



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

**Metforminum**  
**w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych**

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

Nr: BOR.434.2.2017

Data ukończenia: 10 marca 2017

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT / AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DŚA</b>	Doustne środki antykoncepcyjne
<b>E/E'</b>	stosunek fali wczesnej napływu mitralnego do prędkości wczesnorozkurczowej pierścienia mitralnego
<b>EDD</b>	wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory (ang. end diastolic diameter)
<b>EDV</b>	objętość końcoworozkurczowa (ang. End-Diastolic Volume)
<b>EF</b>	frakcja wyrzutowa (ang. ejection fraction)
<b>GLS</b>	maksymalne globalne odkształcenie podłużne (ang. Global Longitudinal Strain)
<b>GLSR</b>	szybkość odkształcenia miokardium (ang. global longitudinal strain rate)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>I.S.</b>	Istotność statystyczna
<b>IQR</b>	Rozstęp międzykwartylowy (ang. interquartile range)
<b>IR</b>	Zespół insulinooporności (ang. insulin resistance)
<b>ITT</b>	intention-to-treat
<b>IVRT</b>	czas rozkurczu izowolumetrycznego (ang. isovolumic relaxation time)
<b>IVS</b>	grubość przegrody międzykomorowej (ang. interventricular septum)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LV</b>	lewa komora serca (ang. left ventricular)
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction)
<b>MD</b>	Różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NS</b>	nieistotne statystycznie
<b>OHSS</b>	Zespół hiperstymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome)
<b>PCOS</b>	Zespół policystycznych jajników, zespół wielotorbielowatych jajników (ang. polycystic ovary syndrome)
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>Prawo farmaceutyczne</b>	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381)
<b>PS</b>	Przegląd systematyczny
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>S-wave</b>	Rytm zatokowy (ang. sinus wave)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
2.1. Technologia oceniania .....	10
2.1.1. Informacje podstawowe .....	11
2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
2.2. Problem zdrowotny.....	12
2.2.1. Mechanizm działania metforminy .....	12
2.2.2. Zespół insulinooporności (IR) .....	13
2.2.3. Zespół policystycznych jajników (PCOS) .....	15
2.3. Technologie alternatywne .....	17
2.4. Opinie eksperckie.....	19
2.4.1. Zespół insulinooporności (IR) .....	20
2.4.2. Zespół policystycznych jajników (PCOS) .....	22
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	25
2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	26
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>26</b>
3.1. Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy .....	27
3.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	27
3.1.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	28
3.2. Zespół policystycznych jajników (PCOS) .....	37
3.2.1. Metodologia analizy klinicznej .....	37
3.2.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	38
3.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa .....	43
3.3.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL Metformax 850 2015 .....	43
3.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	44
3.4. Ograniczenia .....	44
<b>4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>44</b>
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym .....	52
<b>5. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>53</b>
<b>6. Źródła.....</b>	<b>57</b>
<b>7. Załączniki.....</b>	<b>59</b>
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji .....	59
7.1.1. Zespoły insulinooporności (IR) .....	59
7.1.2. Zespoły policystycznych jajników (PCOS).....	60
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia.....	61

---

7.3. Wykaz wcześniejszych opracowań Agencji ..... 68

# 1. Informacje o zleceniu

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

2016-04-01

PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we 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. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancję czynną metforminum:

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych do oceny
Metforminum	Tabletki powlekane, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, tabletki	1. zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy 2. zespół policystycznych jajników

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793 z późn. zm.)

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:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: **metforminum**, 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. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379
	Avamina, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386
	Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393
	Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409
	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423
	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765430
	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141
	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172
	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257
	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078967

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078998
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990079032
	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909990789306
	Glucophage 1000 mg, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248
	Glucophage 500 mg, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990789276
	Glucophage 850 mg, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990789290
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990213436
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990624768
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	5909990864461
	Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990654598
	Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991032913
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990053056
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909990933181
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 tabl.	5909990933198
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	5909991252069
	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316
	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316
	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253
	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253
	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718
	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	5909990935260
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	5909990933167
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	5909990933174
	Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990705474
	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990705726
	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990705894
	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990462018
	Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019
	Metifor, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl.	4013054024331
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457212
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990457229
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	5909990457236
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	4013054024348
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457311
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl.	5909990457328
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990457335

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	Bioton S.A. ul. Starościńska 5 02-516 Warszawa Polska
	Avamina, tabl. powl., 500 mg	
	Avamina, tabl. powl., 850 mg	
	Avamina, tabl. powl., 850 mg	
	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	
	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	
	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria
	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	
	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	
	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Pelplińska 19 83-200 Starogard Gdański Polska
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	
	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	Merck Santé s.a.s. 37, rue Saint-Romain 69008 Lyon Francja
	Glucophage 1000 mg, tabl. powl., 1000 mg	
	Glucophage 500 mg, tabl. powl., 500 mg	
	Glucophage 850 mg, tabl. powl., 850 mg	
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	Wörwag Pharma GmbH & Co. KG Calwer Str. 7 D-71 034 Böblingen Niemcy
	Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg	
	Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa Polska
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	
Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg		
Metformax 500, tabl., 500 mg		
Metformax 500, tabl., 500 mg		
Metformax 500, tabl., 500 mg		
Metformax 500, tabl., 500 mg		
Metformax 850, tabl., 850 mg		
Metformax 850, tabl., 850 mg		
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg		
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg		
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Bluefish Pharmaceuticals AB P.O. Box 49013 100 28 Stockholm	
Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg		
Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg		
Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg		



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
		Szwecja
	Metformin Galena, tabl., 500 mg	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Galena” ul. Krucza 62 50-984 Wrocław Polska
	Metformin Galena, tabl., 850 mg	
	Metifor, tabl., 500 mg	Polfarmex S.A. ul. Józefów 9 99-300 Kutno Polska
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	Berlin-Chemie AG Glienicke Weg 125 D-12489 Berlin Niemcy
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

- skuteczności klinicznej i praktycznej,
- bezpieczeństwa stosowania,
- relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej metforminum w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

- zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy,
- zespół policystycznych jajników.

### Dodatkowe informacje:

Substancja czynna metforminum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych były już przedmiotem oceny Agencji:

- Raport nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015, „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.” (Warszawa, marzec 2015 r.)
- Zlecenie MZ, pismo znak: MZ-PLA-460-13099-133/BRB/13 z 27 marca 2013 r. – nie przygotowano opracowania analitycznego dla tego zlecenia.

Powyższe opracowanie stanowi niezbędny załącznik do niniejszego opracowania.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015, „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.” (Warszawa, marzec 2015 r.), w zakresie o wskazań pozarejestacyjnych dla substancji czynnej metforminum.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych i wojewódzkich w dziedzinach: diabetologii, endokrynologii, endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości, oraz położnictwa i ginekologii i immunologii klinicznej oraz do ekspertów. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano 5 opinii eksperckich w przedmiotowej sprawie.

Wystąpiono również do MZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących liczby pacjentów oraz kosztów refundacji leków zawierających substancję czynną metforminum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych. Otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie.

### 2.1. Technologia oceniania

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015.

### 2.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące substancji czynnej metforminum na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Metformax 850, najczęściej sprzedawanego produktu leczniczego wg danych otrzymanych z NFZ.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej interwencji – metforminum (ChPL Metformax 850 2015, (850 mg))

Kategoria	Opis
Substancja czynna	Metforminum
Kod ATC	A10BA02
Grupa farmakoterapeutyczna	doustne leki przeciwcukrzycowe; pochodne biguanidu,
Postać farmaceutyczna	Tabletki
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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.</p> <p>Metformina ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,</li> <li>(2) w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie,</li> <li>(3) opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.</li> </ol> <p>Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntezę glikogenu. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT).</p> <p>U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metforminą wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów.</p>
Wskazania do stosowania na podstawie ChPL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Metformax 850 można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.</li> <li>• W zapobieganiu cukrzycy typu 2 u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.</li> </ul>
Dawkowanie	<p><u>Dorośli:</u></p> <p><i>Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 850 mg chlorowodoru metforminy (1 tabletki) 2 lub 3 razy na dobę w trakcie lub po posiłku.</li> <li>- Po 10-15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.</li> <li>- Maksymalna zalecana dawka metforminy wynosi 3 g na dobę.</li> <li>- Jeśli jest planowana zamiana innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminę, należy przerwać podawanie poprzednio stosowanego leku i rozpocząć stosowanie metforminy w dawce podanej powyżej.</li> </ul> <p><i>Leczenie skojarzone z insuliną</i></p> <p>Produkt leczniczy Metformax 850 i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Metforminę stosuje się zwykle w dawce początkowej 850 mg (1 tabletki) od 2 do 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Z uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę metforminy należy dostosować na podstawie parametrów czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna ocena czynności nerek</p> <p><i>Stan przedcukrzycowy (metformina w monoterapii)</i></p> <p>Zazwyczaj docelowo stosuje się 850 mg metforminy (1 tabletki) 2 razy na dobę podczas posiłku lub po</p>

Kategoria	Opis
	posiłku. Na rynku istnieje produkt o mocy umożliwiającej właściwe dostosowanie dawki (Metformax 500). Lekarz ustala, czy terapię należy kontynuować na podstawie regularnej oceny poziomu glukozy oraz współistniejących czynników ryzyka.

## 2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Przedmiotowa substancja czynna w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych była dotychczas dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. Treści wcześniejszych opinii RK/RP wiążących się merytorycznie z dokonywaną oceną przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wcześniejsze opinie RK/RP wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Nr i data wydania	Opinie/Stanowiska RK/RP
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości</b> nr 52/2015 z dnia 12 marca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną <b>metforminum</b> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p><b>Rada Przejrzystości</b> uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją leków, wymienionych w poniższej tabeli, zawierających substancję czynną metforminum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada Przejrzystości uważa, że praktyka kliniczna oraz dowody naukowe uzasadniają stosowanie metforminum w zakresie zespołu insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy oraz zespołu policystycznych jajników (PCOS). 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, powikłań ciąży oraz otyłości. Odnaleziono jedną niskiej jakości rekomendację zastosowania metforminy dotyczącą redukcji insulinooporności z użyciem metforminy u chorych bez zdiagnozowanej cukrzycy.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości</b> 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</p>	<p><b>Rada Przejrzystości</b> wyraża <b>pozytywną</b> opinię w sprawie objęcia refundacją we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych leków zawierających substancje czynne: metformina (...), wymienionych poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy);</li> <li>2. Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy;</li> <li>3. Zespół policystycznych jajników "</li> </ol> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Skuteczność metforminy (...) w następujących stanach: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, zespół policystycznych jajników (metformina), (...) została potwierdzona w badaniach naukowych.”</p>

## 2.2. Problem zdrowotny

Poniżej przytoczono informacje zawarte w raporcie nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015.

### 2.2.1. Mechanizm działania metforminy

Metformina nie stymuluje wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki. Główne mechanizmy jej działania to hamowanie wątrobowej produkcji glukozy oraz uwrażliwienie tkanek obwodowych (tkanka mięśniowa, tkanka tłuszczowa) na działanie insuliny, zarówno endo-, jak i egzogennej. Metformina wpływa na oksydację wewnątrzkomórkową, wskutek czego dochodzi do zmniejszenia syntezy ATP. Z kolei zmniejszenie stosunku ATP/ADP prowadzi do aktywacji AMP-kinazy, będącej energetycznym czujnikiem komórki. AMP-kinaza ulega pobudzeniu nawet przy nieznacznym niedoborze ATP. Na skutek jej pobudzenia dochodzi do:

- zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy (glikogenolizy i glukoneogenezy);
- zwiększenia obwodowego zużycia glukozy (zwiększony wychwyt i utylizacja glukozy przez mięśnie);
- zmniejszenia lipogenezy;
- pobudzenia procesu b-oksydacji (utylizacja wolnych kwasów tłuszczowych);
- zwolnienia wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym.

