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 tabl., 5909990047901 | | 9,18 | 9,64 | 12,95 | 11,98 | | - | 30% | 4,56 |
| | Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 kaps., 5909990047956 | | 36,72 | 38,56 | 46,67 | 46,67 | | Bólowa polineuropatia cukrzycowa | 30% | 14,00 |
| | Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 60 tabl., 5909991197728 | | 38,12 | 40,03 | 48,53 | 48,53 | | - | 30% | 14,56 |
| | Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 tabl., 5909991197735 | | 76,25 | 80,06 | 92,57 | 92,57 | | - | 30% | 27,77 |
| | Axyven, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg, 28 tabl., 5909990660636 | | 10,69 | 11,22 | 14,53 | 11,98 | | Bólowa polineuropatia cukrzycowa | 30% | 6,14 |
| | Axyven, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 28 tabl., 5909990660643 | | 21,71 | 22,80 | 28,04 | 23,95 | | | 30% | 11,28 |
| | Axyven, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 28 tabl., 5909990660650 | | 36,94 | 38,79 | 46,90 | 46,90 | | | 30% | 14,07 |
| | Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 kaps., 5909990494019 | | 38,88 | 40,82 | 48,93 | 47,90 | | | 30% | 15,40 |
| | Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 kaps., 5909990493913 | | 28,19 | 29,60 | 34,84 | 23,95 | | | 30% | 18,08 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności (R-ry/czałt) | Dopłata pacjenta |
|-------------------|---|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|--------------------|------------------------------------|---|---------------------------------|------------------|
| | Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 kaps., 5909990715299 | | 9,72 | 10,21 | 13,52 | 11,98 | | | 30% | 5,13 |
| | Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 kaps., 5909990715350 | | 18,90 | 19,85 | 25,09 | 23,95 | | | 30% | 8,33 |
| | Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 kaps., 5909990715374 | | 38,77 | 40,71 | 48,82 | 47,90 | | | 30% | 15,29 |
| | Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 kaps., 5909990721528 | | 30,24 | 31,75 | 39,86 | 39,86 | | | 30% | 11,96 |
| | Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 tabl., 5909990721498 | | 7,56 | 7,94 | 11,25 | 11,25 | | | 30% | 3,38 |
| | Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 tabl., 5909990721504 | | 15,12 | 15,88 | 21,12 | 21,12 | | | 30% | 6,34 |
| | Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 kaps., 5909990691760 | | 9,56 | 10,04 | 13,35 | 11,98 | | | 30% | 4,96 |
| | Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 kaps., 5909990691883 | | 38,34 | 40,26 | 48,37 | 47,90 | | | 30% | 14,84 |
| | Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 kaps., 5909990691906 | | 17,82 | 18,71 | 23,95 | 23,95 | | | 30% | 7,19 |
| | Lafactin, kaps., 37,5 mg, 28 kaps., 5909990673728 | | 9,72 | 10,21 | 13,52 | 11,98 | | | 30% | 5,13 |
| | Lafactin, kaps., 75 mg, 28 kaps., 5909990673766 | | 19,44 | 20,41 | 25,65 | 23,95 | | | 30% | 8,89 |
| | Lafactin, kaps., 150 mg, 28 kaps., 5909990673803 | | 38,88 | 40,82 | 48,93 | 47,90 | | | 30% | 15,40 |
| | Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 28 szt., 5909990663507 | | 18,89 | 19,83 | 25,07 | 23,95 | | - | 30% | 8,31 |
| | Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 kaps., 5909990795789 | | 12,96 | 13,61 | 18,85 | 18,85 | | Bólowa polineuropatia cukrzycowa | 30% | 5,66 |
| | Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 98 kaps., 5909990795796 | | 43,20 | 45,36 | 56,41 | 56,41 | | | 30% | 16,92 |
| | Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 kaps., 5909990795802 | | 6,48 | 6,80 | 10,11 | 10,11 | | | 30% | 3,03 |
| | Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 98 kaps., 5909990795819 | | 22,14 | 23,25 | 30,66 | 30,66 | | | 30% | 9,20 |
| | Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 kaps., 5909990795826 | | 22,68 | 23,81 | 31,92 | 31,92 | | | 30% | 9,58 |
| | Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 98 kaps., 5909990795833 | | 78,84 | 82,78 | 97,83 | 97,83 | | | 30% | 29,35 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności (R-ryczałt) | Dopłata pacjenta | |
|-------------------|---|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|--------------------|------------------------------------|---|--------------------------------|------------------|------|
| | Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 kaps., 5909990727490 | | 11,02 | 11,57 | 14,88 | 11,98 | | | 30% | 6,49 | |
| | Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 kaps., 5909990727506 | | 21,60 | 22,68 | 27,92 | 23,95 | | | 30% | 11,16 | |
| | Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 kaps., 5909990727520 | | 44,06 | 46,26 | 54,37 | 47,90 | | | 30% | 20,84 | |
| | Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 30 kaps., 5909991091972 | | 7,56 | 7,94 | 11,44 | 11,44 | | - | 30% | 3,43 | |
| | Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 kaps., 5909991091996 | | 12,85 | 13,49 | 18,73 | 18,73 | | - | 30% | 5,62 | |
| | Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 kaps., 5909991092030 | | 22,14 | 23,25 | 31,36 | 31,36 | | - | 30% | 9,41 | |
| | Symfaksin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 kaps., 5909991135096 | | 6,37 | 6,69 | 10,00 | 10,00 | | - | 30% | 3,00 | |
| | Velafax, tabl., 37,5 mg, 28 tabl., 5909991093815 | | 14,04 | 14,74 | 18,05 | 11,98 | | | 30% | 9,66 | |
| | Velafax, tabl., 37,5 mg, 56 tabl., 5909991093822 | | 28,08 | 29,48 | 34,72 | 23,95 | | | 30% | 17,96 | |
| | Velafax, tabl., 75 mg, 28 tabl., 5909991093914 | | 28,08 | 29,48 | 34,72 | 23,95 | | | 30% | 17,96 | |
| | Velafax, tabl., 75 mg, 56 tabl., 5909991093921 | | 56,16 | 58,97 | 67,08 | 47,90 | | | 30% | 33,55 | |
| | Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 28 kaps., 5909990626670 | | 28,08 | 29,48 | 34,72 | 23,95 | | | 30% | 17,96 | |
| | Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 28 kaps., 5909990626724 | | 56,16 | 58,97 | 67,08 | 47,90 | | | 30% | 33,55 | |
| | Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg, 28 kaps., 5909990055982 | | 11,02 | 11,57 | 14,88 | 11,98 | | Bólowa polineuropatia cukrzycowa | 30% | 6,49 | |
| | Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 28 kaps., 5909990056279 | | 21,06 | 22,11 | 27,35 | 23,95 | | | 30% | 10,59 | |
| | Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 28 kaps., 5909990056293 | | 43,09 | 45,24 | 53,35 | 47,90 | | | 30% | 19,82 | |
| | Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 kaps., 5909990767601 | | 12,96 | 13,61 | 18,85 | 18,85 | | | 30% | 5,66 | |
| | Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 kaps., 5909990767625 | | 24,03 | 25,23 | 33,34 | 33,34 | | | 30% | 10,00 | |
| | Venlafaxine Ranbaxy, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., 5909991053475 | | 10,48 | 11,00 | 16,25 | 16,25 | | | - | 30% | 4,88 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Limit finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności (R-ryczałt) | Dopłata pacjenta |
|-------------------|--|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|--------------------|------------------------------------|---|--------------------------------|------------------|
| | Venlafaxine Ranbaxy, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., 5909991053482 | | 20,95 | 22,00 | 30,11 | 30,11 | | - | 30% | 9,03 |
| | Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg, 28 kaps., 5909990040971 | | 9,72 | 10,21 | 13,52 | 11,98 | | Bólowa polineuropatia cukrzycowa | 30% | 5,13 |
| | Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 28 kaps., 5909990040995 | | 19,33 | 20,30 | 25,54 | 23,95 | | 30% | 8,78 | |
| | Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 28 kaps., 5909990424672 | | 39,25 | 41,21 | 49,32 | 47,90 | | 30% | 15,79 | |

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analizy AOTMIT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 27 lutego 2015 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne (02.03.2015). Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Należy podkreślić, że dwa spośród ocenianych wskazań: „choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL” oraz „zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy” stanowią rozległe i niesprecyzowane problemy zdrowotne. Prawidłowe zastosowanie metodologii HTA wymaga w takich przypadkach sprecyzowania wskazań poprzez uściślenie, o jakie konkretnie choroby chodzi, i wykonania przeglądu systematycznego dla każdej z tych chorób. Ze względu na 14-dniowy czas oceny wykonanie pełnych przeglądów systematycznych dla oddzielnych chorób nie było możliwe; ograniczono się do ogólnych określeń wskazań, jak w zleceniu; tam, gdzie to było możliwe („zespoły insulinooporności”), wymieniono odnalezione badania dotyczące subpopulacji.

Tabela 8 Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego

| Opis | Komentarz |
|---|---|
| <u>Populacja, interwencja:</u> pacjenci z porfirią późną skórą, chorobami autoimmunizacyjnymi innymi niż określone w ChPL (chlorochina); pacjenci z zespołami insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, z zespołem jajników policystycznych (metformina); pacjenci z bólową polineuropatią cukrzycową (wenlafaksyna) | - |
| <u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo | Jeśli w wyniku wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania bezpośrednio porównujące chlorochinę, metforminę lub wenlafaksynę z komparatorem, do analizy włączone zostaną badania bez grupy kontrolnej. |
| <u>Rodzaj badania:</u> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), rekomendacje finansowe, badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie zostaną zidentyfikowane wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe. | Do przeglądu włączone zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli nie zostaną zidentyfikowane badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy włączone zostaną badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Jeśli nie zostaną znalezione badania obserwacyjne, włączone zostaną opisy serii przypadków. |
| <u>Filtry:</u> język angielski oraz polski | - |
| <u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność, odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne, działania niepożądane. | - |

5.2. Wyniki analizy klinicznej

5.2.1. Chlorochina w porfirii skórnej późnej

Do przeglądu badań oceniających skuteczność chlorochiny w porfirii skórnej późnej włączono dwie publikacje. Do analizy klinicznej publikację Malina 1980, stanowiącą otwarte badanie porównujące skuteczność chlorochiny z flebotomią, a do analizy bezpieczeństwa (patrz rozdział 5.3.1.) publikację Wollin 2009 oceniającą wpływ stosowania chlorochiny na stan wątroby pacjentów chorych na porfirię skórną późną. W wyniku aktualizacji wyników wyszukiwania z opracowania znak: AOTM-RK-434-1/2014 pt. „Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego”, nie odnaleziono żadnych dodatkowych dowodów skuteczności chlorochiny w porfirii skórnej późnej.

Do przeglądu analizy klinicznej włączono badanie (Malina 1980) komparatywne porównujące skuteczność flebotomii z chlorochiną stosowaną w niskich dawkach. Do badania włączono 88 pacjentów – 79 mężczyzn (29–78 lat, średnia 59,5) oraz 12 kobiet (32–74 lata, średnia 59,8). U 48 pacjentów (42 mężczyzn i 6 kobiet) stosowano flebotomię, a u pozostałych 40 pacjentów (34 mężczyzn i 6 kobiet) chlorochinę w niskich dawkach. Remisję uzyskiwano zazwyczaj po ok. 7 flebotomiach (400–500 ml krwi) lub przy podawaniu 125 mg chlorochiny / 2 x tydzień przez okres 4–11 miesięcy.

W obu grupach uzyskano remisję choroby. Maksymalna objętość upuszczonej krwi wyniosła 5,8 litra (średnio 3,7+/-0,1 litra); maksymalny okres stosowania chlorochiny do uzyskania remisji choroby wyniósł 11 miesięcy (średnia 6,5+/-1,8 miesiąca). Nasilenie choroby wystąpiło u 36 (74%) pacjentów z grupy flebotomii oraz u 24 (60%) pacjentów z grupy chlorochiny.

Wyniki dotyczące wystąpienia nawrotu choroby należy interpretować z ostrożnością z uwagi na różny czas obserwacji poszczególnych pacjentów po zakończeniu fazy interwencyjnej badania. W grupie flebotomii nawrót choroby wystąpił u 4 (8,3%) pacjentów w pierwszym roku obserwacji oraz u kolejnych 9 pacjentów (20%) w drugim roku obserwacji. Najdłuższy uzyskany okres remisji choroby w tej grupie wyniósł 11,5 roku. W grupie chlorochiny nawrót choroby zaobserwowano u 9 pacjentów (22,5%) w pierwszym roku obserwacji oraz u kolejnych 8 pacjentów (28,5%) w drugim roku obserwacji. Najdłuższy uzyskany okres remisji choroby w tej grupie wyniósł 7,25 roku (Malina 1980).

5.2.2. Chlorochina w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określonych w ChPL

Nie odnaleziono jakichkolwiek przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania chlorochiny w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL, tj. innych niż różne postaci toczenia rumieniowatego: postać układowa (SLE), przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy (DLE) oraz innych niż reumatoidalne zapalenie stawów. Zgodnie z danymi zawartymi w polskich podręcznikach medycyny chlorochina stosowana może być w następujących schorzeniach o podłożu autoimmunologicznym:

- leczenie zmian skórnych w zapaleniu wielomięśniowym i skórno-mięśniowym (Chwalińska-Sadowska 2013a);
- leczenie zmian skórnych w przebiegu mieszanej choroby tkanki łącznej i zespołów nakładania (Chwalińska-Sadowska 2013b);
- II linia leczenia rozlanego zapalenia powięzi z eozynofilią w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, po niepowodzeniu monoterapii glikokortykosteroidami (Sierakowski 2013);
- leczenie pierwotnego zespołu Sjogrena (Zimmermann-Górska 2013);
- leczenie młodzieńczego toczenia rumieniowatego układowego w przypadku dominujących zmian skórnych w skojarzeniu z enkortonem (Romicka 2009a);
- leczenie łagodnych postaci twardziny ograniczonej u dzieci (Romicka 2009b);
- leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (Rutkowska-Sak 2009).

W wyniku przeglądu literatury odnaleziono jedno pilotażowe badanie komparatywne z historyczną grupą kontrolną (Mucenic 2005), dotyczące skuteczności chlorochiny w podtrzymywaniu remisji choroby u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby. Do grupy interwencji włączono 14 pacjentów, którzy po uzyskaniu remisji choroby zamiast dotychczasowego leczenia otrzymywali terapię chlorochiną w dawce 250 mg/dzień. Chlorochina podawana była przez 12 miesięcy lub do wystąpienia nawrotu choroby. Historyczną grupę kontrolną stanowiło 18 pacjentów, którzy nie otrzymywali żadnego leczenia w fazie emisji

choroby. 4 pacjentów uczestniczyło w obu etapach badania. Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby było 6,49 (1,38–30,30) razy większe w grupie kontrolnej niż w grupie stosującej chlorochinę.

Pełna analiza oceny skuteczności chlorochiny w każdym z opisanych wyżej problemów zdrowotnych o charakterze autoimmunizacyjnym powinna obejmować oddzielne przeglądy systematyczne literatury dla poszczególnych wskazań, których wykonanie nie jest możliwe w przewidzianym ustawowo czasie na wykonanie niniejszego zlecenia.

5.2.3. Metformina w zespołach insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy

Metformina ma trzy mechanizmy działania:

- zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie,
- opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu. Zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT). Niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów (ChPL Metformax).

Wśród następstw klinicznych insulinooporności najistotniejsze znaczenie mają:

- zespół metaboliczny;
- cukrzyca typu 1;
- cukrzyca typu 2;
- choroby układu sercowo-naczyniowego;
- niealkoholowe stłuszczenie wątroby;
- obturacyjny bezdech senny;
- zespół policystycznych jajników (Wesołowski 2011).

Ponadto insulinooporność może występować:

- u otyłych pacjentów (otyłość, jako przyczyna insulinooporności),
- u dziewczynek z niską masą urodzeniową i przyspieszonym dojrzewaniem,
- w niektórych zespołach genetycznych, np. w zespole Alströma,
- w zaburzeniach neurologicznych, w których jako leczenie stosuje się leki psychotropowe (Otto-Buczkowska 2013),
- w przebiegu chorób wirusowych, tj. HIV, HCV,
- w przebiegu nowotworu piersi.

W ramach przeglądu dostępnej literatury odnaleziono 31 publikacji (przeglądy systematyczne literatury i badania randomizowane z grupą kontrolną) dotyczących zastosowania metforminy w opisanych wyżej schorzeniach, w których współwystępowała insulinooporność (szczegółowe zestawienie w tabeli poniżej) oraz jeden przegląd systematycznych dotyczący leczenia insulinooporności u dzieci (Quinn 2010).

Tabela 9. Charakterystyka badań dotyczących insulinooporności w różnych schorzeniach współistniejących.

| Wskazanie | Badanie |
|--|---|
| zespół metaboliczny | Ladeiras-Lopes 2014, Mogul 2014, Mahajan 2010, Bulcao 2007 |
| choroby układu sercowo-naczyniowego | Mohan 2015 |
| niealkoholowe stłuszczenie wątroby | Younossi 2014, Razavizade 2013, Hajiaghamohammadi 2012, Kazemi 2012 |
| zespół policystycznych jajników | Patrz rozdział dot., stosowania metforminy w zespole policystycznych jajników |
| otyłość | Worsley 2014, Evia-Viscarra 2012, Li 2011, Wiegand 2010, Atabek 2008 |
| u dziewczynek z niską masą urodzeniową i przyspieszonym dojrzewaniem | Diaz 2014, Ong 2007, Ibanez 2006 |
| zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne | Chen 2014, |

| Wskazanie | Badanie |
|--------------------------------|---|
| choroby wirusowe, tj. HIV, HCV | Fitch 2012, Romero-Gomez 2009, Silic 2007 |
| nowotwór piersi | DeCensi 2014, Kalinsky 2014, Cazzaniga 2013, Bonanni 2012 |
| inne | Ortega 2014, Gomez-Diaz 2012, Rey-Valzacchi 2012, Seftel 2012, Love-Osborne 2008, Barskova 2007 |

Pełna analiza oceny skuteczności metforminy we wszystkich opisanych wyżej problemach zdrowotnych współwystępujących z insulinoopornością, będących jej skutkiem lub przyczyną, powinna obejmować oddzielne przeglądy systematyczne literatury, których wykonanie nie jest możliwe w przewidzianym ustawowo czasie na wykonanie niniejszego zlecenia.

W związku z krótkim czasem na wykonanie niniejszego opracowania, zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu wyników przeglądu Quinn 2010, który obejmuje populację pacjentów z insulinoopornością niezależnie od schorzeń koegzystujących. Pozostałe publikacje, dotyczące subpopulacji populacji wnioskowanej, dołączono do piśmiennictwa niniejszego opracowania w postaci pełnych tekstów, do ew. wykorzystania w przypadku odrębnego zlecenia zapewniającego czas na szczegółowe opracowanie.

Tabela 10. Włączone przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną metforminy w leczeniu zespołów insulinooporności.

| Badanie, metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|---|--|
| <p>Quinn 2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne. Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Cel: skuteczność leczenia zespołów insulinooporności u dzieci</p> <p>Synteza wyników: przedstawiono jakościową i ilościową syntezę wyników.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do października 2008</p> | <p>Populacja: dzieci do 18 roku życia ze stwierdzoną klinicznie insulinoopornością w przebiegu innym niż w przebiegu cukrzycy</p> <p>Interwencja/ komparator: metformina, zmiana stylu życia (dieta, ćwiczenia fizyczne), placebo</p> <p>Punkty końcowe: pierwszorzędowe: BMI (kg/m²) oraz wskaźnik wrażliwości na insulinę, np. poziom insuliny na czczo; insulinooporność na podstawie wskaźnika HOMA-IR</p> <p>drugorzędowe: bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: Do przeglądu włączono badania randomizowane oraz obserwacyjne.</p> | <p>Włączone badania: 4 badania RCT</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Metformina z/bez zmiany stylu życia po 6 miesiącach stosowania wpłynęła na obniżenie dopasowanego średniego poziomu insuliny na czczo o 9,6μU mL⁻¹ (95% CI: 6,3–10,0; I²=76%) oraz wyniku wskaźnika HOMA-IR o 2,7 (95%CI: 1,7–3,6; I²=74%), były to wyniki istotne statystycznie. Większe obniżenie insulinooporności uzyskano w przypadku chorych stosujących metforminę w połączeniu ze zmianą stylu życia.</p> <p>Metformina z/bez zmiany stylu życia po 6 miesiącach stosowania wpłynęła na obniżenie dopasowanego średniego wskaźnika BMI o 1,7 kg/m² (95% CI: 1,1–2,3 kg/m²; I² = 75%), wynik uzyskał istotność statystyczną.</p> <p>19% (2–29%) pacjentów doświadczyło łagodnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego, takich jak: nudności, biegunka, dyskomfort w okolicy brzusznej.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Metformina w połączeniu ze zmianą stylu życia (dieta, aktywność fizyczna) pozytywnie wpływa na obniżenie insulinooporności (HOMA-IR), obniżenie poziomu insuliny na czczo oraz redukcję wskaźnika BMI u pacjentów ze stwierdzoną klinicznie insulinoopornością.</p> |

5.2.4. Metformina w zespole policystycznych jajników

Metformina w zespole policystycznych jajników stosowana jest w celu stymulacji owulacji oraz u kobiet w ciąży z zespołem policystycznych jajników, u których wystąpiła cukrzyca ciężarnych. Do przeglądu literatury włączono 3 przeglądy systematyczne literatury. Przegląd Sun 2013 dotyczył stymulacji owulacji. Przegląd Tso 2014 dotyczył zastosowania metforminy u kobiet z zespołem policystycznych jajników poddawanych zabiegom zapłodnienia in-vitro (IVF) lub docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika (ICSI). Przegląd Zhuo 2014 dotyczył zastosowania metforminy u kobiet ciężarnych z zespołem policystycznych jajników, u których wystąpiła cukrzyca ciężarnych.

Tabela 11. Włączone przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników.

| Badanie, metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|---|--|
| Stymulacja owulacji u kobiet z PCOS | | |
| <p>Sun 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p>Cel: wpływ metforminy na owulację i płodność kobiet z PCOS</p> | <p>Populacja: kobiety z PCOS, u których występuje oligoowulacja lub brak owulacji</p> <p>Interwencja/ komparator: metforminy (MET) +/- klomifen (CC)</p> <p>Punkty końcowe: pierwszorzędowe: odsetek</p> | <p>Włączone badania: 18 badań randomizowanych</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p><u>MET+CC vs CC:</u> Współczynnik k cykli owulacyjnych był wyższy w grupie MET + CC, OR: 1.27, 95 % CI: (1.03–1.56). Odsetek uzyskanych ciąż nie wykazał istotności statystycznej OR: 1.19, 95 % CI (0.99–1.42), podobnie jak odsetek żywych urodzeń OR: 0.99, 95 % CI (0.84–1.17)</p> <p><u>MET + CC vs MET:</u> Współczynnik cykli owulacyjnych był w wyższy w grupie MET + CC, OR: 2.10, 95 % CI (1.89–2.34). Odsetek uzyskanych</p> |

| Badanie, metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|--|---|
| <p>Synteza wyników: przedstawiono jakościową i ilościową syntezę wyników.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca 2012 roku</p> | <p>cykliów owulacyjnych, ciąży, żywych urodzeń</p> <p>drugorzędowe: bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: Do przeglądu włączono badania randomizowane.</p> | <p>ciąż był wyższy w grupie MET + CC, OR: 2.08, 95 % CI (1.55–2.80). Odsetek żywych urodzeń nie uzyskał istotności statystycznej OR: 1.50, 95 % CI (0.75–3.00).</p> <p>MET vs CC: Współczynnik cykliów owulacyjnych był istotnie statystycznie korzystniejszy w przypadku pacjentek przyjmujących CC; OR dla porównania MET vs CC wyniosło OR:0.65, 95 % CI (0.43–0.995). Nie uzyskano istotności statystycznej wyników dotyczących odsetka potwierdzonych ciąży OR: 0.86, 95 % CI (0.42–1.74) oraz żywych urodzeń OR: 0.89, 95 % CI (0.71–1.13)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: terapia złożona z użyciem metforminy i kłomifenu przynosi lepsze rezultaty w leczeniu oligoowulacji oraz braku owulacji u kobiet z PCOS w porównaniu z monoterapią tymi lekami.</p> |
| Kobiety z PCOS poddawane zabiegom zapłodnienia in-vitro (IVF) lub docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika (ICSI) | | |
| <p>Tso 2014</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> niezależne</p> <p>Cel: skuteczność metforminy stosowanej u kobiet z PCOS poddawanych zabiegom zapłodnienia in-vitro lub docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika</p> <p>Synteza wyników: przedstawiono jakościową i ilościową syntezę wyników.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 15 października 2014</p> | <p>Populacja: kobiety z PCOS poddawane zabiegom zapłodnienia in-vitro (IVF) lub docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika (ICSI)</p> <p>Interwencja/ komparator: metformina vs placebo</p> <p>Metformina vs placebo lub brak leczenia</p> <p>Punkty końcowe: pierwszorzędowe: odsetek żywych urodzeń, odsetek ciąży potwierdzonych klinicznie, epizody hiperstymulacji jajników</p> <p>drugorzędowe: poziom metabolitów, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: Do przeglądu włączono badania randomizowane</p> | <p>Włączone badania: 9 badań randomizowanych</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Nie uzyskano jednoznacznych wyników w zakresie porównania metforminy z placebo w odniesieniu do żywych urodzeń (OR 1.39, 95% CI 0.81–2.40, $I^2 = 52%$, niska jakość wyników).</p> <p>Dla porównania metformina vs placebo lub brak leczenia współczynnik OR w odniesieniu do liczby uzyskanych ciąży potwierdzonych klinicznie wyniósł OR 1.52; (95% CI 1.07–2.15; $I^2 = 18%$, umiarkowana jakość wyników).</p> <p>Ryzyko wystąpienia hiperstymulacji jajników było niższe w grupie metforminy (OR 0.29; 95% CI 0.18–0.49, $I^2 = 11%$, umiarkowana jakość wyników).</p> <p>Zdarzenia niepożądane były częstsze w grupie metforminy (OR 4.49, 95% CI 1.88–10.72, $I^2 = 57%$, niska jakość wyników)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Zastosowanie metforminy przed lub w trakcie zabiegów zapłodnienia in-vitro (IVF) lub docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika (ICSI) zwiększało współczynnik żywych urodzeń u kobiet z zespołem policystycznych jajników.</p> |
| Ciężarne kobiety z PCOS, u których wystąpiła cukrzyca ciążowych | | |
| <p>Zhuo 2014</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p>Cel: skuteczność metforminy u ciężarnych kobiet z PCOS, u których wystąpiła cukrzyca ciążowych</p> <p>Synteza wyników: przedstawiono jakościową i ilościową syntezę wyników.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do końca grudnia 2013</p> | <p>Populacja: ciężarne kobiety z PCOS, u których wystąpiła cukrzyca ciążowych</p> <p>Interwencja/ komparator: metformina vs placebo</p> <p>Punkty końcowe: pierwszorzędowe: cukrzyca ciążowych,</p> <p>Metodyka: Do przeglądu włączono badania randomizowane oraz obserwacyjne z grupą kontrolną.</p> | <p>Włączone badania: 13 badań, w tym 5 randomizowanych</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Metaanaliza wyników badań randomizowanych wykazała brak różnic istotnych statystycznie w występowaniu cukrzycy ciążowych u ciężarnych kobiet z PCOS pomiędzy grupą metforminy a placebo (OR = 1.07, 95% CI 0.60–1.92). Metaanaliza wyników badań obserwacyjnych wskazała na istotne statystycznie różnice (OR = 0.19, 95%CI 0.13–0.27)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Metformina nie wpływa istotnie statystycznie na częstość występowania cukrzycy ciążowych u ciężarnych kobiet z PCOS.</p> |

5.2.5. Wenlafaksyna w bólowej polineuropatii cukrzycowej

Do przeglądu badań oceniających skuteczność wenlafaksyny włączono 2 przeglądy systematyczne (Griebeler 2014, Snedecor 2013) uwzględniające zastosowanie wenlafaksyny w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej oraz jeden przegląd dotyczący leczenia bólu neuropatycznego (Saarto 2007). Opis i wyniki przeglądów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Włączone przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną wenlafaksyny w leczeniu polineuropatii cukrzycowej.