Dodatkowo, metformina uwrażliwia komórki b trzustki na działanie hormonów inkretynowych - glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP, glucose-dependent insulinotropic peptide) i glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, glucagon-like peptide 1). Z klinicznego punktu widzenia istotny jest również fakt, że lek ten zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę (w tym podawaną egzogennie). Poza tym nie stymuluje hipoglikemii, czyli jest w tym względzie lekiem bezpiecznym, a także nie naraża chorych na konieczność spożywania dodatkowych porcji kalorii.

Oprócz obniżania glikemii, metformina działa również:

- korzystnie na masę ciała poprzez redukcję trzewnej tkanki tłuszczowej;
- kardioprotekcyjnie – w badaniach United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) i UKPDS 10 lat później wykazano ponad 30-procentową redukcję ryzyka zawału serca u chorych z nadwagą stosujących metforminę [8, 9]. Lek ten ma korzystny wpływ na ścianę naczynia poprzez aktywację śródbłonkowej syntazy NO. Wpływa korzystnie na parametry układu krzepnięcia: zmniejszenie stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1) i czynnika von Willebranda, a zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu;
- na parametry gospodarki lipidowej (↓LDL, ↓TG, ↑HDL);
- przeciwnowotworowo – aktywowana przy udziale metforminy AMP-kinaza hamuje kinazę mTOR (kinaza białkowa treoninowo-serynowa), co prowadzi do zmniejszenia proliferacji komórek i tym samym zahamowania wzrostu guza. Obecnie oceniane są ewentualne korzyści wynikające ze stosowania metforminy jako terapii adjuwantowej przy chemioterapii.

[Strojek 2013]

## 2.2.2. Zespół insulinooporności (IR)

### Kod ICD-10

brak zdefiniowanego kodu ICD-10

### Definicja

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 insulinowrażliwych 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:

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

Wartość tego współczynnika w warunkach fizjologicznych wynosi 1,0. Wyższe wartości przemawiają za insulinoopornością obwodową lub pochodzenia wątrobowego. Obecnie wykorzystywany jest także wskaźnik HOMA2-IR.

$$\text{HOMA2-IR} = \frac{\text{stężenie glukozy na czczo (mg/dl)} \times \text{stężenie insuliny na czczo (mU/l)}}{405} \quad [\text{mg/dl} \times \text{mU/l}]$$

Wskaźnik HOMA-IR ściśle koreluje z indeksem insulinowrażliwości 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.



## Leczenie

Nie ma danych na temat zalecanej dawki metforminy w stanie przedcukrzycowym czy zespole metabolicznym. W badaniu Diabetes Prevention Program (DPP) u chorych ze stanem przedcukrzycowym stosowano dawkę 850 mg 2 razy dziennie.

[Strojek 2013]

### 2.2.3. Zespół policystycznych jajników (PCOS)

#### Kod ICD-10

E28.2 zespół policystycznych jajników

E28.21 zespół sklerotycznych jajników

E28.22 zespół Stein-Leventhala

#### Definicja, etiologia, epidemiologia, opis kliniczny, diagnoza

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 $\beta$ -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  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ), 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 stwierdzone 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 androgenym. 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 dominującego 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/m<sup>2</sup> i 11–50% kobiet z BMI poniżej 25 kg/m<sup>2</sup>. 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]

## Leczenie

Metformina od lat ma swoje miejsce w leczeniu PCOS. Lek ten, zmniejszając insulinooporność u pacjentek z PCOS, wpływa korzystnie na płodność. Reguluje cykle miesięczne, zmniejsza hirsutyzm, wpływa na redukcję masy ciała, poprawę parametrów gospodarki lipidowej oraz obniżenie stężenia CRP. Leczenie skojarzone cytrynianem klomifenu i metforminą poprawia częstość owulacji, a tym samym zwiększa liczbę ciąż. Lek ten stosowany jest zatem zarówno w leczeniu objawów PCOS, jak i w leczeniu bezpłodności. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego stosowanie metforminy w połączeniu z modyfikacją stylu życia (właściwa dieta oraz aktywność fizyczna) jest podstawową metodą terapii kobiet z PCOS.



Wykazano, że u pacjentek z PCOS stosujących metforminę przed zajściem w ciążę i w trakcie ciąży doszło do zmniejszenia liczby samoistnych poronień, powikłań położniczych i wad rozwojowych u płodu oraz ryzyka rozwoju cukrzycy ciążowej (GDM, gestational diabetes mellitus)]. Jakkolwiek metformina nie jest obecnie zarejestrowana do stosowania u kobiet w ciąży. Bezpieczeństwo tego rodzaju terapii nadal wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Rekomendowana dawka metforminy w PCOS to 1500 mg/dobę, maksymalnie do 2000 mg/dobę.

[Strojek 2013]

## 2.3. Technologie alternatywne

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Na podstawie rekomendacji klinicznych oraz otrzymanych opinii eksperckich alternatywnymi technologiami dla metforminum są:

- w zespole insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy: modyfikacja stylu życia, akarboza, orlistat, rosiglitazon, glarginy, pioglitazon;
- w zespole policystycznych jajników: doustna antykoncepcja, pioglitazon, liraglutyd, mioinositol, troglitazon, rozigitazon oraz inozytole.

Szczegóły opinii polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych do stosowania metforminum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych do stosowania metforminum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.**

Ekspert	Alternatywne technologie medyczne
<b>Zespół insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy</b>	
<b>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński – Konsultant krajowy w dz. endokrynologii</b>	Udokumentowaną skuteczność w zmniejszeniu ryzyka rozwoju cukrzycy, u pacjentów z nadwagą otyłością i stanem przedcukrzycowym (w/w jednostki związane są z obecnością insulinooporności) wykazano dla: -modyfikacji stylu życia (dieta i aktywność fizyczna) - zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy o 25% (na podstawie badania Finnish DPS) -akarbozy (zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy o 25%), na podstawie badania STOP-NIDDM -orlistatu w połączeniu ze zmianą stylu życia (zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy o 37%), na podstawie badania XENDOS -rosiglitazonu (zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy o 60%), na podstawie badania DREAM -glarginy (zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy o 28%), na podstawie badania ORIGIN
<b>Dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska Wojewódzki w dz. diabetologii*</b>	Powszechnie wiadomo, że bezpieczne i najbardziej efektywne leczenie pacjentów polega na zmianie stylu życia obejmującej wysiłek fizyczny i przestrzeganie zaleceń żywieniowych. Niestety w większości przypadków zalecenia te nie są realizowane. Badania kliniczne z randomizacją wykazały redukcję częstości występowania cukrzycy dzięki stosowaniu akarbozy – o 25% (STOP NIDDM). Dane z badań DREAM oraz DPP, wykazały skuteczność tiazolidynedionów. Leczenie oparte na inkretynach, które korzystnie wpływają na wydzielanie insuliny i funkcję komórek β, mogą okazać się również skuteczne. Pioglitazon vs metformina u pacjentów z zespołem metabolicznym. Spadek stężenia glukozy we krwi, hemoglobiny glikowanej i trójglicerydów w surowicy krwi był wyższy z metforminą, ale wzrost lipoprotein o wysokiej gęstości cholesterolu był wyższy pioglitazonem. Tylko metformina spowodował znaczne zmniejszenie wskaźnika masy ciała. Incremental cost-effective ratio był prawie 6 razy wyższy w grupie z pioglitazonem.
<b>Prof. dr hab. n. med. Wojciech Stanisław Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii*</b>	Za alternatywną metodę postępowania można uznać modyfikację stylu życia (dieta z ograniczeniem kalorii, redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej) [1], jednak niski tzw. compliance w istotny sposób ogranicza jej skuteczność, zwłaszcza w warunkach dużego rozpowszechnienia nadwagi, otyłości i insulinooporności w społeczeństwie. Inne leki zmniejszające insulinooporność, np. tiazolidynediony (TZD, np. pioglitazon) [2] odznaczają się znacznie gorszym w porównaniu z metforminą profilem bezpieczeństwa, powodują przyrost masy ciała i są znacznie droższe, stąd nie mogą być brane pod uwagę jako alternatywa. W przeciwieństwie do metforminy stosowanie TZD poza wskazaniami diabetologicznymi nie jest rekomendowane przez żadne towarzystwo naukowe. Reasumując, nie ma alternatywnej technologii medycznej.
<b>Zespół policystycznych jajników</b>	
<b>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński – Konsultant krajowy w</b>	Lekiem I rzutu jest doustna antykoncepcja. Nie ma natomiast alternatywnej metody leczenia dla pacjentek z zespołem policystycznych jajników planujących ciążę.

Ekspert	Alternatywne technologie medyczne
dz. endokrynologii	
<p><b>Dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska – Konsultant Wojewódzki w dz. diabetologii*</b></p>	<p>Dieta i regularna aktywność fizyczna mają kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia PCOS, szczególnie u kobiet z nadwagą lub otyłością. Modyfikacja stylu życia jest niezbędne do przerwania błędnego koła zaburzeń hormonalno-metabolicznych.</p> <p>U pacjentek z PCOS nadmiar androgenów predysponuje do otyłości brzusznej, która z kolei nasila insulinooporność i hiperinsulinemię, a te dodatkowo nasilają hiperandrogenizm.</p> <p>U kobiet z nietolerancją lub nieskutecznością metforminy można rozważyć zastosowanie pioglitazonu, pamiętając o możliwych skutkach ubocznych.</p> <p>Metformina vs pioglitazon. Metaanaliza sześciu badań z udziałem łącznie 278 kobiet z PCOS wykazała: pioglitazon okazał się znacznie bardziej skuteczny niż metformina w zmniejszeniu stężenia insuliny na czczo (p = 0,002, standaryzowane średnie różnice [SMD] = -0,37, 95% przedział ufności [CI] [-0,61, -0,13]). Podobnie, pioglitazon okazał się znacznie bardziej skuteczny niż metformina poprawę wskaźnika HOMA-IR (P = 0,014, SMD = -0,32 95% CI [-0,57, -0,06]). Jednakże pioglitazon była znacznie mniej skuteczna niż metformina do zmniejszenia wskaźnika masy ciała (BMI; p = 0,038, SMD = 0,25, 95% CI: [0,01, 0,49]). Działanie pioglitazonu poziom glukozy na czczo, poziom testosteronu i skalę Ferriman-Gallwey były podobne do metforminy (P większe niż 0,05 dla wszystkich).</p> <p>Metformina vs liraglutyd. 32 otyłe kobiety (w wieku 27,6 ± 7,2 lat, BMI 39,5 ± 6,2 kg / m (2)) z nowo rozpoznany PCOS zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej liraglutyd 1,2 mg QD sc (n = 17) lub metforminę 1000 mg BID PO (n = 15) przez 12 tygodni. Analiza wykazała istotne zmniejszenie BMI (-0,98 kg / m (2); p &lt;0,001) masy ciała (- 2,52 kg; p &lt;0,001), obwodu talii (-3,38 cm; p &lt;0,001) i masa tkanki tłuszczowej (-1,26%; p &lt;0,001) w obu ramionach badania bez znaczących różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi. Jednak w podgrupie pacjentów (n = 9) z opornością na insulinę (HOMA (IR) &gt; 2), znaczną otyłością i większym ryzykiem zespołu metabolicznego (OR = 3,9), w grupie leczonej liraglutydem stwierdzono większą redukcję masy ciała w porównaniu do grupy otrzymującej metforminę (średni BMI zmniejszył się 2,13 kg / m (2), w porównaniu 20,62 kg / m (2)).</p> <p>Metformina vs mioinositol. Badanie z randomizacją, 34 otyłe kobiety z PCOS. Zarówno metformina i mioinositol znacząco zmniejszyły wydzielanie insuliny w OGTT oraz zwiększyły wrażliwość na insulinę. Metformina znacznie zmniejszyła masę ciała i poprawiła cykl miesiączkowy i wyniki w skali Ferriman-Gallwey. leczenie metforminą było również związane ze znacznym spadkiem poziomów LH i estradiolu, androgenów i hormonu anty-Mullerowskiego. Żaden z tych klinicznych i hormonalnych zmian nie był obserwowany podczas podawania mioinositol.</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Robert Zygmunt Spaczyński – Konsultant Krajowy w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości*</b></p>	<p>W przypadku chorych z insulinoopornością i PCOS, metformina jest preparatem tańszym i bezpieczniejszym w stosowaniu, o porównywalnej lub nawet lepszej skuteczności terapeutycznej niż inne insulinouczulacza (tiazolidinediony – troglitazon, pioglitazon, rozigliptazon oraz inozytole).</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Wojciech Stanisław Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii*</b></p>	<p>Alternatywną metodą postępowania jest modyfikacja stylu życia (dieta z ograniczeniem kalorii, redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej) [1], jednak niski tzw. compliance w istotny sposób ogranicza jej skuteczność. Metformina bywa zalecana w ramach wspomaganie modyfikacji stylu życia.</p> <p>U szczupłych kobiet z PCOS z insulinoopornością zalecany bywa pioglitazon [2], jednak ma znacznie gorszy w porównaniu z insuliną profil bezpieczeństwa, przyrost masy ciała związany z leczeniem i wyższe koszty sprawiają, że lek ten nie może być w praktyce rozważany jako alternatywa podlegająca refundacji.</p> <p>Reasumując, nie ma alternatywnej technologii medycznej</p>