| Badanie, metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|---|---|
| <p>Griebeler 2014</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Mayo Foundation for</p> | <p>Populacja: Do przeglądu włączono badania obejmujące populację pacjentów z bólową neuropatią</p> | <p>Włączone badania: 65 badań RCT oceniających 27 interwencji, których łączna populacja wynosiła 12 632 pacjentów. W ocenie skuteczności SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna) uwzględniono 8</p> |

| Badanie, metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|--|--|
| <p>Medical Education and Research and Clinical and Translational Science Awards of Health</p> <p>Cel: przegląd interwencji stosowanych w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej</p> <p>Synteza wyników: metaanaliza sieciowa, porównanie bezpośrednie</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: wyszukiwanie wykonano dla okresu styczeń 2007 – kwiecień 2014</p> | <p>cukrzycową Interwencja/ komparator: inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna, paroksetyna, duloksetyna), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, dezypramina, imipramina), leki przeciwdrgawkowe (pregabalina, gabapentyna, karbamazepina), leki opioidowe, dekstramorfina, meksyletyna, lakozamid, kapsaicyna stosowana miejscowo, inhibitory reduktazy aldozy</p> <p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - krótkookresowa kontrola bólu (kontrola bólu w ciągu 3 miesięcznego okresu obserwacji); - długookresowa kontrola bólu; - bezpieczeństwo. <p>Metodyka: Do przeglądu włączono badania randomizowane.</p> | <p>badan (6: SNRI vs placebo, 2: SNRI vs leki przeciwdrgawkowe), w tym do oceny wenlafaksyny 4 badania (Jia 2006, Simpson 2001, Rowbotham 2004, Kadiroglu 2008).</p> <p>Kluczowe wyniki**: Metaanaliza wyników badań dotyczących stosowania SNRI wykazała i.s. wyższą skuteczność w redukcji bólu w porównaniu do leków przeciwdrgawkowych (SMD* = -0,34, [95% CI: -0,63; -0,05]) oraz do placebo (SMD = -2,1 [95% CI: -3,41; -0,79]).</p> <p>Wyniki metaanalizy dla wenlafaksyny wskazują istotną statystycznie przewagę VEN względem placebo w ocenie kontroli bólu dla 3-miesięcznego okresu obserwacji (SMD = -1,53 [CI, -2,41; -0,65]). Dodatkowo odnotowano i.s. przewagę wenlafaksyny (SMD = -0,99 [CI: -1,96; -0,02]) oraz duloksetyny (SMD = -0,79, [95% CI: -1,38; -0,2]) nad pregabalina.</p> <p>Senność i zawroty głowy były najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie TCA, SNRI oraz leków przeciwdrgawkowych.</p> <p>Najczęściej występujące działania niepożądane w grupie SNRI to: nudności (10%–32%), senność (8%–28%), zawroty głowy (6%–25%), zaparcia (7%–19%), niestrawność (9%–18%)</p> |
| <p>Snedecor 2013</p> <p>Źródła finansowania: Pfizer Inc.</p> <p>Cel: przegląd interwencji stosowanych w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej</p> <p>Synteza wyników: synteza ilościowa wyników, przeprowadzono metaanalizę.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: publikacje opublikowane do czerwca 2011 r.</p> | <p>Populacja: Do przeglądu włączono badania obejmujące populację pacjentów z bólową neuropatią cukrzycową</p> <p>Interwencja/ komparator: Walproinian sodu, wenlafaksyna, oksykodon, okskarbazepina, tapentadol, gabapentyna, tramadol, lidokaina (plaster), pregabalina (≥300mg, ≤150) mg, duloksetyna, zonisamid, lamotrygina, lakozamid, pentoksyfilina, amitryptylina, Sativex, topiramata, kapsaicyna (miejscowo)</p> <p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - natężenie bólu oceniane w skalach NRS i VAS; - 30% lub 50% redukcja bólu; - bezpieczeństwo; - jakość życia. <p>Metodyka: włączano badania randomizowane. Badania oceniano w skali Jadad.</p> | <p>Włączone badania: 58 badań RCT oceniających 29 interwencji, których łączna populacja wynosiła 11 883 pacjentów. Do oceny wenlafaksyny włączono 2 badania oceniające skuteczność VEN względem placebo (Rowbotham 2004, Kadiroglu 2008).</p> <p>Kluczowe wyniki: Średnie wyniki oceny natężenia bólu na podstawie 11-stopniowej numerycznej skali oceny bólu (NRS) wahały się od -3,29 (95% CI: [4,21, 2,36]) dla walproinianu sodu do 0,61 (95% CI: [-0,47; 1,68]) dla leku Sativex. Średnie wyniki oceny natężenia bólu w skali VAS wahały się od -21,88 (95% CI: [-27,06; -16,68]) dla pregabaliny ≥300mg do -3,09 (95% CI: [-3,99; -2,18]) dla topiramatu.</p> <p>Wyniki dla wenlafaksyny vs placebo***:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i.s. przewaga w ocenie średniej redukcji bólu w skali NRS: -2,20 [95% CI: -2,95; -1,45]; - i.s. przewaga w ocenie średniej redukcji bólu w skali VAS: -9,43 [95% CI: -11,7, -7,2]; - redukcja natężenia bólu, o co najmniej 30%: RR=2,3 [95% CI: 2,25; 0,97] (brak i.s.) - znamiennej redukcji natężenia bólu, o co najmniej 50%: RR=1,54 [95% CI 2,07, 1,01]. <p>Ryzyko względne przerwania leczenia w grupie wenlafaksyny względem grupy placebo wyniosło 1,45 [95% CI: 0,79; 2,25]. Nie uzyskano istotności statystycznej.</p> |
| <p>Saarto 2007 (przegląd grupy Cochrane Collaboration)</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu neuropatycznego</p> <p>Synteza wyników: synteza ilościowa wyników, przeprowadzono metaanalizę.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: publikacje opublikowane do października 2005 r.</p> | <p>Populacja: Do przeglądu włączono badania obejmujące populację pacjentów z bólem neuropatycznym (w tym bólową neuropatią cukrzycową)</p> <p>Interwencja/ komparator: Leki przeciwdepresyjne: TCA, inhibitory monoaminooksydazy, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, inhibitory monoaminooksydazy, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny odwracalne inhibitory monoaminooksydazy i inne preparaty o działaniu przeciwdepresyjnym</p> <p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - natężenie bólu oceniane w jakiegokolwiek w skali - parametry snu - bezpieczeństwo - jakość życia - wskaźnik depresji <p>Metodyka: włączano badania randomizowane. Badania oceniano w skali Jadad.</p> | <p>Włączone badania: ogółem do przeglądu włączono 61 badań RCT. Wenlafaksynę w leczeniu bólu neuropatycznego oceniano w 6 badaniach (Reuben 2004; Forssell 2004; Tasmuth 2002; Simpson 2001; Sindrup 2003, Yucel 2004). Do oceny wenlafaksyny włączono 3 badania oceniające skuteczność VEN względem placebo.</p> <p>Kluczowe wyniki: Na podstawie wyników 3 badań (Yucel 2004, Sindrup 2003, Reuben 2004) dla wenlafaksyny vs. placebo wykazano i.s. przewagę wenlafaksyny w ocenie redukcji bólu neuropatycznego (RR=2,2 [95%CI: 1,5; 3,1]). Wartość NNT wyniosła 3,1 (95% CI: 2,2; 5,1) i była porównywalna z lekami z grupy TCA. Wartość NNH dla oceny poważnych działań niepożądanych (def. działania prowadzące do wyłączenia z badania) oszacowano na poziomie 16,2 [95% CI: 8; 436]. Dla pozostałych AE dla wenlafaksyny NNH oszacowano na poziomie 9,6 [95% CI: 3,5; 13].</p> |

*standaryzowana średnia różnic

** przedstawiono wyniki dla grupy SNRI (wenlafaksyna i duleksetyna) oraz wenlafaksyny dostępne w publikacji Griebeler 2014

***ze względu na brak precyzyjnych danych dla wenlafaksyny w publikacji Snedecor 2013, zakres 95% przedziałów ufności wyników dla wenlafaksyny odczytano na podstawie wykresów, przy zastosowaniu programu Plot Digitizer. W związku z tym, pomiar może być obciążony błędem.

Ponadto, odnaleziono 1 badania RCT nieuwzględnione w powyższych przeglądach, opublikowane po dacie odcięcia wyszukiwania.

Razazian 2014

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne przeprowadzone w grupach równoległych w okresie 12.2012–12.2013. 257 pacjentów losowo włączono do trzech grup, w których stosowano terapię wenlafaksyną (n=86), pregabalina (n=86) oraz karbamazepiną (n=85) przez okres 4 tygodni. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena bólu w skali VAS (średnia).

Wyniki

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w wyjściowej charakterystyce populacji między grupami karbamazepiny i wenlafaksyny. Wyniki populacji wyjściowej dla oceny bólu w skali VAS w grupie pregabaliny (82,3) były i.s. wyższe niż w grupach karbamazepiny (74,5) i wenlafaksyny (74,5).

Po zastosowaniu ocenianych interwencji, we wszystkich badanych grupach odnotowano i.s. (p=0,0001) redukcję bólu względem wartości początkowych. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Średni wynik w skali VAS w poszczególnych dniach obserwacji.

| | Początek badania – wartość wyjściowa | 2 dzień | 7 dzień | 14 dzień | 35 dzień | Wartość p* |
|---------------|--------------------------------------|---------|---------|----------|-------------|------------|
| Karbamazepina | 74,5 | 69,4 | 63,4 | 40,2 | 39,6 | 0,0001 |
| Pregabalina | 82,3 | 80,2 | 69,7 | 35,6 | 33,4 | 0,0001 |
| Wenlafaksyna | 74,5 | 70,2 | 65,5 | 48,0 | 46,6 | 0,0001 |

*test ANOVA

Nie odnotowano znamiennych różnic w porównaniu wenlafaksyny i karbamazepiny. Wykazano i.s. przewagę pregabaliny w redukcji natężenia bólu (skala VAS) oraz odpowiedzi na leczenie (≥50% redukcja średniej oceny bólu) względem karbamazepiny i wenlafaksyny (p=0,004).

Działania niepożądane raportowano u 11 (12,9%) pacjentów w grupie karbamazepiny, u 55 (63,9%) w grupie wenlafaksyny oraz 63 (73,2%) w grupie pregabaliny. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie wenlafaksyny były: zawroty głowy, senność i nudności. Z grup wenlafaksyny, pregabaliny i karbamazepiny badania wykluczono odpowiednio 17, 9 i 7 pacjentów, głównie w wyniku występowania działań niepożądanych.

5.3. Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe

5.3.1. Chlorochina

Odnaleziono publikację oceniającą bezpieczeństwo stosowania chlorochiny w niskich dawkach u pacjentów z porfirią skórna późną w odniesieniu do uszkodzenia wątroby. Badanie prowadzone było przez 20 lat i w tym czasie wzięło w nim udział 89 pacjentów, u których oznaczono uszkodzenie wątroby przed rozpoczęciem terapii chlorochiną i rok później. Stan wątroby poprawił się u 45 pacjentów, u 9 się nie zmienił, a u 1 pacjenta uległ pogorszeniu. Autorzy publikacji zaznaczyli jednak, iż ostatni pacjent wykazywał oznaki uzależnienia od alkoholu (Wollina 2009).

W ChPL chlorochiny wymienia się następujące działania niepożądane bez uwzględnienia częstości ich występowania oraz stopnia nasilenia:

- zaburzenia serca: spadki ciśnienia, zmiany w elektrokardiogramie pod postacią poszerzenia zespołu QRS i zmian załamka T, kardiomiopatia;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, hamowanie czynności szpiku kostnego, hemoliza u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy gluko-6-fosforanowej;

- zaburzenia układu nerwowego: drgawki, napady padaczkowe, psychozy, lęk, bóle głowy, pobudzenie psychoruchowe, myśli samobójcze, przypadki manii;
- zaburzenia oka: dotyczące ciała rzęskowego (zaburzenia akomodacji, nieostre widzenie-objawy zależne od dawki, przemijają po zakończeniu leczenia), dotyczące rogówki (obrzęk, punkcikowe lub liniowe zmętnienia, zmniejszenie wrażliwości na bodźce, złogi w rogówce, nieostre widzenie, halo wokół źródeł światła, fotofobia), dotyczące siatkówki (obrzęk, atrofia, zaburzenia pigmentacji plamki żółtej i pozostałych części siatkówki, zmiany w tętniczkach, retinopatia), zaburzenia pola widzenia, częściowa lub całkowita utrata wzroku, podwójne widzenie;
- zaburzenia ucha i błędnika: głuchota (typu nerwowego), niedosłuch u pacjentów z uprzednio istniejącymi uszkodzeniami narządu słuchu, szumy uszne;
- zaburzenia żołądka i jelit: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, kolki;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: siwienie, łysienie, świąd, pokrzywka, wysypka, przebarwienia skóry, błon śluzowych, paznokci, skórne reakcje alergiczne, zmiany typu liszaja płaskiego, rzut łuszczycy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, zaburzenia w testach czynnościowych wątroby;
- zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość na światło, reakcje alergiczne i anafilaktyczne, w tym pokrzywka lub swędząca wysypka, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu.

5.3.2. Metformina

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane (ChPL Metformax).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

- Bardzo rzadko: zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 i zmniejszenie jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego leczenia chlorowodorkiem metforminy. Jeśli u chorego stwierdza się niedokrwistość megaloblastyczną, należy wziąć pod uwagę taką etiologię.
- Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa.

Zaburzenia układu nerwowego:

- Często: zaburzenia smaku

Zaburzenia żołądka i jelit:

- Bardzo często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- Pojedyncze doniesienia: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby lub zapalenie wątroby ustępujące po odstawieniu chlorowodoru metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- Bardzo rzadko: reakcje skórne takie jak rumień, świąd skóry, pokrzywka.

5.3.3. Wenlafaksyna

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (>1/10) podczas badań klinicznych należały (ChPL Oriven) nudności, suchość w ustach, ból głowy, pocenie się (w tym poty nocne).

Przerwanie leczenia (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do 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, drgawki, ból głowy i objawy

grypopodobne. Zazwyczaj objawy te mają łagodny do umiarkowanego przebieg i ustępują samoistnie, jednakże u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. Dlatego zaleca się stopniowe przerywanie leczenia przez stopniowe zmniejszania dawki.

Profil działań niepożądanych wenlafaksyny (w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych) obserwowany u dzieci i młodzieży (w wieku 6 do 17 lat) był ogólnie podobny do profilu występującego u osób dorosłych. Podobnie jak u dorosłych obserwowano zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia krwi i zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy. W badaniach klinicznych u dzieci obserwowano częstsze zgłoszenia występowania wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych, zachowań samobójczych, takich jak myśli samobójcze i samookaleczanie się. U dzieci w szczególności obserwowano następujące działania niepożądane: ból brzucha, pobudzenie, niestrawność, wybroczyny, krwawienie z nosa, bóle mięśni.

6. Podsumowanie

Przedmiot wniosku

Zlecenie skierowane na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) przekazane do Agencji dnia 26.02.2015 r. pismem z dnia 26.02.2015 r., znak PLA.4600.95.2015.1.ISU dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną: chlorochina, metformina, wenlafaksyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych – tj. wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w oparciu o ponowną, pogłębioną analizę wskazań pozarejestacyjnych dotychczas objętych refundacją.

Problem zdrowotny

Porfirie skórną późną (PCT) jest choroba metaboliczną spowodowaną niedoborem dekarboksylazy uroporfirynogenu III. PCT może być wynikiem zaburzeń dziedziczonych autosomalnie dominująco lub nabytych, wynikających z niedoboru dekarboksylazy uroporfirynogenu, co prowadzi do gromadzenia się uroporfiryny i porfiry 7-karboksylowej. W hepatocytach gromadzi się w nadmiarze żelazo.

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji. W wielu przypadkach prowadzą one do trwałego inwalidztwa, a nawet zgonu. Nieodłącznym elementem tej grupy schorzeń jest obecność antygenów będących integralnymi komponentami komórek własnych i produkowanych w celu eliminacji autoprzeciwciał. Choroba autoimmunizacyjna stanowi specyficzny, nieprawidłowy rodzaj odpowiedzi immunologicznej organizmu, skierowanej przeciwko antygenom własnego organizmu.

Insulinoopornością określa się zaburzenie homeostazy glukozy, polegające na zmniejszeniu wrażliwości tkanek docelowych na insulinę, pomimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia w surowicy krwi. Rozróżnia się trzy rodzaje zaburzeń prowadzących do oporności na działanie insuliny – insulinooporność przedreceptorową, receptorową i preceptorową. Klasycznym przykładem oporności przedreceptorowej jest tzw. zespół mutowanej insuliny, w którym wykazano genetycznie uwarunkowaną nieprawidłową budowę cząsteczki insuliny. W tym zespole stwierdza się prawidłową reakcję na insulinę egzogenną, natomiast występuje insulinooporność w stosunku do endogennej, zmienionej cząsteczki insuliny. Insulinooporność może również rozwinąć się w następstwie zaburzeń czynności lub struktury receptora insulinowego.

Zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome – PCOS) to częste zaburzenie, występujące u 5–10% kobiet w wieku prokreacyjnym i stanowiące w krajach rozwiniętych najczęstszą przyczynę niepłodności z powodu braku jajczkowania. PCOS rozpoznaje się klinicznie, jeśli są spełnione przynajmniej 2 z następujących kryteriów: utrzymujące się rzadkie jajczkowanie lub jego brak; kliniczne lub biochemiczne cechy hiperandrogenizmu; wielotorbielowatość jajników w badaniu ultrasonograficznym. Rozpoznanie PCOS jest możliwe dopiero po wykluczeniu hiperprolaktynemii, zaburzeń czynności tarczycy oraz przerostu nadnerczy.

Polineuropatia cukrzycowa jest jednym z najczęściej występujących późnych powikłań cukrzycy. Zazwyczaj przyjmuje postać polineuropatii czuciowo-ruchowej, będącej przyczyną dolegliwości bólowych zlokalizowanych w dystalnych częściach kończyn. Pacjenci zgłaszają najczęściej: symetryczne dolegliwości bólowe samoistne i napadowe, pieczenie, mrowienie – początkowo w okolicy stóp, następnie obejmujące także dłonie (w postaci „skarpetek i rękawiczek”), nasilające się bądź pojawiające się w nocy i pod wpływem stresu. Zespół objawów uzupełniają: allodynia, hiperalgezia, osłabienie siły mięśniowej oraz osłabienie lub zniesienie czucia wibracji, dotyku, bólu i temperatury.

Oceniane technologie medyczne

Chlorochina. Mechanizm działania chlorochiny polega na tworzeniu z porfirynami rozpuszczalnych w wodzie kompleksów, które usuwane są następnie z hepatocytów na drodze egzocytozy, co w efekcie końcowym wiąże się ze zmniejszeniem ilości żelaza w organizmie.

Metformina. chlorowodorek metforminy jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii. Metformina ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego: zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenuolizy; w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę, wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie; opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.

Wenlafaksyna. Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi polega na wzmocnieniu aktywności neuroprzebieżników w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Badania niekliniczne pokazały, że wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna (ODV) są inhibitorami zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest również słabym inhibitorem zwrotnego wychwyty dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają odpowiedź β -adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i wielokrotnym. Wenlafaksyna i ODV wykazują bardzo podobne działanie w odniesieniu do ich całkowitego wpływu na wychwyt zwrotny neuroprzebieżników i wiązanie się z receptorami. Wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, cholinergicznym, H1-histaminowym i α 1-adrenergicznym w mózgu szczura *in vitro*. Aktywność farmakologiczna tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie antycholinergiczne, uspokajające oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Alternatywne technologie medyczne

Głównym komparatorem dla chlorochiny w porfirii skórnej późnej są upusty krwi (flebotomia); nie mogą one być jednak stosowane u wszystkich pacjentów (anemia, zaburzenia układu krwionośnego).

Głównymi komparatorami dla chlorochiny w chorobach autoimmunizacyjnych są glikokortykosteroidy: prednizon i prednizolon, którą są zazwyczaj podstawową metodą leczenia chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Głównym komparatorem dla metforminy w zespole insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy jest pioglitazon w monoterapii (jeśli metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana); w terapii dwulekowej: z metforminą, a w razie przeciwwskazań do jej stosowania – z pochodną sulfonilomocznika.

Metformina stosowana jest w PCOS w leczeniu niepłodności jako terapia adjuwantowa wraz z cytrynianem kłomifenu, komparatorem dla niej jest więc brak leczenia adjuwantowego (placebo). W leczeniu insulinooporności w przebiegu PCOS komparatorem dla metforminy podobnie jak w przypadku zespołów insulinooporności jest pioglitazon.

Na podstawie rekomendacji oraz wytycznych leczenia bólowej polineuropatii cukrzycowej, alternatywne technologie dla wenlafaksyny w leczeniu bólu stanowią: inne leki z grupy inhibitorów selektywnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny – duloksetyna; leki przeciwdepresyjne z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych – amitryptylina, imipramina; leki przeciwdrgawkowe – gabapentyna i pregabalina, karbamazepina.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Chlorochina w porfirii skórnej późnej. Do przeglądu analizy klinicznej włączono badanie komparatywne porównujące skuteczność flebotomii z chlorochiną stosowaną w niskich dawkach (Malina 1980). Do badania włączono 88 pacjentów – 79 mężczyzn (29–78 lat, średnia 59,5) oraz 12 kobiet (32–74 lata, średnia 59,8). U 48 pacjentów (42 mężczyzn i 6 kobiet) stosowano flebotomię, a u pozostałych 40 pacjentów (34 mężczyzn i 6 kobiet) chlorochinę w niskich dawkach.

W obu grupach uzyskano remisję choroby. Maksymalna objętość upuszczonej krwi wyniosła 5,8 litra (400–500 ml krwi / na 1 upust) (średnio 3,7+/-0,1 litra); maksymalny okres stosowania chlorochiny do uzyskania remisji choroby wyniósł 11 miesięcy (średnia 6,5+/-1,8 miesiąca). Nasilenie choroby wystąpiło u 36 (74%) pacjentów z grupy flebotomii oraz u 24 (60%) pacjentów z grupy chlorochiny.

W grupie flebotomii nawrót choroby wystąpił u 4 (8,3%) pacjentów w pierwszym roku obserwacji oraz u kolejnych 9 pacjentów (20%) w drugim roku obserwacji. Najdłuższy uzyskany okres remisji choroby w tej grupie wyniósł 11,5 roku. W grupie chlorochiny nawrót choroby zaobserwowano u 9 pacjentów (22,5%) w pierwszym roku obserwacji oraz u kolejnych 8 pacjentów (28,5%) w drugim roku obserwacji. Najdłuższy uzyskany okres remisji choroby w tej grupie wyniósł 7,25 roku (Malina 1980).

Chlorochina w chorobach autoimmunizacyjnych. Zgodnie z danymi zawartymi w polskich podręcznikach medycyny chlorochina stosowana może być w następujących schorzeniach o podłożu autoimmunologicznym: leczenie zmian skórnych w zapaleniu wielomięśniowym i skórno-mięśniowym (Chwalińska-Sadowska 2013a); leczenie zmian skórnych w przebiegu mieszanej choroby tkanki łącznej i zespołów nakładania (Chwalińska-Sadowska 2013b); II linia leczenia rozlanego zapalenia powięzi z eozynofilią w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, po niepowodzeniu monoterapii glikokortykosteroidami (Sierakowski 2013); leczenie pierwotnego zespołu Sjogrena (Zimmermann-Górska 2013); leczenie młodzieńczego tocznia rumieniowatego układowego w przypadku dominujących zmian skórnych w skojarzeniu z enortonem (Romicka 2009a); leczenie łagodnych postaci twardziny ograniczonej u dzieci (Romicka 2009b); leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (Rutkowska-Sak 2009).

W wyniku przeglądu literatury odnaleziono jedno pilotażowe badanie komparatywne z historyczną grupą kontrolną (Mucenic 2005), dotyczące skuteczności chlorochiny w podtrzymywaniu remisji choroby u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby. Do grupy interwencji włączono 14 pacjentów, którzy po uzyskaniu remisji choroby zamiast dotychczasowego leczenia otrzymywali terapię chlorochiną w dawce 250 mg/dzień. Chlorochina podawana była przez 12 miesięcy lub do wystąpienia nawrotu choroby. Historyczną grupę kontrolną stanowiło 18 pacjentów, którzy nie otrzymywali żadnego leczenia w fazie emisji choroby. 4 pacjentów uczestniczyło w obu etapach badania. Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby było 6,49 (1,38–30,30) razy większe w grupie kontrolnej niż w grupie stosującej chlorochinę.

Pełna analiza oceny skuteczności chlorochiny w każdym z opisanych wyżej problemów zdrowotnych o charakterze autoimmunizacyjnym powinna obejmować oddzielne przeglądy systematyczne literatury dla poszczególnych wskazań, których wykonanie nie jest możliwe w przewidzianym ustawowo czasie na wykonanie niniejszego zlecenia.

Chlorochina – bezpieczeństwo. Chlorochina może powodować następujące działania niepożądane: zaburzenia serca, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia oka, zaburzenia ucha i błędnika, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia układu immunologicznego.

Metformina w zespołach insulinooporności. Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu. Zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT). Niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów (ChPL Metformax).

Wśród następstw klinicznych insulinooporności najistotniejsze znaczenie mają: zespół metaboliczny; cukrzyca typu 1; cukrzyca typu 2; choroby układu sercowo-naczyniowego; niealkoholowe stłuszczenie wątroby; obturacyjny bezdech senny; zespół policystycznych jajników (Wesołowski 2011).

Ponadto insulinooporność może występować: u otyłych pacjentów (otyłość, jako przyczyna insulinooporności), u dziewczynek z niską masą urodzeniową i przyspieszonym dojrzewaniem, w niektórych zespołach genetycznych, np. w zespole Alströma, w zaburzeniach neurologicznych, w których jako leczenie stosuje się leki psychotropowe (Otto-Buczkowska 2013), w przebiegu chorób wirusowych, tj. HIV, HCV, w przebiegu nowotworu piersi.

W ramach przeglądu dostępnej literatury odnaleziono 31 publikacji (przeglądy systematyczne literatury i badania randomizowane z grupą kontrolną) dotyczących zastosowania metforminy w opisanych wyżej schorzeniach, w których współwystępowała insulinooporność (szczegółowe zestawienie w tabeli poniżej) oraz jeden przegląd systematyczny dotyczący leczenia insulinooporności u dzieci (Quinn 2010). Pełna analiza oceny skuteczności metforminy we wszystkich opisanych wyżej problemach zdrowotnych współwystępujących z insulinoopornością, będących jej skutkiem lub przyczyną, powinna obejmować oddzielne przeglądy systematyczne literatury, których wykonanie nie jest możliwe w przewidzianym ustawowo czasie na wykonanie niniejszego zlecenia.

W związku z krótkim czasem na wykonanie niniejszego opracowania, zdecydowano o szczegółowym przedstawieniu wyników przeglądu Quinn 2010, który obejmuje populację pacjentów z insulinoopornością niezależnie od schorzeń koegzystujących. Pozostałe publikacje, dotyczące subpopulacji populacji wnioskowanej, dołączono do piśmiennictwa niniejszego opracowania w postaci pełnych tekstów.

Do przeglądu systematycznego Quinn 2010 włączono 4 badania randomizowane, które obejmowały populacje pacjentów do 18 roku życia, u których stwierdzono insulinooporność w przebiegu innym niż w przebiegu cukrzycy. Metformina z/bez zmiany stylu życia po 6 miesiącach stosowania wpłynęła na obniżenie dopasowanego średniego poziomu insuliny na czczo o 9,6µU mL⁻¹ (95% CI: 6,3–10,0; I²=76%) oraz wyniku wskaźnika HOMA-IR o 2,7 (95%CI: 1,7–3,6; I²=74%), były to wyniki istotne statystycznie. Większe obniżenie insulinooporności uzyskano w przypadku chorych stosujących metforminę w połączeniu ze zmianą stylu

życia. Metformina z/bez zmiany stylu życia po 6 miesiącach stosowania wpłynęła na obniżenie dopasowanego średniego wskaźnika BMI o 1,7 kg/m² (95% CI: 1,1–2,3 kg/m²; I² = 75%), wynik uzyskał istotność statystyczną. 19% (2–29%) pacjentów doświadczyło łagodnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego, takich jak: nudności, biegunka, dyskomfort w okolicy brzusznej.