\* - dane bibliograficzne do wglądu w załączonej do materiałów korespondencji z ekspertami

Ponadto w raporcie Agencji nr AOTMiT-BOR-434-3/2015 zawarto następujące technologie alternatywne dla ocenianych wskazań:

- 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.

- Zespół policystycznych jajników. Metformina stosowana jest w PCOS w leczeniu niepłodności, jako terapia adjuwantowa wraz z cytrynianem klomifenu, 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.

## 2.4. Opinie eksperckie

Do opracowania włączono 5 opinii eksperckich, w tym 2 od Konsultantów Krajowych (w dziedzinach: endokrynologia ginekologiczna i rozrodczość; endokrynologia) oraz 3 od Konsultantów Wojewódzkich (w dziedzinach: endokrynologia ginekologiczna i rozrodczość; endokrynologia; diabetologia). Szczegóły opinii eksperckich w podziale na oceniane wskazania pozarejestacyjne przedstawiono w poniższych tabelach.

## 2.4.1. Zespół insulinooporności (IR)

Tabela 4. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania metforminum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński – Konsultant krajowy w dz. endokrynologii</b></p>	<p>Metformina jest lekiem o udowodnionej skuteczności w prewencji cukrzycy typu 2. Amerykańskie badanie Diabetes Prevention Program, przeprowadzone w latach 1998-2001, wykazało zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy o 31%, w przypadku stosowania metforminy w dawce 2 x 850 mg w grupie osób z otyłością i nietolerancją glukozy. W/w stany związane są z obecnością insulinooporności. Nielezione prowadzą do rozwoju chorób cywilizacyjnych (otyłości, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy), leczenie których wymaga dużych nakładów finansowych oraz wpływa na skrócenie długości i obniżenie jakości życia.</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Dane literaturowe oraz doświadczenia własne, potwierdzają skuteczność i użyteczność stosowania metforminy w w/w jednostkach chorobowych.</p>
<p><b>Dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska – Konsultant Wojewódzki w dz. diabetologii</b></p>	<p>Insulinooporność prowadzi do szeregu zaburzeń metabolicznych, dlatego wymaga leczenia. Insulinooporność z towarzyszącą hiperinsulinemią u części chorych powodują stan przedcukrzycowy, z nieprawidłową glikemią na czczo lub nieprawidłową tolerancją glukozy. Stan przedcukrzycowy występuje u 344 mln pacjentów na świecie, stanowi ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. Włączenie leczenia metforminą u tych chorych zmniejsza o 31% ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2. Metformina jest lekiem zalecanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w celu prewencji farmakologicznej cukrzycy typu 2: pacjentom charakteryzującym się obecnością stanu przedcukrzycowego (IGF, nieprawidłowa glikemia na czczo lub IGT, nieprawidłowa tolerancja glukozy) należy zalecać zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej (przynajmniej 150 min tygodniowo). U osób w stanie przedcukrzycowym, zwłaszcza przy współistniejących IFG i IGT, oraz u kobiet po przebytej GDM należy rozważyć prewencję farmakologiczną cukrzycy w postaci stosowania metforminy (PTD 2017). Stosowanie metforminy pacjentów z zespołami insulinooporności zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Insulinooporność jest elementem zespołu metabolicznego, włączenie metforminy u tych chorych ma korzystny wielokierunkowy wpływ na poprawę parametrów lipidowych, ciśnienia tętniczego, markerów stanu zapalnego. Stosowanie metforminy jest korzystne w leczeniu innych zespołów insulinooporności np. zespołu lipodystrofii w przebiegu zakażenia HIV, human immunodeficiency virus.</p> <p>Metformina zwiększa wrażliwość na insulinę nie zwiększając ryzyka hipoglikemii co powoduje, że jest lekiem bezpiecznym. Główne mechanizmy działania metforminy to zmniejszanie wątrobowej produkcji glukozy (glikogenolizy i glukoneogenezy) oraz uwrażliwianie tkanki mięśniowej i tłuszczowej na działanie insuliny, zwiększenie wychwytu -i utylizacji glukozy przez mięśnie, zwolnienie wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym, pobudzenie utylizacji wolnych kwasów tłuszczowych, zmniejszenie lipogenezy, zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę. Ponadto metformina redukuje trzewną tkankę tłuszczową, działa kardioprotekcyjnie.</p> <p>Metformina jest lekiem powszechnie stosowanym od wielu lat u chorych z</p>	<p>Trudno znaleźć powód dla którego metformina nie powinna być finansowana ze środków publicznych w przypadku publicznym w przypadku leczenia zespołów insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.</p>	<p>Według mojej oceny metformina powinna być finansowana ze środków publicznych w zespołach insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy. Lek ma potwierdzoną skuteczność w badaniach klinicznych, jest bezpieczny, dobrze tolerowany i tani.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
	insulinoopomością, ze skutecznością potwierdzoną w licznych badaniach klinicznych, dobrze tolerowanym przez pacjentów.		
<b>Prof. dr hab. n. med. Robert Zygmunt Spaczyński – Konsultant Krajowy w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>	TAK, w przypadku stwierdzonej insulinooporności u kobiet z zespołem policystycznych jajników, hipertekozą oraz idiopatycznym hirsutyzmem		
<b>Prof. dr hab. n. med. Wojciech Stanisław Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- insulinooporność, często związana z otyłością jest zaburzeniem metabolicznym o wielu szczególnie niekorzystnych skutkach zdrowotnych, takich jak zaburzenia lipidowe (hipercholesterolemia), cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, miażdżycowa choroba wieńcowa i zawał serca, udar mózgu, niektóre nowotwory, będących pierwszą przyczyną umieralności i chorobowości.</li> <li>- nadwaga i otyłość, którym zwykle towarzyszy insulinooporność występuje w Polsce w 49,55% [1].</li> <li>Wśród dzieci insulinooporność stwierdza się w 3,8-44%, [2] (w zależności od kryteriów i badanej populacji)</li> <li>- mała skuteczność tzw. modyfikacji stylu życia (niski compliance) stwarza konieczność farmakoterapii</li> <li>- redukcja insulinooporności - zasadniczy mechanizm działania metforminy</li> <li>- udowodniona skuteczność</li> <li>- niska cena leku</li> </ul>		<p>W mojej opinii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- duże rozpowszechnienie nadwagi i otyłości w społeczeństwie, ze stałą tendencją do wzrostu częstości ich występowania, a co za tym idzie wzrastająca liczba przypadków insulinooporności,</li> <li>- poważne konsekwencje zdrowotne, społeczne i ekonomiczne tego zjawiska: istotne zwiększenie ryzyka dalszych zaburzeń metabolicznych i chorób (hiperlipidemia, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, miażdżycowa choroba wieńcowa, zawały serca i udary mózgu, niektóre nowotwory) będących pierwszą przyczyną umieralności i chorobowości</li> <li>- niewystarczające efekty propagowania tzw. modyfikacji stylu życia</li> <li>- skuteczność metforminy przy bezpieczeństwie jej stosowania</li> <li>- prawdopodobnie bardzo korzystny wskaźnik „koszt-efektywność”</li> </ul> <p>uzasadniają finansowanie tej technologii ze środków publicznych.</p>
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Romuald Dębski - Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b>	W insulinooporności wnioski są analogiczne albowiem, insulinooporność często występuje z PCOS i jest klasycznym stanem przedcukrzycowym.	Nie znam takich przeciwwskazań – u niektórych pacjentów może wystąpić zła tolerancja leku (nudności, wymioty) ale nie jest to powód od odstąpienia od finansowania leku ze środków publicznych.	

\* - dane bibliograficzne do wglądu w załączonej do materiałów korespondencji z ekspertami

## 2.4.2. Zespół policystycznych jajników (PCOS)

Tabela 5. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania metforminum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół policystycznych jajników (PCOS).