Metformina w zespole policystycznych jajników. Metformina w zespole policystycznych jajników stosowana jest w celu stymulacji owulacji oraz u kobiet w ciąży z zespołem policystycznych jajników, u których wystąpiła cukrzyca ciężarnych. Do przeglądu literatury włączono 3 przeglądy systematyczne literatury.

Do przeglądu Sun 2013 włączono 18 badań randomizowanych, które obejmowały populację kobiet z PCOS, u których występuje oligoowulacja lub brak owulacji. W przeglądzie porównywano następujące schematy leczenia:

MET+CC vs CC: Współczynnik cykli owulacyjnych był wyższy w grupie MET + CC, OR: 1.27, 95 % CI: (1.03–1.56). Odsetek uzyskanych ciąż nie wykazał istotności statystycznej OR: 1.19, 95 % CI (0.99–1.42), podobnie jak odsetek żywych urodzeń OR: 0.99, 95 % CI (0.84–1.17).

MET + CC vs MET: Współczynnik cykli owulacyjnych był wyższy w grupie MET + CC, OR: 2.10, 95 % CI (1.89–2.34). Odsetek uzyskanych ciąż był wyższy w grupie MET + CC, OR: 2.08, 95 % CI (1.55–2.80). Odsetek żywych urodzeń nie uzyskał istotności statystycznej OR: 1.50, 95 % CI (0.75–3.00).

MET vs CC: Współczynnik cykli owulacyjnych był istotnie statystycznie korzystniejszy w przypadku pacjentek przyjmujących CC; OR dla porównania MET vs CC wyniosło OR:0.65, 95 % CI (0.43–0.995). Nie uzyskano istotności statycznej wyników dotyczących odsetka potwierdzonych ciąż OR: 0.86, 95 % CI (0.42–1.74) oraz żywych urodzeń OR: 0.89, 95 % CI (0.71–1.13).

Terapia złożona z użyciem metforminy i klomifenu przynosi lepsze rezultaty w leczeniu oligoowulacji oraz braku owulacji u kobiet z PCOS w porównaniu z monoterapią tymi lekami.

Do przeglądu Tso 2014 włączono 9 badań randomizowanych, które obejmowały populację kobiet z PCOS poddawanych zabiegom zapłodnienia in-vitro (IVF) lub docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika (ICSI).

Nie uzyskano jednoznacznych wyników w zakresie porównania metforminy z placebo w odniesieniu do żywych urodzeń (OR 1.39, 95% CI 0.81–2.40, I² = 52%, niska jakość wyników). Dla porównania metformina vs placebo lub brak leczenia współczynnik OR w odniesieniu do liczby uzyskanych ciąż potwierdzonych klinicznie wyniósł OR 1.52; (95% CI 1.07–2.15; I² = 18%, umiarkowana jakość wyników). Ryzyko wystąpienia hiperstymulacji jajników było niższe w grupie metforminy (OR 0.29; 95% CI 0.18–0.49, I² = 11%, umiarkowana jakość wyników). Zdarzenia niepożądane były częstsze w grupie metforminy (OR 4.49, 95% CI 1.88–10.72, I²=57%, niska jakość wyników).

Do przeglądu Zhuo 2014 włączono 13 badań, w tym 5 badań randomizowanych oraz 8 badań obserwacyjnych, które obejmowały populację ciężarnych kobiet z PCOS, u których wystąpiła cukrzyca ciężarnych.

Metaanaliza wyników badań randomizowanych wykazała brak różnic istotnych statystycznie w występowaniu cukrzycy ciężarnych u ciężarnych kobiet z PCOS pomiędzy grupą metforminy a placebo (OR = 1.07, 95% CI 0.60–1.92). Metaanaliza wyników badań obserwacyjnych wskazała na istotne statystycznie różnice (OR = 0.19, 95%CI 0.13–0.27).

Metformina – bezpieczeństwo. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem metforminy można zaliczyć: zaburzenia smaku, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

Wenlafaksyna w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej. Do przeglądu badań oceniających skuteczność wenlafaksyny włączono dwa przeglądy systematyczne (Griebeler 2014, Snedecor 2013) uwzględniające zastosowanie wenlafaksyny w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej oraz jeden przegląd dotyczący leczenia bólu neuropatycznego (Saarto 2007). Dodatkowo, do analizy włączono jedno badanie RCT, nieuwzględnione w powyższych przeglądach: Razazian 2014.

Do przeglądu Griebeler 2014 włączono 65 badań RCT (oceniających 27 interwencji) obejmujących populację 12 632 pacjentów z bólową neuropatią cukrzycową. W ocenie skuteczności SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna) uwzględniono 8 badań (6: SNRI vs placebo, 2: SNRI vs leki przeciwdrgawkowe), w tym do oceny wenlafaksyny włączono 4 badania (Jia 2006, Simpson 2001, Rowbotham 2004, Kadiroglu 2008). Wyniki metaanalizy dla wenlafaksyny wskazują istotną statystycznie przewagę VEN względem placebo w ocenie kontroli bólu dla 3-miesięcznego okresu obserwacji (SMD = -1,53 [95% CI, -2,41; -0.65]). Dodatkowo

odnotowano i.s. przewagę wenlafaksyny (SMD= -0,99 [95% CI: -1,96; -0,02]) oraz duloksetyny (SMD=-0,79, [95% CI: -1,38; -0,2]) nad pregabaliną.

Do przeglądu Snedecor 2013 włączono 58 badań RCT (oceniających 27 interwencji) obejmujących populację z bólową neuropatią cukrzycową. Do oceny wenlafaksyny włączono 2 badania oceniające skuteczność wenlafaksyny względem placebo (Rowbotham 2004, Kadiroglu 2008).

Odnotowano następujące wyniki i.s. dla porównania wenlafaksyny vs placebo: przewaga w ocenie średniej redukcji bólu w skali NRS; przewaga w ocenie średniej redukcji bólu w skali VAS; redukcja natężenia bólu o co najmniej 50%. Nie uzyskano i.s. w ocenie ryzyka względnego przerwania leczenia w grupie wenlafaksyny względem grupy placebo oraz redukcji natężenia bólu o co najmniej 30%.

Do przeglądu Saarto 2007 włączono 61 badań RCT obejmujących populację pacjentów z bólem neuropatycznym (w tym bólową neuropatią cukrzycową). Wenlafaksynę w leczeniu bólu neuropatycznego oceniano w 6 badaniach (Reuben 2004; Forssell 2004; Tasmuth 2002; Simpson 2001; Sindrup 2003, Yucel 2004).

Na podstawie wyników 3 badań (Yucel 2004, Sindrup 2003, Reuben 2004) dla wenlafaksyny vs. placebo wykazano i.s. przewagę wenlafaksyny w ocenie redukcji bólu neuropatycznego. Wartość NNT wyniosła 3,1 [95% CI: 2,2; 5,1] i była porównywalna z lekami z grupy TCA. Wartość NNH dla oceny poważnych działań niepożądanych (def. działania prowadzące do wyłączenia z badania) oszacowano na poziomie 16,2 [95% CI 8; 436]. Dla pozostałych AE dla wenlafaksyny NNH oszacowano na poziomie 9,6 [95% CI: 3,5; 13].

Wenlafaksyna – bezpieczeństwo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (>1/10) podczas badań klinicznych należały (ChPL Oriven) nudności, suchość w ustach, ból głowy, pocenie się (w tym poty nocne).

Rekomendacje kliniczne

Chlorochinę stosuje się w drugiej linii leczenia, u pacjentów, u których niezalecane jest wykonywanie flebotomii – anemia, choroby układu krwionośnego. Chlorochina zalecana jest w leczeniu porfirii późnej skórnej przez podręcznik „Wielka Interna” Szczeklika w przypadku przeciwwskazań do upustów krwi.

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chlorochiną chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL chlorochiny, tj. innych niż różne postacie toczenia rumieniowatego: postać układowa (SLE), przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy (DLE) oraz innych niż reumatoidalne zapalenie stawów. Wskazanie „choroby autoimmunizacyjne” jest szerokie i niejednorodne. Zgodnie z danymi zawartymi w polskich podręcznikach medycyny chlorochina stosowana może być w następujących schorzeniach o podłożu autoimmunologicznym: leczenie zmian skórnych w zapaleniu wielomięśniowym i skórno-mięśniowym (Chwalińska-Sadowska 2013a); leczenie zmian skórnych w przebiegu mieszanej choroby tkanki łącznej i zespołów nakładania (Chwalińska-Sadowska 2013b); II linia leczenia rozlanego zapalenia powięzi z eozynofilią w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, po niepowodzeniu monoterapii glikokortykosteroidami (Sierakowski 2013); leczenie pierwotnego zespołu Sjogrena (Zimmermann-Górska 2013); leczenie młodzieńczego toczenia rumieniowatego układowego w przypadku dominujących zmian skórnych w skojarzeniu z enortonem (Romicka 2009a); leczenie łagodnych postaci twardziny ograniczonej u dzieci (Romicka 2009b); leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (Rutkowska-Sak 2009).

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne uwzględniające zastosowanie metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników. Metformina zalecana jest u pacjentek z zespołem policystycznych jajników jako leczenie wspomagające płodność (wywołanie owulacji) w połączeniu z cytrynianem kłomifenu. Ponadto rekomenduje się stosowanie metforminy u pacjentek z PCOS w pierwszej linii leczenia zmian skórnych, komplikacji ciąży oraz otyłości.

Odnaleziono jedynie jedną rekomendację dotyczącą redukcji insulinooporności z użyciem metforminy. W publikacji nie opisano metodyki wydania rekomendacji, w związku z tym jej jakość należy ocenić jako niską. Metformina zalecana jest, jako skuteczny sposób na obniżenie oporności na insulinę.

Do opracowania włączono 9 najnowszych 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 wychwyty serotoniny i noradrenaliny (w tym wenlafaksyny) w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczące finansowania ze środków publicznych przedmiotowych technologii medycznych we wnioskowanych wskazaniach.

7. Piśmiennictwo

- AACE 2011** Handelsman, Y., Mechanick, J. I., Blonde, L., Grunberger, G., Bloomgarden, Z. T., Bray, G. A., et al. (2011). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocrine Practice*, 17(Suppl. 2), 1–53.
- AAN 2011** Bril, V., Perkins, B. A., & England, J. (2012). The clinical landscape of painful diabetic neuropathy therapy: Perspectives for clinicians from clinical practice guidelines. *The Clinical investigator*, 2, 483–488
- AHRQ 2010** Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaan P, Jansen TS, Nurmikko T, European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep; 17 (9):1113–e88
- Atabek 2008** Atabek, M.E.P. 2008. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 21(4): 339-348.
- Australian Alliance 2011** Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome PCOS Australian Alliance: A single voice for polycystic ovary syndrome. Australian Alliance 2011
- Barskova 2005** Barskova, V.G.E. 2005. Use of metformin (siofor) in patients with gout and insulin resistance (pilot 6-month results). *Terapevticheskii arkhiv*, 77(12): 44-49.
- Bonanni 2012** Bonanni, B., Puntoni, M., Cazzaniga, M., Pruneri, G., Serrano, D., Guerrieri-Gonzaga, A., Gennari, A., Trabacca, M.S., Galimberti, V., Veronesi, P., Johansson, H., Aristarco, V., Bassi, F., Luini, A., Lazzeroni, M., Varricchio, C., Viale, G., Bruzzi, P., and DeCensi, A. 2012. Dual effect of metformin on breast cancer proliferation in a randomized presurgical trial. *J.Clin.Oncol.*, 30(21): 2593-2600.
- Bulcao 2007** Bulcao, C., Ribeiro-Filho, F.F., Sanudo, A., and Roberta Ferreira, S.G. 2007. Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome. *Am.J.Cardiovasc.Drugs*, 7(3): 219-224.
- Cazzaniga 2013** Cazzaniga, M., DeCensi, A., Pruneri, G., Puntoni, M., Bottiglieri, L., Varricchio, C., Guerrieri-Gonzaga, A., Gentilini, O.D., Pagani, G., Dell'Orto, P., Lazzeroni, M., Serrano, D., Viale, G., and Bonanni, B. 2013. The effect of metformin on apoptosis in a breast cancer presurgical trial. *Br.J.Cancer*, 109(11): 2792-2797.
- Chemmanur 2004** A.T. Chemmanur, H. L. Bonkovsky; Hepatic porphyrias: diagnosis and management. *Clin Liver Dis* 8 (2004) 807– 838
- Chen 2014** Chen, C.H., Huang, M.C., Kao, C.F., Lin, S.K., Kuo, P.H., Chiu, C.C., and Lu, M.L. 2013. Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J.Clin.Psychiatry*, 74(5): e424-e430.
- Chwalińska-Sadowska 2013a** H. Chwalińska-Sadowska, P. Mielnik, Zapalenie mięśniowe i skórno-mięśniowe, [w:] P. Gajewski (red.), *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1871-1875
- Chwalińska-Sadowska 2013b** H. Chwalińska-Sadowska, M. Olesińska, Mieszana choroba tkanki łącznej i zespoły nakładania, [w:] P. Gajewski (red.), *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1875-1879
- DeCensi 2014** DeCensi, A., Puntoni, M., Gandini, S., Guerrieri-Gonzaga, A., Johansson, H.A., Cazzaniga, M., Pruneri, G., Serrano, D., Schwab, M., Hofmann, U., Mora, S., Aristarco, V., Macis, D., Bassi, F., Luini, A., Lazzeroni, M., Bonanni, B., and Pollak, M.N. 2014. Differential effects of metformin on breast cancer proliferation according to markers of insulin resistance and tumor subtype in a randomized presurgical trial. *Breast Cancer Res.Treat.*, 148(1): 81-90.
- Diaz 2014** Diaz, M., Bassols, J., Lopez-Bermejo, A., de, Z.F., and Ibanez, L. 2014. Metformin treatment to reduce central adiposity after prenatal growth restraint: a placebo-controlled pilot study in prepubertal children. *Pediatr.Diabetes*,
- EDF 2007** Porphyria Investigation Group A. Carrió, C. Herrero, M. Lecha, E. Margarit, A. Sánchez, A. Soler, J To-Figueras. Colaborador: C. Badenas. IDIBAPS - 5.110 Genética European Dermatology Forum. Guidelines in classification, diagnosis, and treatment of the photodermatoses. 7. Endogenous: The (cutaneous) porphyrias 2007
- EFNS 2010** Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., et al. (2010). European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology*, 17, 1113–1123
- Endocrine Society 2013** Richard S. Legro, Silva A. Arslanian, David A. Ehrmann, Kathleen M. Hoeger, M. Hassan Murad, Renato Pasquali, and Corrine K. Welt. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, December 2013, 98(12):4565–4592
- Evia-Viscarra 2012** Evia-Viscarra, M.L.R. 2012. The effects of metformin on inflammatory mediators in obese adolescents with insulin resistance: Controlled randomized clinical trial. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 25(1-2): 41-49.
- Fitch 2012** Fitch, K., Abbara, S., Lee, H., Stavrou, E., Sacks, R., Michel, T., Hemphill, L., Torriani, M., and Grinspoon, S. 2012. Effects of lifestyle modification and metformin on atherosclerotic indices among HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS*, 26(5): 587-597.
- Giannarelli 2003** R Giannarelli, M Aragona, A Cappelli, 5 Del Prato. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab* 2003, 29, 6528-6535