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński – Konsultant krajowy w dz. endokrynologii</b></p>	<p>Wg zaleceń Endocrine Society (2013) stosowanie metforminy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· jest rekomendowane u pacjentek z zespołem policystycznych jajników i upośledzoną tolerancją glukozy, po niepowodzeniu wprowadzenia modyfikacji stylu życia.</li> <li>· jest lekiem 2-go rzutu u pacjentek z zespołem policystycznych jajników i zaburzeniami miesiączkowania, które nie mogą przyjmować lub nie tolerują antykoncepcji doustnej.</li> <li>· rekomenduje się ją jako metodę wspomagającą leczenie niepłodności przy zastosowaniu metody IVF (zapobiega to zespołowi hiperstymulacji jajników)</li> <li>· jest lekiem 2-go rzutu w leczeniu: skórnej manifestacji zespołu policystycznych jajników, otyłości, prewencji powikłań ciążowych.</li> </ul> <p>Wspólne stanowisko American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Androgen Excess, PCOS Society z 2015 roku, w sprawie leczenia zespołu policystycznych jajników mówi, że metformina jest lekiem powszechnie stosowanym w monoterapii u młodych i dorastających dziewcząt z zespołem policystycznych jajników jako pierwsza linia leczenia lub w skojarzeniu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi czy antyandrogenami.</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Dane literaturowe oraz doświadczenia własne, potwierdzają skuteczność i użyteczność stosowania metforminy w w/w jednostce chorobowej.</p>
<p><b>Dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska – Konsultant Wojewódzki w dz. diabetologii*</b></p>	<p>Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest jedną z najczęstszych przyczyn zaburzeń miesiączkowania oraz niepłodności kobiecej. Kobiety z PCOS są dodatkowo narażone na rozwój takich zaburzeń jak: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca typu 2 oraz choroby sercowo-naczyniowe. Podstawowa przyczyna obrazu klinicznego PCOS wiąże się ze zmniejszoną wrażliwością tkanek na insulinę, prowadzącą do hiperinsulinemii.</p> <p>Metformina jest od wielu lat stosowana u pacjentek z PCOS. W leczeniu farmakologicznym PCOS istotne znaczenie ma uwrażliwienie na insulinę. Wykazano, że metformina ma korzystny krótkotrwały wpływ na insulinooporność i inne markery ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet z PCOS bez cukrzycy typu 2. Część autorów opisała wpływ na redukcję masy ciała. Metformina, zmniejszając insulinooporność i wtórną hiperinsulinemii u pacjentek z PCOS, sprzyja zmniejszeniu androgeny w jajnikach. Metformina może zmniejszyć stężenie androgenów o około 11% u kobiet z PCOS w porównaniu do placebo. Wykazano korzystny wpływ na owulację.</p>	<p>Wykazanie potencjalnych długoterminowych konsekwencji zdrowotnych u kobiet z PCOS skłoniło do zastosowania środków zwiększających wrażliwość na insulinę, takich jak metformina. Zmniejszenie oporności na insulinę, powinno wpłynąć na redukcję ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2. Jednakże, nie ma mocnych dowodów potwierdzających długoterminowe korzyści ze stosowania metforminy u kobiet z PCOS. Nie ma twardych dowodów na poparcie stosowania metforminy w celu zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym. Wydaje się, że zmiana stylu życia jest skuteczniejsza niż metformina w zmniejszeniu ryzyka sercowo-naczyniowego oraz w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy typu 2. Sugeruje się, że stosowanie metforminy może być rozważane u kobiet z PCOS, które po zastosowaniu zmiany stylu życia nie uzyskały poprawy upośledzonej tolerancji glukozy oraz u</p>	<p>Uważam, że metformina powinna być objęta refundacją dla pacjentek z PCOS. Zespół policystycznych jajników ma różnorodny obraz kliniczny i wymaga indywidualnego podejścia terapeutycznego do każdej pacjentki. Nie ma jednej efektywnej metody w leczeniu PCOS. Skuteczne leczenie PCOS daje szansę na urodzenie dziecka i zmniejszenie ryzyka powikłań metabolicznych. Kobieta powinna mieć możliwość skorzystania z różnych refundowanych opcji terapeutycznych. Dzięki temu jest szansa na wybór najbardziej optymalnej metody leczenia dla konkretnej pacjentki.</p>



Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
		<p>kobiet z upośledzoną tolerancją glukozy.</p> <p>W porównaniu z placebo, metformina w terapii rozrodu zwiększa częstość owulacji jak również zwiększa ilość klinicznych ciąży jeżeli stosowana jest sama lub z cytrynianem klomifenu jednakże nie wykazano aby zmniejszała ryzyko poronień oraz stosowanie metforminy nie wpłynęło na zwiększenie liczby żywych urodzeń.</p>	
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Robert Zygmunt Spaczyński – Konsultant Krajowy w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b></p>	<p>TAK, ale zasadniczo tyko w przypadku stwierdzonej insulinooporności/nietolerancji glukozy u kobiet z zespołem policystycznych jajników.</p>	<p>NIE jest rekomendowanym lekiem do indukcji owulacji</p> <p>NIE jest rekomendowanym lekiem do leczenia oligoowulacji oraz hiperandrogenizacji</p> <p>NIE potwierdzono wpływu metforminy na zmniejszenie odsetka samoistnych poronień u kobiet z PCOS</p>	
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Wojciech Stanisław Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- najczęstsze zaburzenie endokrynologiczne u kobiet w okresie reprodukcyjnym (ok 10% populacji), istotnie zmniejszające szanse zajścia w ciążę</li> <li>- u ok. połowy chorych z PCOS stwierdza się otyłość wiodącą do insulinooporności, choć także u kobiet szczupłych z PCOS spadek wrażliwości na insulinę stwierdza się częściej niż w populacji ogólnej</li> <li>- istnieje wiele dowodów na skuteczność leczenia metforminą w przypadkach PCOS przebiegających z insulinoopornością w zakresie <ul style="list-style-type: none"> <li>a/ poprawy wskaźników prokreacji</li> <li>b/ zmniejszenia hiperandrogenizmu (klinicznego i hormonalnego).</li> </ul> </li> <li>- wiele Towarzystw Naukowych w standardach postępowania w PCOS zaleca stosowanie metforminy</li> <li>- jest to relatywnie tania forma leczenia – prawdopodobnie korzystny wskaźnik „koszt-efektywność”</li> </ul>		<p>W mojej opinii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- duża częstość występowania insulinooporności wśród kobiet w okresie reprodukcyjnym, zarówno z otyłością jak i szczupłych</li> <li>- istotne konsekwencje tego zaburzenia: zmniejszenie szans prokreacyjnych, udział oporności insulinowej w zaburzeniach wydzielania hormonów (rozwój hiperandrogenizmu)</li> <li>- udowodniona korzystna rola metforminy w leczeniu, jako czynnika korygującego kluczowe zaburzenia hormonalne (insulinooporność, hiperandrogenizm)</li> <li>- względne bezpieczeństwo terapii, również w przypadku ciąży (brak opisanych przypadków działania teratogennego)</li> <li>- niskie koszty</li> <li>- pozytywna opinia wielu Towarzystw Naukowych uzasadniają finansowanie tej technologii ze środków publicznych.</li> </ul>
<p><b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Romuald Dębski - Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości</b></p>	<p>W PCOS – udowodniono, że metformina zastosowana u pacjentek z PCOS obniża ryzyko hiperstymulacji w kontrolowanej stymulacji owulacji, obniża ryzyko poronień oraz zwiększa wskaźnik implantacji ciąży.</p>	<p>Nie znam takich przeciwwskazań – u niektórych pacjentów może wystąpić zła tolerancja leku (nudności, wymioty) ale nie jest to powód odstąpienia od finansowania leku ze środków publicznych.</p>	<p>PCOS jest najczęstszą endokrynopatią występującą wśród kobiet w okresie prokreacyjnym. Jest odpowiedzialny za zaburzenia miesiączkowania, cykle bezowulacyjne, przerost endometrium, zmiany skórne i nadmierne owłosienie skóry u kobiet. Z uwagi na współwystępowanie z insulinoopornością może doprowadzić do nietolerancji glukozy, rozwoju</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
			<p>cukrzycy ciężowej oraz cukrzycy typu II a także zespołu metabolicznego.</p> <p>Zastosowanie metforminy poprawia jakość komórki jajowej, chroni przed przedwczesną luteinizacją pęcherzyka dominującego w jajniku oraz chroni przed przedwczesną przemianą doczesnową endometrium. Poprawia stymulację owulacji prowadzoną gonadotropinami, pozwala na ograniczenie dawki stosowanych gonadotropin co w konsekwencji może uchronić pacjentkę przed hiperstymulacją. Poprawia współczynnik implantacji zarodka i obniża ryzyko poronienia ciąży, co w konsekwencji zwiększa wskaźnik żywych urodzeń.</p>

\* - dane bibliograficzne do wglądu w załączonej do materiałów korespondencji z ekspertami



## 2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Wyszukiwanie aktualizacyjne zaleceń, wytycznych i rekomendacji klinicznych, przeprowadzono w dniu 8.03.2017 r. Do przeglądu wytycznych klinicznych włączano wytyczne dotyczące leczenia: 1. zespołów insulinooporności (IR) w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, 2. zespołu policystycznych jajników.

Do przeglądu wytycznych i rekomendacji klinicznych włączono łącznie 5 rekomendacji, w tym 1 zalecenia dotyczące IR (KDOO 2015) oraz 4 rekomendacje dotyczące PCOS (ACCEPT 2016, WHO 2016, AACE/ACE 2015, ISE 2015). Wytyczne ACCEPT 2016, WHO 2016, AACE/ACE 2015 oraz ISE 2015 powstały na podstawie przeglądu systematycznego badań oraz konsensusu eksperckiego, natomiast zalecenia KDOO 2015 – na podstawie przeglądu badań i konsensusu eksperckiego.

Zespół insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy: odnaleziono wytyczne KDOO 2015 wskazują na wpływ metforminum na zmniejszone wchłanianie witaminy B12 oraz kwasu foliowego u pacjentów z insulinoopornością. W pierwszej linii leczenia zalecenia wskazują na zastosowanie diety z ograniczeniem węglowodanów oraz zwiększenie aktywności fizycznej u pacjentów z insulinoopornością.

PCOS: wytyczne WHO 2016 i ISE 2015 odnoszą się do leczenia niepłodności u kobiet z PCOS i zalecają stosowanie metforminum w połączeniu z klomifenem w celu, jeżeli wystąpiła u nich oporność na klomifen. Wytyczne ISE 2015 nie rekomendują metforminum jako podstawowego leku w leczeniu niepłodności u kobiet z PCOS. Wytyczne ACCEPT 2016 i ISE 2015 rekomendują stosowanie metforminum podczas przygotowania kobiet z PCOS do procedury in-vitro, co sprzyja ograniczeniu częstości występowania zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS). Wytyczne AACE/ACE 2015 wskazują, że metforminum jest powszechnie stosowana w leczeniu hiperandrogenizmu u dziewczynek i dziewcząt z PCOS jako lek pierwszego rzutu w monoterapii lub w skojarzeniu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi oraz lekami o działaniu anty-androgenicznym.