- Gill 2014** Gill S.Gemmell. 2014. Does Metformin combined with Clomiphene Citrate improve fertility related outcomes in Clomiphene resistant women with PCOS: A systematic review. *Middle East Fertility Society Journal*, 19(2): 81-88.
- Goldberg 2014** Goldberg,R.B., Temprosa,M.G., Mather,K.J., Orchard,T.J., Kitabchi,A.E., and Watson,K.E. 2014. Lifestyle and metformin interventions have a durable effect to lower CRP and TPA levels in the diabetes prevention program except in those who develop diabetes. *Diabetes Care*, 37(8): 2253-2260.
- Gomez-Diaz 2012** Gomez-Diaz,R.A., Talavera,J.O., Pool,E.C., Ortiz-Navarrete,F.V., Solorzano-Santos,F., Mondragon-Gonzalez,R., Valladares-Salgado,A., Cruz,M., guilar-Salinas,C.A., and Wacher,N.H. 2012. Metformin decreases plasma resistin concentrations in pediatric patients with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Metabolism*, 61(9): 1247-1255.
- Griebeler 2014** Griebeler,M.L., Morey-Vargas,O.L., Brito,J.P., Tsapas,A., Wang,Z., Carranza Leon,B.G., Phung,O.J., Montori,V.M., and Murad,M.H. 2014. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann.Intern.Med*, 161(9): 639-649.
- Hajiaghahmohammadi 2012** Hajiaghahmohammadi,A.A.Z. 2012. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled pilot study. *Hepatitis Monthly*, 12(8)
- Ibanez 2006** Ibanez,L., V. 2006. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: A randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(6): 2068-2073.
- ICSI 2013** ICSI 2013 Institute for Clinical Systems Improvement, Health Care Guideline: Assessment and Management of Chronic Pain, sixth edition
- Jia 2006** Jia H, Li Q, Song D, Liu Y, Ran X. Effects of venlafaxine and carbamazepine for painful peripheral diabetic neuropathy: a randomized double blind and double dummy controlled multicenter trial. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2006;6:321-7.
- Kadiroglu 2008** Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, et al. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in Therapies for painful diabetic peripheral neuropathy 183 patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2008;22:241–245.
- Kalinsky 2014** Kalinsky,K.C. 2014. Presurgical trial of metformin in overweight and obese patients with newly diagnosed breast cancer. *Cancer Investigation*, 32(4): 150-157.
- Kazemi 2012** Kazemi,R., Aduli,M., Sotoudeh,M., Malekzadeh,R., Seddighi,N., Sepanlou,S.G., and Merat,S. 2012. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Middle East J.Dig.Dis.*, 4(1): 16-22.
- Kiedrowicz 2011** M. Kiedrowicz, A. Kacalak-Rzepka, S. Bielecka-Grzela, R. Maleszka, Miejsce leków przeciwmalarycznych we współczesnej terapii dermatologicznej; *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie* 2011, 57, 1, 38–44
- Ladeiras-Lopes 2014** Ladeiras-Lopes,R.F.-C. 2014. METformin in diastolic dysfunction of metabolic syndrome (MET-DIME) trial: Rationale and study design: MET-DIME trial. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 28(2): 191-196.
- Li 2011** Li,X.M., Li,Y., Zhang,N.N., Xie,Y.H., and Shi,Y.Q. 2011. Combination therapy with metformin and fenofibrate for insulin resistance in obesity. *J.Int.Med Res.*, 39(5): 1876-1882.
- Love-Osborne 2008** Love-Osborne,K.S. 2008. Addition of Metformin to a Lifestyle Modification Program in Adolescents with Insulin Resistance. *Journal of Pediatrics*, 152(6): 817-822.
- Mahajan 2010** Mahajan,R., Gupta,A., Gupta,R.S., and Gupta,K. 2010. Efficacy, safety and cost-effectiveness of insulin sensitizers as add-on therapy in metabolic syndrome in patients with secondary sulfonylurea failure: A comparative study. *J.Pharmacol.Pharmacother.*, 1(2): 82-86.
- Malina 1980** Malina L, Chlumský J. A comparative study of the results of phlebotomy therapy and low-dose chloroquine treatment in porphyria cutanea tarda. *Acta Derm Venereol*. 1981;61(4):346-50.
- Misso 2013** Misso,M.L.C. 2013. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 19(1): 2-11.
- Mogul 2014** Mogul,H.R.F. 2014. Carbohydrate modified diet & insulin sensitizers reduce body weight & modulate metabolic syndrome measures in EMPOWIR (enhance the metabolic profile of women with insulin resistance): A randomized trial of normoglycemic women with midlife weight gain. *PLoS one*, 9(9)
- Mohan 2015** Mohan,M.M. 2015. Metformin and its effects on myocardial dimension and left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary heart disease (The MET-REMODEL Study): Rationale and design of the MET-REMODEL study. *Cardiovascular Therapeutics*, 33(1): 1-8.
- Mucenic 2005** Mucenic M; Mello ES; Cancado EL. Chloroquine for the maintenance of remission of autoimmune hepatitis: results of a pilot study. *Arq Gastroenterol v*. 42(4) 2005
- NICE 2014** National Institute for Health and Clinical Excellence (e). Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. <http://guidance.nice.org.uk/CG173>
- Ochsendorf 2010** Ochsendorf FR. Use of antimalarials in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 Oct;8(10):829-44;
- Ong 2007** Ong,K.D.Z. 2007. Persisting benefits 12-18 months after discontinuation of pubertal metformin therapy in low birthweight girls. *Clinical Endocrinology*, 67(3): 468-471.
- Ortega 2014** Ortega,J.F.H. 2014. Metformin does not attenuate the acute insulin-sensitizing effect of a single bout of exercise in individuals with insulin resistance. *Acta Diabetologica*, 51(5): 749-755.
- Otto-Buczowska 2013** Otto-Buczowska E. Metformina – blaski i cienie jej stosowania u młodych pacjentów. Dylematy refundacyjne. *Medycyna Rodzinna* 4/2013

- Palomba 2014** Palomba,S., Falbo,A., and Sala,G.B. 2014. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials (Provisional abstract). *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12: 3.
- Podlewski 2009** J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlowska. *Leki współczesnej terapii*. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
- PTB 2014** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, www.dk.viamedica.pl. *Dawna Diabetologia Praktyczna*. 2014, tom 3, Suplement
- Quinn 2010** Quinn S. M. , L. A. Baur, S. P. Garnett, C. T. Cowell, Treatment of clinical insulin resistance in children: a systematic review. *obesity reviews* (2010) 11, 722–730
- Razavizade 2013** Razavizade,M.J. 2013. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized double blinded clinical trial. *Hepatitis Monthly*, 13(5)
- Razazian 2014** Razazian N, Baziyar M, Moradian N, Afshari D, Bostani A, Mahmoodi M., Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014 Jul;19(3):192-8.
- Reuben 2004** Reuben SS, Makari-Judson G, Lurie SD. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomy pain syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004;27(2):133–9
- Rey-Valzacchi 2012** Rey-Valzacchi,G.J., Costanzo,P.R., Finger,L.A., Layus,A.O., Gueglio,G.M., Litwak,L.E., and Knoblovits,P. 2012. Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal nondiabetic men with insulin resistance. A prospective, randomized, double-blind pilot study. *J.Androl*, 33(4): 608-614.
- Romero-Gomez 2009** Romero-Gomez,M.D. 2009. Treatment of insulin resistance with metformin in naive genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology*, 50(6): 1702-1708.
- Romicka 2009a** Romicka A. M. et al. Choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. [w] Zimmermann-Górska I. (red). *Reumatologia kliniczna*. PZWL Warszawa 2009. Str. 531-534
- Romicka 2009b** Romicka A. M. et al. Choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. [w] Zimmermann-Górska I. (red). *Reumatologia kliniczna*. PZWL Warszawa 2009. Str.538-540.
- Rowbotham 2004** Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2004;110:697-706
- Rutkowska-Sak 2009** Rutkowska-Sak L. et al. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47, 3:111-115
- Seftel 2012** Seftel,A.D. 2012. Re: Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal non-diabetic men with insulin resistance. A prospective, randomized, double blind pilot study. *Journal of Urology*, 187(5): 1787-1788.
- Sierakowski 2013** S. Sierakowski, M. Sierakowska, Rozlane zapalenie powięzi z eozynofilią, [w:] P. Gajewski (red.), *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1869-1871
- Silic 2007** Silic,A.J. 2007. Effect of rosiglitazone and metformin on insulin resistance in patients infected with human immunodeficiency virus receiving highly active antiretroviral therapy containing protease inhibitor: Randomized prospective controlled clinical trial. *Croatian Medical Journal*, 48(6): 791-799.
- Simpson 2001** Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2001;3:53-62.
- Sindrup 2003** Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60(8): 1284–9.
- Snedector 2014** Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract* 2014;14:167–184
- SOGC 2010** Vause TD, Cheung AP, Sierra S, Claman P, Graham J, Guillemain JA, Lapensee L, Steward S, Wong BC. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 May;32(5):495-502
- Sun 2013** Sun,X., Zhang,D., and Zhang,W. 2013. Effect of metformin on ovulation and reproductive outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch.Gynecol.Obstet.*, 288(2): 423-430.
- Szczekliak 2012** Szczekliak A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012*. Kraków 2012
- Szydlarska 2010** Szydlarska D, Grzesiuk W, Bar-Andziak E. Kontrowersje wokół patogenyzy zespołu policystycznych jajników. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2010, tom 6, nr 3
- Thadani 2000** Helen Thadani, Allan Deacon, Timothy Peters; Diagnosis and management of porphyria; *BMJ*. 2000 June 17; 320(7250): 1647–1651.
- Toronto Consus 2011** Tesfaye, S., Vileikyte, L., Rayman, G., Sindrup, S., Perkins, B., Backonja, M., et al. (2011). Painful diabetic peripheral neuropathy: Consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27, 629–638.
- Tso 2014** Tso,L.O.C. 2014. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(pp CD006105): 2014.

- Wesołowski 2011** Wesołowski P, Wańkowicz Z. Insulinooporność metody rozpoznawania i następstwa kliniczne. *Nefrologia i Dializoterapia Polska*, 15(4) 2011
- Wiegand 2010** Wiegand S.L'Allemand. 2010. Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescents: A prospective, placebo-controlled, randomized study. *European Journal of Endocrinology*, 163(4): 585-592.
- Wollina 2009** Wollina U, Köstler E, Koch A, Riedel H, Stölzel U. Does chloroquine therapy of porphyria cutanea tarda influence liver pathology? *Int J Dermatol*. 2009 Nov;48(11):1250-3.
- Wordliczek 2011** J. Wordliczek, R. Zajączkowska, J. Dobrogowski, Farmakologiczne leczenie bólu neuropatycznego, *Polski Przegląd Neurologiczny* 2011; 7 (1): 39–48
- Worsley 2014** Worsley,R., Jane,F., Robinson,P.J., Bell,R.J., and Davis,S.R. 2014. Metformin for overweight women at midlife: a double-blind, randomized, controlled trial. *Climacteric*, 1-8.
- Yucel 2005** Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, et al.The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *European Journal of Pain* 2005;9(4):407–16.
- Younossi 2014** Younossi,Z.M., Reyes,M.J., Mishra,A., Mehta,R., and Henry,L. 2014. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis - a case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 39(1): 3-14.
- Ziegler 2015** Ziegler D, Fonseca V.From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2015 Jan-Feb;29(1):146-56.
- Zhuo 2014** Zhuo,Z., Wang,A., and Yu,H. 2014. Effect of metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J.Diabetes Res.*, 2014: 381231.
- Zimmermann-Górska 2013** I. Zimmermann-Górska, Zespół Sjögrena, [w.:] P. Gajewski (red.), *Interna Szczelka. Podręcznik chorób wewnętrznych* 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1898-1901

8. Strategie wyszukiwania

Chlorochina – choroby autoimmunizacyjne

PubMed – 02.03.2015

| ID | Query | Results |
|-----|---|---------|
| #45 | Search (((((((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh]) OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh]) OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh]) OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh]) OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmun*)) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh]) OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR "ulcerative colitis") OR "Crohn Disease"[Mesh]) OR "Crohn's disease") OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]) OR "autoimmune hemolytic anemia") OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]) OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura") OR "Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "multiple sclerosis") OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]) OR "Guillain-Barre Syndrome") OR "Myasthenia Gravis"[Mesh]) OR "Myasthenia Gravis") OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]) OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR "Dermatomyositis"[Mesh]) OR "Pemphigus"[Mesh]) OR "Albinism"[Mesh]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh]) OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh])) AND ((((((((((Chlorochin[Title/Abstract]) OR Khingamin[Title/Abstract]) OR Chingamin[Title/Abstract]) OR Nivaquine[Title/Abstract]) OR Aralen[Title/Abstract]) OR Arequin[Title/Abstract]) OR Arechine[Title/Abstract])) OR Chloroquine[Title/Abstract]) OR "Chloroquine"[Mesh]) | 2087 |
| #46 | Search (((((((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh]) OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh]) OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh]) OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh]) OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmun*)) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh]) OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR "ulcerative colitis") OR "Crohn Disease"[Mesh]) OR "Crohn's disease") OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]) OR "autoimmune hemolytic anemia") OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]) OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura") OR "Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "multiple sclerosis") OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]) OR "Guillain-Barre Syndrome") OR "Myasthenia Gravis"[Mesh]) OR "Myasthenia Gravis") OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]) OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR "Dermatomyositis"[Mesh]) OR "Pemphigus"[Mesh]) OR "Albinism"[Mesh]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh]) OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh])) AND ((((((((((Chlorochin[Title/Abstract]) OR Khingamin[Title/Abstract]) OR Chingamin[Title/Abstract]) OR Nivaquine[Title/Abstract]) OR Aralen[Title/Abstract]) OR Arequin[Title/Abstract]) OR Arechine[Title/Abstract])) OR Chloroquine[Title/Abstract]) OR "Chloroquine"[Mesh]) Filters: Publication date from 2013/10/29 to 2017/12/31 | 81 |
| #44 | Search (((((((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh]) OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh]) OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh]) OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh]) OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmun*)) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh]) OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR "ulcerative colitis") OR "Crohn Disease"[Mesh]) OR "Crohn's disease") OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]) OR "autoimmune hemolytic anemia") OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]) OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura") OR "Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR "multiple sclerosis") OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]) OR "Guillain-Barre Syndrome") OR "Myasthenia Gravis"[Mesh]) OR "Myasthenia Gravis") OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]) OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR "Dermatomyositis"[Mesh]) OR "Pemphigus"[Mesh]) OR "Albinism"[Mesh]) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh]) OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] | 507244 |
| #43 | Search "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] | 2956 |
| #42 | Search "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] | 6964 |
| #41 | Search "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] | 2525 |
| #40 | Search "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 10426 |
| #39 | Search "Albinism"[Mesh] | 2980 |
| #38 | Search "Pemphigus"[Mesh] | 7018 |
| #37 | Search "Dermatomyositis"[Mesh] | 6465 |
| #36 | Search "Scleroderma, Systemic"[Mesh] | 16795 |
| #35 | Search "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] | 1814 |
| #34 | Search "Myasthenia Gravis" | 15242 |
| #33 | Search "Myasthenia Gravis"[Mesh] | 13050 |
| #32 | Search "Guillain-Barre Syndrome" | 7126 |
| #31 | Search "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] | 3443 |
| #30 | Search "multiple sclerosis" | 59927 |
| #29 | Search "Multiple Sclerosis"[Mesh] | 45223 |
| #28 | Search "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura" | 4067 |

| ID | Query | Results |
|-----|---|---------|
| #27 | Search "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] | 4622 |
| #26 | Search "autoimmune hemolytic anemia" | 2469 |
| #25 | Search "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] | 5013 |
| #24 | Search "Crohn's disease" | 30839 |
| #23 | Search "Crohn Disease"[Mesh] | 30884 |
| #22 | Search "ulcerative colitis" | 36582 |
| #21 | Search "Colitis, Ulcerative"[Mesh] | 27803 |
| #20 | Search (pernicious OR addison OR addison's) AND anemia | 6630 |
| #19 | Search "Anemia, Pernicious"[Mesh] | 5312 |
| #18 | Search "gastritis OR gastritides" AND autoimmun* | 977 |
| #17 | Search "addison disease" OR "addison's disease" | 5010 |
| #16 | Search "Addison Disease"[Mesh] | 4153 |
| #15 | Search "diabetes mellitus" AND autoimmune | 9558 |
| #14 | Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] | 61823 |
| #13 | Search (graves OR basedow) AND disease | 17692 |
| #12 | Search "Graves Disease"[Mesh] | 14430 |
| #11 | Search (thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune | 9536 |
| #10 | Search "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh] | 7796 |
| #9 | Search "Autoimmune Diseases"[Mesh] | 387721 |
| #6 | Search (((((((Chlorochin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechine[Title/Abstract])) OR Chloroquine[Title/Abstract] OR "Chloroquine"[Mesh]) | 19801 |
| #5 | Search (((((((Chlorochin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechine[Title/Abstract]) | 175 |
| #4 | Search Chloroquine[Title/Abstract] | 14058 |
| #3 | Search "Chloroquine"[Mesh] | 14334 |

EmBase_2.3.2015

| ID | Searches | Results |
|----|--|---------|
| 1 | exp chloroquine/ | 21802 |
| 2 | "chloroquin*".ti,ab,kw. | 12824 |
| 3 | Chlorochin.ti,ab,kw. | 6 |
| 4 | Khingamin.ti,ab,kw. | 0 |
| 5 | Chingamin.ti,ab,kw. | 2 |
| 6 | Nivaquine.ti,ab,kw. | 19 |
| 7 | Aralen.ti,ab,kw. | 6 |
| 8 | Arequin.ti,ab,kw. | 0 |
| 9 | Arechine.ti,ab,kw. | 2 |
| 10 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 24285 |
| 11 | Guillain Barre syndrome/ | 9274 |
| 12 | "Guillain-Barre Syndrome".af. | 10812 |
| 13 | myasthenia gravis/ | 12057 |
| 14 | "Myasthenia Gravis".af. | 13020 |
| 15 | Anti-Glomerular Basement Membrane Disease.mp. or glomerulonephritis/ | 15798 |
| 16 | systemic sclerosis/ | 15572 |
| 17 | dermatomyositis/ | 8426 |
| 18 | pemphigus/ | 3066 |
| 19 | albinism/ | 2069 |
| 20 | Sjogren syndrome/ | 14275 |
| 21 | autoimmune hepatitis/ | 7391 |
| 22 | biliary cirrhosis/ | 2880 |
| 23 | sclerosing cholangitis/ | 2517 |

| ID | Searches | Results |
|----|--|---------|
| 24 | Addison disease/ | 2709 |
| 25 | ((gastritis or gastritides) and autoimmun*).mp. | 1489 |
| 26 | insulin dependent diabetes mellitus/ | 73561 |
| 27 | Graves disease/ | 13194 |
| 28 | autoimmune thyroiditis/ | 3222 |
| 29 | autoimmune disease/ | 60221 |
| 30 | multiple sclerosis/ | 73168 |
| 31 | idiopathic thrombocytopenic purpura/ | 9184 |
| 32 | autoimmune hemolytic anemia/ | 4848 |
| 33 | Crohn disease/ | 51576 |
| 34 | ulcerative colitis/ | 40315 |
| 35 | pernicious anemia/ | 2120 |
| 36 | 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 | 371389 |
| 37 | 10 and 36 | 876 |
| 38 | limit 37 to yr="2013 -Current" | 100 |

Cochrane_2.3.2015

| ID | Search | Hits |
|-----|---|------|
| #1 | MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees | 670 |
| #2 | chloroquin*.ti,ab,kw or Chlorochin.ti,ab,kw or Chingamin.ti,ab,kw or Nivaquine.ti,ab,kw or Aralen.ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1033 |
| #3 | #1 or #2 | 1180 |
| #4 | (pernicious or addison or addison's) and anemia | 48 |
| #5 | "ulcerative colitis" | 1690 |
| #6 | "Crohn's disease" | 1589 |
| #7 | "autoimmune hemolytic anemia" | 18 |
| #8 | "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura" | 218 |
| #9 | "multiple sclerosis" | 4326 |
| #10 | "Guillain-Barre Syndrome" | 239 |
| #11 | "Myasthenia Gravis" | 278 |
| #12 | "Albinism" | 20 |
| #13 | "gastritis OR gastritides" and autoimmun* | 1 |
| #14 | "addison disease" or "addison's disease" | 62 |
| #15 | (graves or basedow) and disease | 1144 |
| #16 | "diabetes mellitus" and autoimmun* | 367 |
| #17 | (thyroiditis or thyroiditides) and autoimmun* | 130 |
| #18 | MeSH descriptor: [Anemia, Pernicious] explode all trees | 18 |
| #19 | MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees | 939 |
| #20 | MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees | 1015 |
| #21 | MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic, Autoimmune] explode all trees | 5 |
| #22 | MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees | 152 |
| #23 | MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees | 1877 |
| #24 | MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees | 42 |
| #25 | MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees | 118 |
| #26 | MeSH descriptor: [Anti-Glomerular Basement Membrane Disease] explode all trees | 4 |
| #27 | MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees | 304 |
| #28 | MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees | 35 |
| #29 | MeSH descriptor: [Pemphigus] explode all trees | 45 |
| #30 | MeSH descriptor: [Albinism] explode all trees | 6 |
| #31 | MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees | 14 |
| #32 | MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees | 73 |

| ID | Search | Hits |
|-----|--|-------|
| #33 | MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees | 30 |
| #34 | MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees | 3263 |
| #35 | MeSH descriptor: [Graves Disease] explode all trees | 330 |
| #36 | MeSH descriptor: [Thyroiditis, Autoimmune] explode all trees | 77 |
| #37 | MeSH descriptor: [Autoimmune Diseases] explode all trees | 11427 |
| #38 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 | 18729 |
| #39 | #38 and #3 | 148 |

Metformina- zespoły insulinooporności

PubMed_2.3.2015

| ID | Searches | Results |
|-----|--|---------|
| #29 | Search (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract]))) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract]))) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])))) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])))) AND (((("Insulin Resistance"[Mesh] OR Insulin Resistance[Title/Abstract]) AND ((("Metformin"[Mesh] OR Metformi*[Title/Abstract]) OR ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]))) NOT "Diabetes Mellitus"[Mesh]) | 744 |
| #30 | Search (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract]))) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract]))) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])))) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])))) AND (((("Insulin Resistance"[Mesh] OR Insulin Resistance[Title/Abstract]) AND ((("Metformin"[Mesh] OR Metformi*[Title/Abstract]) OR ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]))) NOT "Diabetes Mellitus"[Mesh]) Filters: published in the last 10 years | 575 |
| #28 | Search (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract]))) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract]))) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])))) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])) | 4911649 |
| #27 | Search (((("Insulin Resistance"[Mesh] OR Insulin Resistance[Title/Abstract]) AND ((("Metformin"[Mesh] OR Metformi*[Title/Abstract]) OR ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]))) NOT "Diabetes Mellitus"[Mesh]) | 1240 |
| #26 | Search "Diabetes Mellitus"[Mesh] | 320108 |
| #23 | Search (((("Insulin Resistance"[Mesh] OR Insulin Resistance[Title/Abstract]) AND ((("Metformin"[Mesh] OR Metformi*[Title/Abstract]) OR ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract])) | 2327 |
| #22 | Search ("Insulin Resistance"[Mesh] OR Insulin Resistance[Title/Abstract]) | 79008 |
| #21 | Search Insulin Resistance[Title/Abstract] | 53619 |
| #20 | Search "Insulin Resistance"[Mesh] | 55958 |
| #17 | Search ((("Metformin"[Mesh] OR Metformi*[Title/Abstract]) OR ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR | 11865 |

| ID | Searches | Results |
|-----|---|---------|
| | Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract] OR Glucophage[Title/Abstract] | |
| #16 | Search ((Dimethy biguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]) | 96 |
| #15 | Search Metformi*[Title/Abstract] | 10522 |
| #14 | Search "Metformin"[Mesh] | 7504 |

EmBase_3.3.2015

| ID | Searches | Results |
|----|--|---------|
| 1 | exp metformin/ | 35944 |
| 2 | "Metformi*".ti,ab,kw. | 17464 |
| 3 | 1 or 2 | 37033 |
| 4 | exp insulin resistance/ | 82073 |
| 5 | Resistance, Insulin.ti,ab,kw. | 491 |
| 6 | Insulin Sensitivity.ti,ab,kw. | 30020 |
| 7 | Sensitivity, Insulin.ti,ab,kw. | 351 |
| 8 | insulin.ti,ab,kw. | 299100 |
| 9 | "resistanc*".ti,ab,kw. | 534058 |
| 10 | 8 and 9 | 82062 |
| 11 | 4 or 5 or 6 or 7 or 10 | 114713 |
| 12 | exp diabetes mellitus/ | 554028 |
| 13 | "Diabete*".ti,ab,kw. | 459635 |
| 14 | 12 or 13 | 632589 |
| 15 | ((insulin resistance or Resistance, Insulin or Insulin Sensitivity or Sensitivity, Insulin or (insulin and "resistanc*")) not (diabetes mellitus or "Diabete*")).ti,ab,kw. | 50497 |
| 16 | 3 and 15 | 1941 |
| 17 | exp "systematic review"/ | 85451 |
| 18 | (systematic* and review*).ti,ab,kw. | 107871 |
| 19 | 17 or 18 | 141893 |
| 20 | exp meta analysis/ | 88532 |
| 21 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw. | 81727 |
| 22 | 20 or 21 | 118153 |
| 23 | exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/ | 482168 |
| 24 | (random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw. | 3588682 |
| 25 | (trial or study or experiment).ti,ab,kw. | 6102655 |
| 26 | 24 and 25 | 1893774 |
| 27 | 23 or 26 | 2086828 |
| 28 | exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/ | 699881 |
| 29 | (consensus and development).ti,ab,kw. | 16632 |
| 30 | (outcomes and research).ti,ab,kw. | 90147 |
| 31 | (evidence and based and medicine).ti,ab,kw. | 27258 |
| 32 | 28 or 29 or 30 or 31 | 795198 |
| 33 | exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/ | 329172 |
| 34 | "consensus*".ti,ab,kw. | 129793 |
| 35 | "standard*".ti,ab,kw. | 1037282 |
| 36 | "recommendation*".ti,ab,kw. | 194555 |
| 37 | "Guidance*".ti,ab,kw. | 86391 |
| 38 | "guideline*".ti,ab,kw. | 290219 |
| 39 | 34 or 35 or 36 or 37 or 38 | 1572233 |
| 40 | 32 or 33 or 39 | 2350320 |
| 41 | 19 or 22 or 27 or 40 | 3844163 |
| 42 | 16 and 41 | 794 |

| ID | Searches | Results |
|----|--------------------------------|---------|
| 43 | limit 42 to yr="2004 -Current" | 699 |

Cochrane_3.3.2015

| ID | Search | Hits |
|-----|--|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees | 1626 |
| #2 | Metformi*.ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 3161 |
| #3 | #1 or #2 | 3161 |
| #4 | MeSH descriptor: [Insulin Resistance] explode all trees | 3131 |
| #5 | Resistance, Insulin:ti,ab,kw or Insulin Sensitivity:ti,ab,kw or Sensitivity, Insulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 7040 |
| #6 | #4 or #5 | 7683 |
| #7 | MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees | 16726 |
| #8 | Diabete*.ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 29028 |
| #9 | #7 or #8 | 30408 |
| #10 | #6 not #9 | 4328 |
| #11 | #3 and #10 | 320 |

Metformina – zespół policystycznych jajników

PubMed_2.3.2015

| ID | Search | Hits |
|-----|--|------|
| #41 | Search (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])) AND (((((((Stein-Leventhal[Title/Abstract] OR Stein Leventhal[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract]) OR ((Syndrom*[Title/Abstract] AND Ovar*[Title/Abstract] AND Polycyst*[Title/Abstract]) OR "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) AND (((Metformin[Mesh]) OR Metformi*[Title/Abstract] OR ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]))))))) | 781 |
| #43 | Search (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])) AND (((((((Stein-Leventhal[Title/Abstract] OR Stein Leventhal[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract]) OR ((Syndrom*[Title/Abstract] AND Ovar*[Title/Abstract] AND Polycyst*[Title/Abstract]) OR "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) AND (((Metformin[Mesh]) OR Metformi*[Title/Abstract] OR ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]))))))) Filters: published in the last 5 years | 291 |
| #42 | Search (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR | 573 |

| ID | Search | Hits |
|-----|---|---------|
| | ("Review"[Publication Type])) AND (((((((Stein-Leventhal[Title/Abstract] OR Stein Leventhal[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract]) OR ((Syndrom*[Title/Abstract] AND Ovar*[Title/Abstract] AND Polycyst*[Title/Abstract]) OR "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh])) AND ((("Metformin"[Mesh]) OR Metformi*[Title/Abstract] OR ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]))) Filters: published in the last 10 years | |
| #40 | Search (((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])) | 4911649 |
| #39 | Search (((((((Stein-Leventhal[Title/Abstract] OR Stein Leventhal[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract]) OR ((Syndrom*[Title/Abstract] AND Ovar*[Title/Abstract] AND Polycyst*[Title/Abstract]) OR "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh])) AND ((("Metformin"[Mesh]) OR Metformi*[Title/Abstract] OR ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract])) | 1171 |
| #38 | Search (((((((Stein-Leventhal[Title/Abstract] OR Stein Leventhal[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract]) OR ((Syndrom*[Title/Abstract] AND Ovar*[Title/Abstract] AND Polycyst*[Title/Abstract]) OR "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] | 12995 |
| #37 | Search (((Stein-Leventhal[Title/Abstract] OR Stein Leventhal[Title/Abstract])) AND Syndrom*[Title/Abstract] | 577 |
| #36 | Search (Stein-Leventhal[Title/Abstract] OR Stein Leventhal[Title/Abstract] | 603 |
| #35 | Search ((Syndrom*[Title/Abstract] AND Ovar*[Title/Abstract] AND Polycyst*[Title/Abstract] | 9788 |
| #34 | Search Syndrom*[Title/Abstract] | 747795 |
| #33 | Search Ovar*[Title/Abstract] | 206003 |
| #32 | Search Polycyst*[Title/Abstract] | 20232 |
| #31 | Search "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh] | 10489 |
| #29 | Search ((("Metformin"[Mesh]) OR Metformi*[Title/Abstract] OR ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract] OR Glucophage[Title/Abstract]) | 11865 |
| #28 | Search ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract] | 96 |
| #27 | Search Metformi*[Title/Abstract] | 10522 |
| #26 | Search "Metformin"[Mesh] | 7504 |

EmBase_2.3.2015

| ID | Search | Hits |
|----|-----------------------------------|---------|
| 1 | exp metformin/ | 35944 |
| 2 | metformin.ti,ab,kw. | 17342 |
| 3 | Dimethylbiguanidine.ti,ab,kw. | 3 |
| 4 | Dimethylguanylguanidine.ti,ab,kw. | 0 |
| 5 | Glucophage.ti,ab,kw. | 136 |
| 6 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 | 37015 |
| 7 | exp ovary polycystic disease/ | 16196 |
| 8 | "ovar*".ti,ab,kw. | 204655 |
| 9 | "polycysti*".ti,ab,kw. | 22498 |
| 10 | "diseas*".ti,ab,kw. | 2998424 |
| 11 | 8 and 9 and 10 | 3106 |
| 12 | "syndrom*".ti,ab,kw. | 802782 |
| 13 | 8 and 9 and 12 | 12726 |
| 14 | Stein Leventhal.ti,ab,kw. | 49 |
| 15 | 12 and 14 | 48 |
| 16 | 10 and 14 | 13 |
| 17 | 7 or 11 or 13 or 15 or 16 | 17715 |
| 18 | 6 and 17 | 2777 |

| ID | Search | Hits |
|----|---|---------|
| 19 | exp "systematic review"/ | 85451 |
| 20 | (systematic* and review*).ti,ab,kw. | 107871 |
| 21 | 19 or 20 | 141893 |
| 22 | exp meta analysis/ | 88532 |
| 23 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw. | 81727 |
| 24 | 22 or 23 | 118153 |
| 25 | exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/ | 482168 |
| 26 | (random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw. | 3588682 |
| 27 | (trial or study or experiment).ti,ab,kw. | 6102655 |
| 28 | 26 and 27 | 1893774 |
| 29 | 25 or 28 | 2086828 |
| 30 | exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/ | 699881 |
| 31 | (consensus and development).ti,ab,kw. | 16632 |
| 32 | (outcomes and research).ti,ab,kw. | 90147 |
| 33 | (evidence and based and medicine).ti,ab,kw. | 27258 |
| 34 | 30 or 31 or 32 or 33 | 795198 |
| 35 | exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/ | 329172 |
| 36 | "consensus*".ti,ab,kw. | 129793 |
| 37 | "standard*".ti,ab,kw. | 1037282 |
| 38 | "recommendation*".ti,ab,kw. | 194555 |
| 39 | "Guidance*".ti,ab,kw. | 86391 |
| 40 | "guideline*".ti,ab,kw. | 290219 |
| 41 | 36 or 37 or 38 or 39 or 40 | 1572233 |
| 42 | 34 or 35 or 41 | 2350320 |
| 43 | 21 or 24 or 29 or 42 | 3844163 |
| 44 | 18 and 43 | 1170 |
| 45 | limit 44 to yr="2009 -Current" | 672 |

Cochrane_2.3.2015

| ID | Search | Hits |
|----|---|------|
| #1 | MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees | 1626 |
| #2 | Metformi*.ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 3161 |
| #3 | #1 or #2 | 3161 |
| #4 | MeSH descriptor: [Polycystic Ovary Syndrome] explode all trees | 867 |
| #5 | Polycysti*.ti,ab,kw and Ovar*.ti,ab,kw and Syndrom*.ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1419 |
| #6 | #4 or #5 | 1419 |
| #7 | #3 and #6 | 486 |

Wenlafaksyna - bólowa polineuropatia cukrzycowa

PubMed_2.3.2015

| ID | Search | Hits |
|-----|---|-------|
| #45 | Search (((((((((Polyneuropathi*[Title/Abstract] OR Amyotrophi*[Title/Abstract] OR Amyotroph*[Title/Abstract] OR Mononeuropath*[Title/Abstract] OR Neuralgi*[Title/Abstract])) AND Diabeti*[Title/Abstract])) OR "Diabetic Neuropathies"[Mesh]) OR ((Neuropathi*[Title/Abstract] AND Diabeti*[Title/Abstract])) AND (((venlafaxin*[Title/Abstract] OR (((((((((venlafaxin[Title/Abstract] OR Wy 45030[Title/Abstract] OR Wy-45030[Title/Abstract] OR Wy-45,030[Title/Abstract] OR sila-venlafaxine[Title/Abstract] OR Dobupal[Title/Abstract] OR Effexor[Title/Abstract] OR Trevilor[Title/Abstract] OR Vandral[Title/Abstract] OR Efexor[Title/Abstract])) OR "venlafaxine" [Supplementary Concept])) | 56 |
| #44 | Search (((((((((Polyneuropathi*[Title/Abstract] OR Amyotrophi*[Title/Abstract] OR Amyotroph*[Title/Abstract] OR Mononeuropath*[Title/Abstract] OR Neuralgi*[Title/Abstract])) AND Diabeti*[Title/Abstract])) OR "Diabetic Neuropathies"[Mesh]) OR ((Neuropathi*[Title/Abstract] AND Diabeti*[Title/Abstract])) | 18756 |
| #43 | Search (((((((((Polyneuropathi*[Title/Abstract] OR Amyotrophi*[Title/Abstract] OR Amyotroph*[Title/Abstract] OR Mononeuropath*[Title/Abstract] OR Neuralgi*[Title/Abstract])) AND Diabeti*[Title/Abstract] | 751 |

| ID | Search | Hits |
|-----|---|--------|
| #42 | Search (((Polyneuropathi*[Title/Abstract]) OR Amytroph*[Title/Abstract]) OR Amytroph*[Title/Abstract]) OR Mononeuropath*[Title/Abstract]) OR Neuralgi*[Title/Abstract] | 28824 |
| #41 | Search "Diabetic Neuropathies"[Mesh] | 17433 |
| #40 | Search (Neuropathi*[Title/Abstract]) AND Diabeti*[Title/Abstract] | 3330 |
| #39 | Search Neuropathi*[Title/Abstract] | 26015 |
| #38 | Search Diabeti*[Title/Abstract] | 185712 |
| #36 | Search ((venlafaxin*[Title/Abstract]) OR (((((((venlafaxin[Title/Abstract]) OR Wy 45030[Title/Abstract]) OR Wy-45030[Title/Abstract]) OR Wy-45,030[Title/Abstract]) OR sila-venlafaxine[Title/Abstract]) OR Dobupal[Title/Abstract]) OR Effexor[Title/Abstract]) OR Trevilor[Title/Abstract]) OR Vandral[Title/Abstract]) OR Efexor[Title/Abstract]) OR "venlafaxine" [Supplementary Concept] | 3325 |
| #35 | Search venlafaxin*[Title/Abstract] | 3005 |
| #34 | Search (((((((venlafaxin[Title/Abstract]) OR Wy 45030[Title/Abstract]) OR Wy-45030[Title/Abstract]) OR Wy-45,030[Title/Abstract]) OR sila-venlafaxine[Title/Abstract]) OR Dobupal[Title/Abstract]) OR Effexor[Title/Abstract]) OR Trevilor[Title/Abstract]) OR Vandral[Title/Abstract]) OR Efexor[Title/Abstract] | 72 |
| #33 | Search "venlafaxine" [Supplementary Concept] | 2022 |

EmBase_2.3.2015

| ID | Search | Hits |
|----|--|---------|
| 1 | exp venlafaxine/ | 16546 |
| 2 | "venlafaxin".ti,ab,kw. | 4527 |
| 3 | efectin.ti,ab,kw. | 2 |
| 4 | efexor.ti,ab,kw. | 17 |
| 5 | effexor.ti,ab,kw. | 86 |
| 6 | trevilor.ti,ab,kw. | 4 |
| 7 | trewilor.ti,ab,kw. | 0 |
| 8 | vaxor.ti,ab,kw. | 0 |
| 9 | venla.ti,ab,kw. | 7 |
| 10 | venlax.ti,ab,kw. | 0 |
| 11 | viepax.ti,ab,kw. | 1 |
| 12 | wy 45030.ti,ab,kw. | 1 |
| 13 | wy45030.ti,ab,kw. | 1 |
| 14 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 | 16782 |
| 15 | exp diabetic neuropathy/ | 16105 |
| 16 | diabetes neuropathy.ti,ab,kw. | 68 |
| 17 | diabetic neuritis.ti,ab,kw. | 4 |
| 18 | diabetic neuropathies.ti,ab,kw. | 445 |
| 19 | diabetic polyneuritis.ti,ab,kw. | 2 |
| 20 | diabetic polyneuropathy.ti,ab,kw. | 1211 |
| 21 | neuropathy,diabetic.ti,ab,kw. | 113 |
| 22 | 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 | 16388 |
| 23 | 14 and 22 | 442 |
| 24 | exp "systematic review"/ | 85451 |
| 25 | (systematic* and review*).ti,ab,kw. | 107871 |
| 26 | 24 or 25 | 141893 |
| 27 | exp meta analysis/ | 88532 |
| 28 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw. | 81727 |
| 29 | 27 or 28 | 118153 |
| 30 | exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/ | 482168 |
| 31 | (random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw. | 3588682 |
| 32 | (trial or study or experiment).ti,ab,kw. | 6102655 |
| 33 | 31 and 32 | 1893774 |
| 34 | 30 or 33 | 2086828 |
| 35 | exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp | 699881 |

| ID | Search | Hits |
|----|--|---------|
| | outcomes research/ | |
| 36 | (consensus and development).ti,ab,kw. | 16632 |
| 37 | (outcomes and research).ti,ab,kw. | 90147 |
| 38 | (evidence and based and medicine).ti,ab,kw. | 27258 |
| 39 | 35 or 36 or 37 or 38 | 795198 |
| 40 | exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/ | 329172 |
| 41 | "consensus*".ti,ab,kw. | 129793 |
| 42 | "standard*".ti,ab,kw. | 1037282 |
| 43 | "recommendation*".ti,ab,kw. | 194555 |
| 44 | "Guidance*".ti,ab,kw. | 86391 |
| 45 | "guideline*".ti,ab,kw. | 290219 |
| 46 | 41 or 42 or 43 or 44 or 45 | 1572233 |
| 47 | 39 or 40 or 46 | 2350320 |
| 48 | 26 or 29 or 34 or 47 | 3844163 |
| 49 | 23 and 48 | 241 |

Cochrane_2.3.2015

| ID | Search | Hits |
|----|---|-------|
| #1 | Venlafaxin*.ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1137 |
| #2 | effexor:ti,ab,kw or efectin:ti,ab,kw or efexor:ti,ab,kw or trevilor:ti,ab,kw or venla:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 19 |
| #3 | #1 or #2 | 1140 |
| #4 | MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees | 1161 |
| #5 | Diabeti*.ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 16705 |
| #6 | Neuropathi*.ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2172 |
| #7 | #5 and #6 | 1042 |
| #8 | #7 or #4 | 1414 |
| #9 | #8 and #3 | 18 |