Podsumowanie informacji zawartych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczące praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Zespoły insulinooporności (IR)</b>	
<b>KDOO 2015</b> <b>Knowledge Centre for Dietitians for Prevention and Management of Overweight and Obesity, Holandia</b>  Zalecenia dotyczące leczenia insulinooporności  Zalecenia opracowane na podstawie przeglądu literatury oraz konsensusu eksperckiego	- w pierwszej linii leczenia stosowana jest dieta z ograniczeniem łatwo przyswajalnych węglowodanów oraz regularna aktywność fizyczna o umiarkowanym wysiłku. - biguanidy (metformina) zmniejszają wchłanianie witaminy B12 (hydroksykobalaminy) i kwasu foliowego. - w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2, metforminum jest skuteczna w leczeniu insulinooporności, aczkolwiek jest mniej skuteczna niż leczenie skojarzone: ćwiczenia fizyczne i dietę z ograniczeniem łatwo przyswajalnych węglowodanów.
<b>Zespół policystycznych jajników (PCOS)</b>	
<b>ACCEPT 2016</b> <b>Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence group, Australia i Azja Południowo-Wschodnia</b>  Wytyczne dotyczące zapobiegania i wykrywania zespołu hiperstymulacji jajników.  Wytyczne na podstawie przeglądu systematycznego oraz konsensusu eksperckiego	Jednoczesne stosowanie <b>metforminum</b> u kobiet z PCOS, u których przeprowadzone będą procedury in-vitro lub ICSI zmniejsza częstość występowania OHSS (poziom dowodów: 1a; stopień konsensusu: $\alpha$ )  <u>Uwagi:</u> Poziom dowodów: 1a – przeglądy systematyczne lub meta-analizy RCT. Stopień konsensusu: $\alpha$ – jednomyślny.
<b>WHO 2016</b> <b>World Health Organization,</b>	Rekomendacje dla klomifenu (silna rekomendacja, „we strongly recommend”): - u pacjentek opornych na klomifen można podać niskie dawki gonadotropin, klomifen z <b>metforminą</b>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Świat</b></p> <p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentek z PCOS, u których nie występuje owulacja.</p> <p>Wytyczne na podstawie przeglądu systematycznego oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>lub diatermię laparoskopową jajników (dowody niskiej jakości)</p> <p>Rekomendacje dla <b>metforminum</b> (słabe rekomendacje, „we suggest weak recommendations”):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metforminum może być stosowane w monoterapii w celu poprawy wskaźników owulacji i wskaźnika ciąży u kobiet z PCOS, u których nie występuje owulacja i stwierdzono bezpłodność po wykluczeniu innych czynników powodujących bezpłodność, jeżeli nie są dostępne urządzenia do monitorowania klomifenu lub letrozolu, które są lekami bardziej skutecznymi niż metformina (wysoka jakość dowodów)</li> <li>- metformina w leczeniu skojarzonym z klomifenem korzystniej wpływa na wskaźniki płodności niż podanie klomifenu w monoterapii u kobiet z PCOS, u których stwierdzono oporność na klomifen, nie wykazano owulacji oraz stwierdzono bezpłodność po wykluczeniu innych czynników powodujących bezpłodność (wysoka jakość dowodów)</li> <li>- nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie innych substancji czynnych uwrażliwiających na działanie insuliny, takich jak tiazolidynodiony, D-chiro-inozytol i mio-inozytol w leczeniu bezowulacyjnych pacjentek z PCOS (dowody niepodlegające ocenie jakości).</li> </ul>
<p><b>AACE/ACE 2015</b> <b>American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology, USA</b></p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia hiperandrogenizmu i PCOS</p> <p>Wytyczne na podstawie przeglądu systematycznego oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>Metformina jest powszechnie stosowana u młodych dziewczynek i dziewcząt z PCOS jako lek pierwszego rzutu w monoterapii lub w skojarzeniu z DŚA i lekami anti-androgenicznymi. U chudych nastolatek, niska dawka, tj. 850 mg na dobę, może być skuteczna w zmniejszaniu objawów PCOS; u nastolatek z nadwagą i otyłością może być konieczne zwiększanie dawki do 1,5 do 2,5 g na dobę.</p> <p><u>Uwagi:</u> Nie określono siły zaleceń ani poziomu jakości dowodów.</p>
<p><b>ISE 2015</b> <b>Italian Society of Endocrinology, Włochy</b></p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia zaburzeń reprodukcji u kobiet z PCOS</p> <p>Wytyczne na podstawie przeglądu systematycznego oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Rekomendacje odnoszące się do metforminum:</u></p> <p>3.2. Metforminum nie jest rekomendowana jako lek podstawowy w leczeniu niepłodności u kobiet z PCOS. Jednak rekomendowane jest leczenie skojarzone metforminum z klomifenem jako leczenie drugiego rzutu u osób opornych na klomifen. (silna rekomendacja)</p> <p>3.3. ISE rekomenduje podanie gonadotropin w leczeniu trzeciego rzutu w leczeniu niepłodności u kobiet z PCOS. Metforminum można stosować jako adiuwant w celu zapobiegania wystąpienia OHSS u kobiet poddawanych stymulacji gonadotropinami (silna rekomendacja)</p> <p>4.1. ISE proponuje DŚA, metforminum lub kombinację obu w celu leczenia dysfunkcji reprodukcyjnych u kobiet z PCOS, które nie planują ciąży. Wybór powinien być spersonalizowany, po dokonaniu oceny cech i potrzeb każdej indywidualnej pacjentki. (słaba rekomendacja)</p> <p>5.1. ISE proponuje metforminum dla tych kobiet z PCOS, które nie planują ciąży, ale dążą do długotrwałego wznowienia owulacji, szczególnie u kobiet ze zmianami metabolicznymi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na zmianę stylu życia. (słaba rekomendacja)</p> <p>5.2. Zastosowanie metforminum i DŚA w leczeniu skojarzonym może być rozważone u niektórych kobiet z PCOS, w celu złagodzenia negatywnych skutków metabolicznych DŚA i poprawy składu tkankowego ciała.</p>

## 2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia m.in.: 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 Care Excellence, LBI-HTA – Ludwig Boltzman Institut fuer Health Technology Assessment, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej metforminum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

## 3. Wskazanie dowodów naukowych

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

## 3.1. Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy

### 3.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W dniach 17-18.01.2017 r. analityk AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie aktualizujące od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTMiT-BOR-434-3/2015, tj. od 2.03.2015 r., w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje 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.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, serie przypadków i opisy przypadków. Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

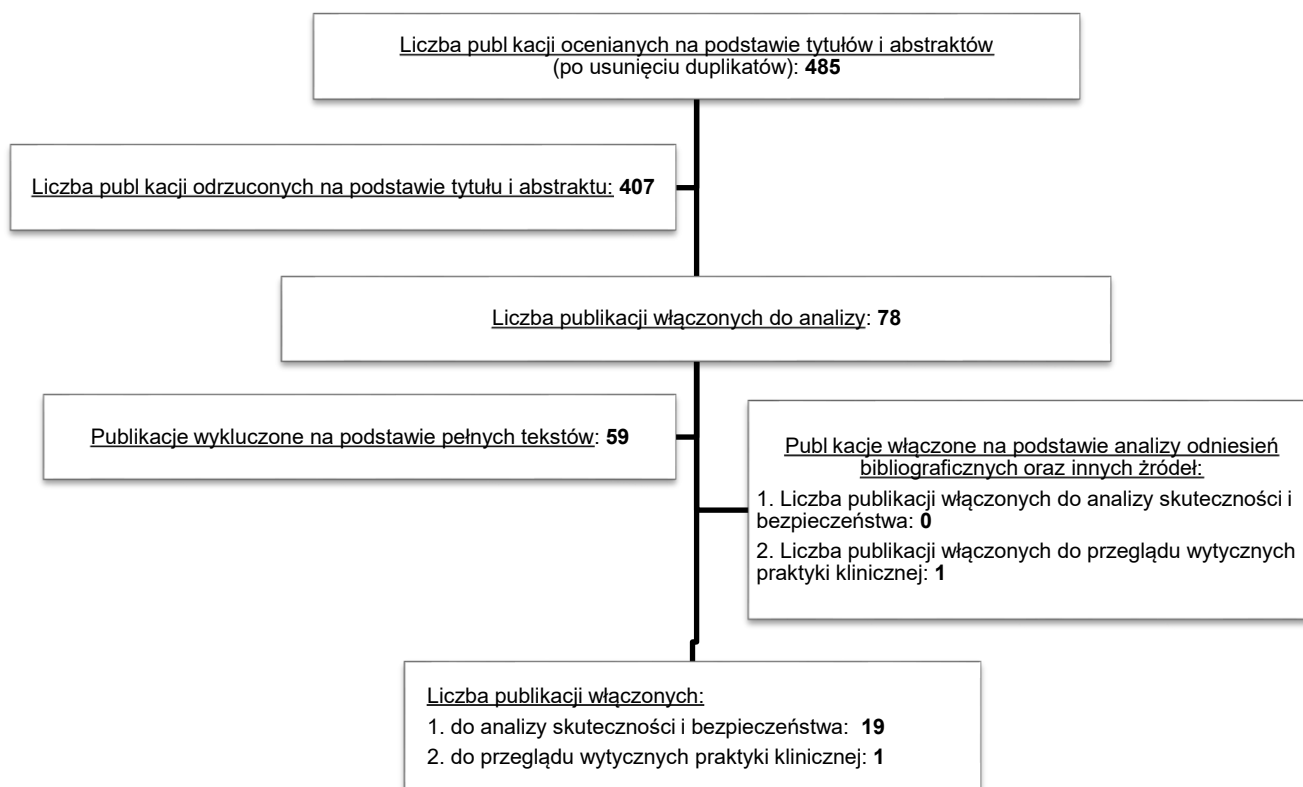
Należy podkreślić, że wskazanie „zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy” stanowi rozległy i niesprecyzowany problem zdrowotny. Prawidłowe zastosowanie metodologii HTA wymaga w takim przypadku sprecyzowania wskazania poprzez uściślenie, o jakie konkretnie choroby chodzi, i wykonania oddzielnego przeglądu systematycznego dla każdej z tych chorób. W przypadku wskazania „zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy” wymieniono odnalezione badania w podziale na subpopulacje.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 7. Kryteria włączenia do przeglądu – zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.

Opis	Komentarz
<u>Populacja, interwencja:</u> pacjenci z zespołami insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	-
<u>Interwencja:</u> metforminum	-
<u>Komparator:</u> dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania bezpośrednio porównujące metforminum 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 przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli nie zostaną zidentyfikowane badania RCT z follow up umożliwiające wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy włączano badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Jeśli nie zostały znalezione badania obserwacyjne, włączano opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych i listów do redakcji. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność, odpowiedź na leczenie, jakość życia, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, publikacje włączone, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

**Schemat 1. Diagram PRISMA – zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.****3.1.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

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 850].

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-Buczowska 2013],
- w przebiegu chorób wirusowych, tj. HIV, HCV,
- w przebiegu nowotworu piersi.

[AOTMiT-BOR-434-3/2015]

W ramach przeglądu dostępnej literatury odnaleziono 19 publikacji (10 badań randomizowanych z grupą kontrolną, 9 badań obserwacyjnych) dotyczących zastosowania metforminy w wyżej opisanych schorzeniach, w których współwystępowała insulinooporność.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa metforminum włączono łącznie 9 badań: 1 badanie dotyczące zespołu insulinooporności (Cadeddu 2016) oraz 8 badań dotyczących insulinooporności w: zespole metabolicznym (Rajabi 2016), chorobach układu krążenia (Lexis 2016), w nowotworach (El-Haggar 2016, Goodwin 2015), inukowaną stosowaniem leków psychotropowych (Rado 2016, Wu 2016), u dzieci z otyłością (van der Aa 2016, Dehkori 2016).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę oraz wyniki badań pierwotnych, w których oceniano wpływ metforminum na wskaźniki insulinooporności w zespole insulinooporności oraz w różnych schorzeniach współistniejących przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Charakterystyka i wyniki badań pierwotnych, w których oceniano wpływ metforminum na wskaźniki insulinooporności w zespole insulinooporności oraz w różnych schorzeniach współistniejących.**

Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki
<b>Zespół insulinooporności</b>	
<p><b>Cadeddu 2016</b></p> <p><u>Typ badania:</u> RCT, pojedynczo zaślepienie, jednonarodowe (Włochy), jednośrodkowe, 3 grupy równoległe</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie podano</p> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności leczenia metforminą lub ćwiczeniami fizycznymi populacji pacjentów z insulinoopornością za pomocą elektrokardiografii wykorzystującej technikę śledzenia markerów akustycznych (STE)</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> u pacjentów z IR, metforminum samodzielnie lub w połączeniu z wysiłkiem fizycznym, może wywierać korzystny wpływ na czynność skurczową, jak już to wykazano u pacjentów z niewydolnością serca.</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci dorośli z insulinoopornością (HOMA-IR &gt;2,77) (n=75)</p> <p><u>Grupy badawcze:</u> metforminum (M, n=25) vs metforminu+ćwiczenia fizyczne (MEx, n=25) vs ćwiczenia fizyczne (Ex, n=25)</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. metforminum (grupy M i MEx): <ul style="list-style-type: none"> <li>- dawka początkowa: 500 mg/dz., 1 tydz.;</li> <li>- dawka docelowa: 1 000 mg/dz., 11 tyg.</li> </ul> </li> <li>2. ćwiczenia fizyczne: wspólny protokół dla grupy MEx i Ex – ćwiczenia rozciągające oraz rozgrzewka, trening właściwy oraz ćwiczenia relaksująco-wyciszające; 60 min/dz., 4 x tydz., 12 tyg.</li> </ol> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wiek 20-55 lat; LVEF ≥55%; brak nieprawidłowości w ścianie lewej komory serca (LV); prawidłowe parametry funkcjonowania nerek.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- palenie papierosów; cukrzyca; nadciśnienie i przerost lewej komory serca; otyłość; migotanie przedsionków lub ciężkie arytmie; choroba zastawki serca o</li> </ul>	<p><u>Kluczowe wyniki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- do badania zakwalifikowano 75 pacjentów (35 mężczyzn i 40 kobiet), u których stwierdzono następujące istotne parametry wyjściowe: średnia wieku (±SD): 46 (±11) lat; średnia wartość HOMA-IR: 5,48 (±3,8), średnia wartość indeksu BMI: 29,8 (±4,1) kg/m<sup>2</sup>, wskazująca nadwagę; szczytowy pułap tlenowy V02: 61,83 (±12) %.</li> <li>- pomiędzy grupami badawczymi nie stwierdzono i.s. różnic w zakresie wyjściowych parametrów antropometrycznych, insulinooporności oraz czynników ryzyka chorób układu krążenia.</li> <li>- ogółem z badania utracono 9 pacjentów: w grupach Ex (n=5) oraz MEx (n=4); dane zbierane od tych pacjentów nie były uwzględniane w analizie, ze względu na absencję w programie treningowym (obecność na mniej niż 70% zajęć).</li> <li>- wyjściowo u wszystkich pacjentów stwierdzono normalną wielkość komory serca, masy lewej komory serca oraz frakcji wyrzutowej w konwencjonalnym badaniu echokardiograficznym.</li> </ul> <p><u>Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych w zakresie parametrów echokardiograficznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- i.s. różnice (* - p&lt;0,05) między badnymi grupami M i MEx a grupą Ex uzyskano dla parametrów S-wave (odpowiednio, średnie±SD: 0,82±4,65* vs 1,07±3,84* vs -0,08±3,39 [cm/s]), GLS (odpowiednio, średnie±SD: 9±5* vs 15±7* vs -2±4,7 [%]) oraz GLSR (odpowiednio, średnie±SD: 0,53±0,41* vs 0,55±0,59* vs 0,05±0,39 [s<sup>-1</sup>]).</li> <li>- w odniesieniu do wyników uzyskanych przed i po leczeniu w grupie M stwierdzono i.s. wyższe (* - p&lt;0,05) wartości w zakresie parametrów: S-wave (odpowiednio, średnie±SD: 6,95±1,24 vs 7,77±0,87* [cm/s]), GLS (odpowiednio, średnie±SD: 27±12 vs 36±13* [%]) i GLSR (odpowiednio, średnie±SD: 1,10±0,50 vs 1,63±0,57* [s<sup>-1</sup>]).</li> <li>- w odniesieniu do wyników uzyskanych przed i po zastosowanej interwencji w grupie MEx również obserwowano i.s. wyższe (* - p&lt;0,05) wartości w zakresie parametrów: S-wave (odpowiednio, średnie±SD: 6,96±1,34 vs 7,97±0,94* [cm/s]), GLS (odpowiednio, średnie±SD: 22±10 vs 37±11* [%]) i GLSR (odpowiednio, średnie±SD: 1,31±0,59 vs 1,86±0,6* [s<sup>-1</sup>]).</li> <li>- w grupie Ex nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie wszystkich parametrów echokardiograficznych przed i po zastosowaniu interwencji.</li> </ul>



Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki
<p>umiarkowanym do ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>- pierwszorzędowe: parametry echokardiograficzne (EDD, IVS, masa LV, EDV, EF, IVRT, E/E', S wave, GLS, GLSR)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak źródeł finansowania.</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>	
Insuliność w zespole metabolicznym	
<p><b>Rajabi 2016</b></p> <p><u>Typ badania:</u> RCT, brak informacji o zaślepieniu, jednośrodkowe, jednonarodowe (Iran)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie podano</p> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> 8 tygodni</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności diety o niskim indeksie glikemicznym vs metforminum u pacjentów z zespołem metabolicznym</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci dorośli z zespołem metabolicznym (n=51, wiek 25-65 lat)</p> <p><u>Grupy badawcze:</u> metforminum (G1, n=25) vs dieta o niskim indeksie glikemicznym (G2, n=26)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z zespołem metabolicznym, nieprzyjmujący żadnych leków wpływających na ciśnienie krwi, profil lipidowy oraz stężenie glukozy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> objawy zaburzenia pracy wątroby, nerek lub indeksu glikemicznego.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>Nie wyszczególniono pierwszorzędowych punktów końcowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- parametry antropometryczne: masa ciała, BMI, obwód talii,</li> <li>- profil lipidowy,</li> <li>- ciśnienie krwi,</li> <li>- stężenie glukozy na czczo,</li> <li>- poziom hemoglobiny glikowanej.</li> </ul> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant wewnętrzny nr ct-92-6678 przyznany przez Shiraz University of Medical Sciences, Iran. Brak informacji na temat konfliktu interesów.</p>	<p><u>Wyniki dla porównania różnic średnich między obiema grupami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- i.s. wyższy spadek stężenia glukozy na czczo obserwowano w grupie G1 w porównaniu do grupy G2 (różnica średnich: -9,82 vs -6,6 mg/dl, p&lt;0,05).</li> <li>- nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie badanych parametrów antropometrycznych, ciśnienia krwi, profilu lipidowego oraz poziomu hemoglobiny glikowanej.</li> </ul> <p><u>Wyniki dla grupy otrzymującej metforminum (G1) w stosunku do wartości początkowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stwierdzono i.s. spadek masy ciała (średnia±SD: 80±9,75 vs 82,32±9,75 kg, p&lt;0,001), BMI (średnia±SD: 29,99±3,22 vs 30,88±3,43 kg/m<sup>2</sup>, p&lt;0,001) oraz obwodu talii (średnia±SD: 101,6±6,65 vs 103,7±6,46 cm, p&lt;0,001)</li> <li>- obserwowano i.s. spadek wartości ciśnienia skurczowego (średnia±SD: 120,96±9,74 vs 123,6±10,4 mmHg, p=0,001) i rozkurczowego (średnia±SD: 79,4±5,61 vs 80,12±5,4 mmHg, p=0,033)</li> <li>- w zakresie oceny profilu lipidowego obserwowano i.s. spadek poziomu trójglicerydów (średnia±SD: 167,8±44,6 vs 173,56±44,15 mg/dl, p&lt;0,001), cholesterolu całkowitego (średnia±SD: 166,6±22,6 vs 181,52±23,5 mg/dl, p&lt;0,001), frakcji LDL (średnia±SD: 88,3±19,4 vs 101,2±20,9 mg/dl, p&lt;0,001) oraz frakcji HDL (średnia±SD: 44,4±9,21 vs 45,6±9,2 mg/dl, p=0,002).</li> <li>- odnotowano i.s. spadek poziomu hemoglobiny glikowanej (średnia±SD: 6,27±0,35 vs 6,6±0,32 %, p&lt;0,001).</li> </ul> <p><u>Uwagi analityka:</u> zidentyfikowano następujące podstawowe ograniczenia: krótki okres czasu trwania badania, brak precyzyjnego ilościowego oszacowania różnic średnich między grupami dla ocenianych parametrów.</p>
Insulinooporność w chorobach układu krążenia	
<p><b>Lexis 2016</b></p> <p><u>Typ badania:</u> RCT, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe, jednonarodowe (Holandia)</p> <p><u>Akronim badania:</u> GIPS-III</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 2011-2013</p> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> 4 miesiące</p> <p><u>Cel badania:</u> czy leczenie metforminą u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST (STEMI) bez cukrzycy poprawia czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci dorośli, u których przeprowadzono bezpośrednią przezskórną interwencję wieńcową (n=379, wiek &gt;18 lat)</p> <p><u>Grupy badawcze:</u> metforminum (MET, n=172) vs placebo (n=174)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci dorośli (wiek &gt;18 lat), u których przeprowadzono bezpośrednią przezskórną interwencję wieńcową z implantacją przynajmniej 1 stentu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> rozpoznana cukrzyca, przebyty zawał serca, ciężka niewydolność nerek, potrzeba operacji CABG (pomostowanie aortalno-wieńcowe),</p>	<p><u>Wyniki dla grup MET vs placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stwierdzono i.s. niższe wartości masy ciała (średnia (95%CI): 83,8 (83,0–84,7) vs 85,2 (84,4–86,1) kg, p=0,024) oraz BMI (średnia (95%CI): 26,8 (26,5–27,0) vs 27,2 (27,0–27,5) kg/m<sup>2</sup>, p=0,014) w grupie MET w porównaniu do grupy placebo.</li> <li>- nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ciśnienia skurczowego (MET vs placebo, średnia (95%CI): 123 (120–125) vs 125 (122–127) mmHg, p=0,241) oraz ciśnienia rozkurczowego (MET vs placebo, średnia (95%CI): 74 (72–75) vs 74 (72–75) mmHg, p=0,649).</li> <li>- odnotowano i.s. niższe wartości stężenia hemoglobiny glikowanej (średnia (95%CI): 5,83 (5,79–5,87) vs 5,89 (5,85–5,92) %, p=0,049) w grupie MET w porównaniu do grupy placebo.</li> <li>- nie stwierdzono i.s. różnic pomiędzy grupami w zakresie stężenia insuliny (MET vs placebo, średnia (95%CI): 22,8 (17,5–28,1) vs 18,6 (13,5–23,7) mU/l, p=0,211).</li> <li>- w zakresie profilu lipidowego stwierdzono i.s. obniżenie poziomów cholesterolu całkowitego (średnia (95%CI): 3,85 (3,73–3,97) vs 4,02 (3,90–4,14) mmol/l, p=0,045), frakcji LDL (średnia (95%CI): 2,10 (1,99–2,20) vs 2,30 (2,30–2,40) mmol/l, p=0,007) w grupie MET w porównaniu do grupy placebo.</li> <li>- nie stwierdzono i.s. różnic między grupami w zakresie frakcji HDL (MET vs placebo, średnia (95%CI): 1,20 (1,16–1,23) vs 1,23 (1,20–1,26) mmol/l, p=0,153).</li> </ul>

Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki
<p>niemożność zapewnienia świadomej zgody oraz niezdolność do dostosowania się do protokołu badania.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>- pierwszorzędowe punkty końcowe: poziom i zmiana: hemoglobiny glikowanej, glukozy na czczo i po obciążeniu glukozą, poziom insuliny, profilu lipidowego (cholesterol całkowity, LDL, HDL), masy ciała, BMI, ciśnienia krwi.</p> <p><i>Źródła finansowania:</i> grant nr 95103007 przyznany przez the Netherlands Organization for Medical Research (ZonMw). Autorzy zadeklarowali konflikty interesów wynikające ze współpracy z przedsiębiorstwami farmaceutycznymi.</p>	
Insulinooporność w nowotworach	
<p><b>El-Haggar 2016</b></p> <p><u>Typ badania:</u> RCT, brak informacji o zaślepieniu, jednośrodkowe, jednonarodowe (Egipt)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> styczeń 2011 – luty 2014</p> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> 12 miesięcy</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena wpływu metforminu podawanej z leczeniem podstawowym w nowotworze piersi na: 1. wybrane parametry biochemiczne krwi oraz 2. na występowanie przerzutów.</p> <p><u>Populacja:</u> kobiety dorosłe bez cukrzycy z nowotworem piersi (n=129, wiek 40-65 lat)</p> <p><u>Grupy badawcze:</u> metforminum (MET, n=51, w tym schemat FAC u 45, schemat AC-T u 6) vs placebo (n=51 w tym schemat FAC u 43, schemat AC-T u 8)</p> <p><u>Leczenie towarzyszące w obu grupach:</u> 1. chemioterapia (schemat FAC lub AC), 2. terapia hormonalna (tomoksifen). FAC – 5-fluorouracyl+adriamycyna+cyklofosfamid; AC-T – adriamycyna+cyklofosfamid+paklitaksel; 2. witamina B12.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety z nowotworem piersi w wieku 40–65 lat; stopień sprawności 0–1 w skali ECOG; pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przebyty nowotwór, wcześniej przebyta chemioterapia, rozpoznana cukrzyca, choroby serca, ciąża, kwasica mleczanowa, zmieniony stan psychiczny, oraz inne objawy związane z chorobą układu (zaburzenia czynności nerek, niewydolność wątroby).</p> <p><u>Punkty końcowe (p.k.):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. pierwszorzędowe p.k.: - przeżycie wolne od choroby (DFS)</li> <li>2. drugorzędowe p.k.: - stężenie glukozy na czczo; - stężenie IGF-1, IGFBP-3 i insuliny na czczo; - wskaźnik IGF-1/IGFBP-3; - HOMA-IR (<math>=\frac{\text{insulina } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{glukoza } (\text{mg/dl})}{405}</math>); - występowanie przerzutów lub wznów; - poziom markera CA15-3; - poziom enzymu dehydrogenazy mleczanowej. - bezpieczeństwo.</li> <li>3. punkty końcowe oceniano w 6. i 12. miesiącu obserwacji</li> </ol> <p><i>Źródła finansowania:</i> nie przedstawiono informacji na temat źródeł finansowania badania. Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów.</p>	<p><u>Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego:</u></p> <p>- w analizie Kaplana-Meiera stwierdzono, że leczenie metforminum wpływa i.s. na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby (średni DFS=24,910, 95%CI: 24,078–25,743, p=0,044) w porównaniu do grupy placebo (średni DFS=22,773, 95%CI: 21.178–24.368).</p> <p>- po uwzględnieniu poprawek na wiek, stadium nowotworu, rodzaj leczenia towarzyszącego, obecności receptora estrogenowego oraz receptora HER2, u kobiet z grupy kontrolnej obserwowano i.s. tendencję do 3,27 częstszego występowania przerzutów niż u kobiet z grupy MET (HR=3,27, 95%CI: 1,17–9,06, p=0,023).</p> <p><b>Fig. 6</b> Kaplan-Meier curve for analysis of disease free survival (DFS) of control women versus metformin treated women</p> <p><u>Wyniki dla współczynnika HOMA-IR (MET vs placebo):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. po 12 miesiącach obserwacji: - nie stwierdzono i.s. różnic między obydwoma grupami zarówno w podgrupie pacjentek leczonych schematem FAC (średnia±SD: 2,36±0,73 vs 2,47±0,68, n.s.), jak i w podgrupie pacjentek leczonych schematem AC-T (średnia±SD: 2,20±0,69 vs 2,72±0,69, n.s.).</li> <li>2. pacjentki z potwierdzoną obecnością receptora estrogenowego (ER+) (42 pacjentki w grupie MET i 43 pacjentki w grupie placebo): - u pacjentek bez przerzutów stwierdzono i.s. niższe wartości HOMA-IR zarówno po 6 miesiącach (średnia±SD: 1,88±0,57 vs 2,50±0,62, p≤0,05), jak i po 12 miesiącach od terapii hormonalnej (średnia±SD: 1,63±0,54 vs 2,52±0,74, p≤0,05).</li> </ol>

Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki
	<p>3. pacjentki bez obecności receptora estrogenowego (ER-) (9 pacjentek w grupie MET i 8 pacjentek w grupie placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w 6. i 12. miesiącu obserwacji po chemioterapii stwierdzono n.s. nieznacznie wyższe wartości HOMA-IR u pacjentek otrzymujących metforminum w porównaniu do grupy placebo zarówno u pacjentek bez przerzutów, jak i u pacjentek z przerzutami.</li> </ul> <p>4. pacjentki bez przerzutów (nie podano liczebności w grupach):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po leczeniu metforminum stwierdzono i.s. (<math>p &lt; 0,001</math>) obniżenie wartości HOMA-IR w 6. i 12. miesiącu obserwacji (odpowiednio: o 20,6% oraz o 30,3%) w porównaniu do pacjentek z grupy kontrolnej</li> </ul> <p>5. pacjentki z przerzutami (6 pacjentek w grupie MET i 13 pacjentek w grupie placebo ocenianych w 12 miesiącu od terapii hormonalnej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie metforminum nie wpłynęło i.s. na zmiany poziomu wskaźnika HOMA-IR w 12 miesiącu od terapii hormonalnej w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio, średnia<math>\pm</math>SD: 3,58<math>\pm</math>0,43 vs 3,54<math>\pm</math>0,45, <math>p = 0,850</math>)</li> </ul> <p><u>Wyniki dla bezpieczeństwa w grupie MET:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały dyskomfort w brzuchu i biegunka, które występowały na początku stosowania metforminy i ustępowały z czasem.</li> </ul> <p><u>Uwagi analityka.</u> Zidentyfikowana następujące ograniczenia w badaniu: podgrupa pacjentek otrzymujących schemat chemioterapii AC-T była mała (6 pacjentek w grupie MET i 8 pacjentek w grupie placebo); insulinooporność nie była wymaganym kryterium włączenia do badania. Nie podano precyzyjnych danych ilościowych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych w grupie MET.</p>
<p><b>Goodwin 2015</b></p> <p><u>Typ badania:</u> RCT, brak precyzyjnych informacji na temat zaślepienia, wskazano, że wyniki były zaślepienie dla badaczy, wielośrodkowe, wielonarodowe (Ameryka Północna, Wielka Brytania, Szwajcaria)</p> <p><u>Akronim badania:</u> NCIC CTG MA.32</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> maj 2012 - nie podano</p> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> 5 lat</p> <p><u>Cel badania:</u> u pacjentek bez cukrzycy z nowotworem piersi: 1. ocena wpływu metforminum vs placebo na: masę ciała, kluczowe parametry metaboliczne; 2. ocena czy wpływ metforminum zależy od stopnia otyłości i insulinooporności pacjentek</p> <p><u>Populacja:</u> kobiety dorosłe bez cukrzycy z nowotworem piersi (n=507, wiek 40-65 lat); populacja poddana ocenie parametrów metabolicznych=492, z czego u 331 oceniono wskaźnik HOMA-IR</p> <p><u>Grupy badawcze:</u> metforminum (MET, n=249, z czego u 154 pacjentek oceniono HOMA-IR) vs placebo (n=258, z czego u 177 pacjentek oceniono HOMA-IR)</p> <p><u>Leczenie towarzyszące w obu grupach:</u> nie opisano w publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety bez cukrzycy, u których w ciągu 1 roku poprzedzającego włączenie do badania stwierdzono nowotwór piersi T1-3, N0-3, M0, otrzymujące standardowe leczenie chirurgiczne, chemioterapię, terapię hormonalną, terapię biologiczną i naświetlania</li> <li>- wymagana potrójne negatywne wyniki testów w kierunku obecności receptorów ER, PR i HER2 u pacjentek z nowotworem piersi T1cN0 (T1c-guz wielkości 1,0–2,0 cm, N0 – nie stwierdza się przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych (przy wycięciu co najmniej 10 węzłów chłonnych));</li> <li>- co najmniej 1 guz „adverse” u pacjentek z nowotworem piersi T2N0 (T2 – guz wielkości 2,0–5,0 cm, N0 – jw.)</li> </ul>	<p><u>Wyniki dla współczynnika HOMA-IR (n=331, MET vs placebo):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po 6 miesiącach badania w grupie MET mediana spadku wartości wskaźnika HOMA-IR wynosiła -0,2 (IQR: -0,6+0,3), natomiast w grupie placebo - media wzrostu wartości wskaźnika HOMA-IR wynosiła +0,1 (IQR: -0,4+0,5). Stwierdzono i.s. różnice między grupą MET a placebo w tym zakresie zarówno w analizie jednoczynnikowej (test Wilcoxon, <math>p = 0,01</math>), jak i w analizie wieloczynnikowej (test Walda, <math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul>



Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki
<p>- stężenie glukozy na czczo <math>\leq 7,0</math> mmol/l</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> cukrzyca, przebyta kwasica mleczanowa, aktualnie przyjmowane leki przeciwcukrzycowe, nawrót nowotworu piersi lub przebyty nowotwór piersi, nadmierne spożycie alkoholu, znacząca dysfunkcja wątroby, nerek lub serca</p> <p><b>Punkty końcowe (p.k.):</b></p> <p>1. pierwszorzędowe p.k.: - przeżycie wolne od choroby (DFS)</p> <p>2. drugorzędowe p.k.: - analiza parametrów metabolicznych: masa ciała, BMI, stężenie glukozy na czczo, stężenie insuliny na czczo, wskaźnik HOMA-IR (nie podano wzoru); stężenie leptyny, stężenie hs-CRP.</p> <p>- ocenę parametrów przeprowadzono po 6 miesiącach.</p> <p><i>Źródła finansowania: grant Canadian Cancer Society (nr 021039), National Cancer Institute (CA077202), the Breast Cancer Research Foundation (Nowy Jork), Canadian Breast Cancer Foundation – Ontario Region (Ontario Institute for Cancer Research)(10NOV-467), Apotex Canada (przekazanie placebo i metforminy). Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów.</i></p>	
Insulinooporność indukowana stosowaniem leków psychotycznych	
<p><b>Rado 2016</b></p> <p><b>Typ badania:</b> randomizowane, podwójnie zaślepiene z grupą kontrolną, pilotażowe, wieloośrodkowe, jednonarodowe (Stany Zjednoczone)</p> <p><b>Cel badania:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metforminy w terapii wspomagającej vs placebo w zapobieganiu wzrostu masy ciała oraz występowania zaburzeń metabolicznych (w tym insulinooporności) u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi leczonych olanzapiną</p> <p><b>Interwencja:</b> metformina + olanzapina (grupa O/M, n=12) vs metformina + placebo (grupa O/P, n=13)</p> <p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi, zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi lub dużą depresją (ang. major depression) z objawami lub bez objawów psychotycznych leczonych olanzapiną lub klozapiną</p> <p><b>Punkty końcowe pierwszorzędowe:</b></p> <p>- wskaźnik insulinooporności (wskaźnik HOMA-IR); - parametry związane ze masą ciała pacjentów: BMI, zmiana masy ciała.</p> <p><b>Czas trwania:</b> 24 tygodnie</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> przedsiębiorstwo farmaceutyczne Eli Lilly</p>	<p>Uzyskano następujące wyniki w zakresie oceny pierwszorzędowych punktów końcowych:</p> <p>- brak znamienych różnic w ocenie IR oszacowanej na podstawie wskaźnika HOMA-IR (<math>p &lt; 0,097</math>) między badanymi grupami, przy czym korzystny trend obserwowano w grupie O/M, spadek HOMA-IR (-0,73) vs wzrost w grupie O/P (1,13);</p> <p>- istotną statystycznie różnicę w średnim wzroście masy ciała na korzyść grupy O/M (2,54 kg w grupie O/M vs 5,88 kg w grupie O/P, <math>p &lt; 0,05</math>);</p> <p>- istotną statystycznie różnicę w zmianie wartości BMI na korzyść grupy O/M (0,85 w grupie O/M vs 2,02 w grupie O/P, <math>p &lt; 0,045</math>).</p> <p><b>Uwaga analityka:</b> zidentyfikowano następujące podstawowe ograniczenia: mała liczebność próby, krótki okres czasu trwania badania, różnice w charakterystyce wejściowej badanych pacjentów, brak precyzyjnego ilościowego oszacowania ocenianych parametrów, brak opisu randomizacji.</p>
<p><b>Wu 2016</b></p> <p>Typ badania: skumulowana analiza wyników 2 niezależnych podwójnie zaślepionych badań RCT z grupą kontrolną otrzymującą placebo (STUDY1 – brak wcześniejszej publikacji wyników, STUDY2 – pierwsza publikacja wyników w 2012 r.<sup>1</sup>), jednonarodowe (Chiny)</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności stosowania metforminy vs placebo w terapii zaburzeń</p>	<p>Uzyskano następujące wyniki w zakresie oceny pierwszorzędowych punktów końcowych:</p> <p>- istotną statystycznie różnicę w ocenie poziomu frakcji LDL na korzyść grupy MET vs placebo mierzonej w 24 tyg. badania (3,02 mmol/L w grupie MET vs 3,89 mmol/L w grupie PLC, MD=-0,86, <math>p &lt; 0,0001</math>);</p> <p>Ponadto, odnotowano i.s. różnicę na korzyść MET vs placebo w zakresie oceny wskaźnika insulinooporności mierzonej w 24 tyg. badania (5,46 w grupie MET vs 6,92, w grupie PLC, MD=-1,62, <math>p &lt; 0,0001</math>) oraz innych drugorzędowych punktów końcowych takich jak: zmiana BMI, redukcja masy ciała, poziom cholesterolu</p>

<sup>1</sup> Wu RR, Jin H, Gao K, Twamley EW, Ou JJ, Shao P et al. Metformin for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2012; 169: 813–821.

Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki
<p>metabolicznych związanych ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, jednonarodowe (Chiny)</p> <p>Grupa interwencji: metformina (grupa MET, n=105)</p> <p>Grupa kontrolna: placebo (grupa PLC, n=98)</p> <p>Populacja analizowana w badaniu (badanie STUDY 1 i 2): dorośli pacjenci (18-40 lat) ze zdiagnozowaną schizofrenią (n=201):</p> <p>Populacja badania STUDY 1 (kobiety i mężczyźni): pacjenci z dyslipidemią indukowaną stosowaniem leków psychotycznych (n=162)</p> <p>Populacja badania STUDY 2 (kobiety): pacjentki z brakiem miesiączki indukowanym stosowaniem leków psychotycznych (n=39)</p> <p>Punkty końcowe pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poziom frakcji LDL</li> </ul> <p>Punkty końcowe drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>wskaźnik insulinooporności</u></li> <li>- profil lipidowy: cholesterol całkowity, HDL, trójglicerydy;</li> <li>- stężenie glukozy na czczo;</li> <li>- parametry związane ze masą ciała; pacjentów: BMI, zmiana masy ciała</li> <li>- występowanie zdarzeń niepożądanych</li> </ul> <p>Czas trwania: 24 tygodnie (ocena wyników w 12 i 24 tygodniu)</p> <p>Źródło finansowania: granty naukowe: National Natural Science Foundation of China, National Science and Technology</p>	<p>całkowitego, trójglicerydów oraz frakcji HDL. Nie odnotowano znamienych różnic w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych.</p> <p><u>Uwaga analityka:</u> zidentyfikowano następujące podstawowe ograniczenia: różnice w charakterystyce wejściowej badanych pacjentów (różne kryteria kwalifikacji pacjentów do badań), krótki okres czasu trwania badania, brak precyzyjnego ilościowego oszacowania ocenianych parametrów. Brak opisu randomizacji. Badanie stanowi skumulowaną analizę 2 badań wykonanych w różnych warunkach wejściowych m.in. czas prowadzenia badania, cel badań, Liczebność i struktura ocenianej populacji etc.</p>
<b>Insulinooporność u dzieci z otyłością</b>	
<p><b>van der Aa 2016</b></p> <p>Typ badania: RCT, podwójnie zaślepienie z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, jednonarodowe (Holandia)</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego stosowania metforminy vs placebo u młodocianych pacjentów, u których stwierdzono otyłość oraz insulinooporność</p> <p>Grupa interwencji: metformina (grupa MET, n=23)</p> <p>Grupa kontrolna: placebo (grupa PLC, n=19)</p> <p>Populacja: młodzież w wieku 10-16 lat ze stwierdzoną otyłością oraz insulinoopornością: BMI-SDS&gt;2,3, HOMA-IR ≥ 3,4 (n=42)</p> <p>Punkty końcowe pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wskaźnik insulinooporności (wskaźnik HOMA-IR);</li> <li>- zmiana BMI,</li> </ul> <p>Punkty końcowe drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bezpieczeństwo i występowanie zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- masy ciała, procentowa zawartość tłuszczu, masa tkanki tłuszczowej, beztłuszczowa masa ciała;</li> <li>- poziom hemoglobiny glikowanej;</li> <li>- jakość życia</li> </ul> <p>Czas trwania badania: 18 miesięcy</p> <p>Źródło finansowania: grant ZonMw Program of Priority Medicines for Children</p>	<p>Uzyskano następujące wyniki w zakresie oceny pierwszorzędowych punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak znamienych różnic w ocenie IR oszacowanej na podstawie wskaźnika HOMA-IR między badanymi grupami (p=0,28);</li> <li>- istotną statystycznie różnicę w zmianie wartości BMI na korzyść grupy MET (wzrost o 0,2 w grupie MET vs 1,2 w grupie PLC, p=0,015).</li> </ul> <div data-bbox="687 1301 1433 1630"> <p><b>a</b></p> <p>Δ BMI (kg/m<sup>2</sup>) 0-18 months</p> <p>Δ HOMA-IR 0-18 months</p> <p>Metformin Placebo</p> </div> <p><b>ocena IR oraz zmian BMI, metformina vs placebo.</b></p> <p>Nie raportowano poważnych zdarzeń niepożądanych w żadnej z badanych grup. 2 pacjentów z grupy MET wykluczono z badania z powodu wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: nudności (pierwszy pacjent), ból brzucha oraz dyskomfort (drugi pacjent). Nie notowano wykluczeń z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie placebo.</p> <p>Ponadto, odnotowano istotną statystycznie różnicę redukcji masy tkanki tłuszczowej po zastosowaniu leczenia metforminą (-0,2kg w grupie MET vs +2kg w grupie PLC, p=0,007). Nie obserwowano znamienych różnic w ocenie pozostałych punktów końcowych.</p> <p><u>Uwaga analityka:</u> zidentyfikowano następujące podstawowe ograniczenia: mała liczebność próby, duża ilość pacjentów utraconych z badania (w czasie randomizacji 62 pacjentów, w momencie analizy 42), niski compliance w zakresie przestrzegania diety i zaleconych ćwiczeń fizycznych.</p>

Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki
<p><b>Dehkordi 2016</b></p> <p>Typ badania: RCT, podwójnie zaślepienie, jednonarodowe (Iran)</p> <p>Cel badania: ocena wpływu stosowania metforminy i kwasu foliowego na insulinooporność i występowanie czynników zapalnych u otyłych pacjentów pediatrycznych</p> <p>Grupa badawcza 1: metformina (grupa MET, n=30)</p> <p>Grupa badawcza 2: kwas foliowy (grupa FA, n=30)</p> <p>Populacja: dzieci i młodzież (wiek 6-12 lat) ze stwierdzoną otyłością, BMI powyżej 95 centyla (n=60), wykluczano pacjentów z otyłością wtórną</p> <p>Punkty końcowe (nie określono) pierwszorzędnymi i drugorzędnymi):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insulinooporność (wskaźnik HOMA-IR);</li> <li>- poziom homocysteiny, IL-6, IL-8 oraz TNF-<math>\alpha</math></li> </ul> <p>Czas trwania badania: 8 tygodni</p> <p>Źródło finansowania: Nil (nie wskazano żadnych dodatkowych informacji w tym zakresie)</p>	<p>W ocenie wszystkich badanych parametrów względem wartości wejściowych Odnotowano istotne statystycznie różnice (wskaźnik HOMA-IR, poziom homocysteiny, IL-6, IL-8 oraz TNF-<math>\alpha</math>) na korzyść obu badanych interwencji (p&lt;0,05).</p> <p>W zakresie porównania grup MET vs FA, raportowano znamienne przewagę metforminy vs kwasu foliowego o ocenie redukcji wskaźnika insulinooporności o (p&lt;0,001). Istotnie statystycznie w wyższe zmniejszenie poziomu IL-6 obserwowano w grupie kwasu foliowego (p=0,002). Dla pozostałych parametrów nie raportowano znamienych różnic.</p> <p><u>Uwaga analityka:</u> zidentyfikowano następujące podstawowe ograniczenia: mała liczebność próby, krótki okres czasu trwania badania, brak szczegółowego opisu metodologii, brak precyzyjnego ilościowego opracowania i przedstawienia wyników. Brak opisu randomizacji</p>

Odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 badanie obserwacyjne, jednoramiennie, w którym oceniano wpływ stosowania metforminum u pacjentów z insulinoopornością. Szczegóły badania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9. Charakterystyka i wyniki badania jednoramiennego, w którym oceniano wpływ metforminum u pacjentów z zespołem insulinooporności**

Badanie	Wyniki
<p><b>Anil 2016</b></p> <p><u>Typ badania:</u> interwencyjne, prospektywne, jednoramiennie, jednośrodkowe, jednonarodowe (Turcja)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> sierpień 2008 – maj 2010</p> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> 6 miesięcy</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena wpływu metforminy na objętość i wielkość guzków tarczycy u pacjentów z IR i prawidłową czynnością tarczycy</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci dorośli z <b>insulinoopornością</b> (n=100); 68 kobiet, 32 mężczyzn; wiek: 22-74 lat.</p> <p><u>Grupy badawcze:</u> metforminum</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>1. metforminum: 1700 mg/dz., cały okres trwania badania;</p> <p><u>Zalecenia/terapię dodatkowe:</u></p> <p>1. standardowy trening aerobowy</p> <p>2. dieta niskokaloryczna</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wiek 18-75 lat.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroby tarczycy w wywiadzie; jawna lub subkliniczna nadczynność lub niedoczynność tarczycy; wcześniejsze leczenie podtrzymujące tyroksyną; wysokie miano przeciwciał tarczycowych; napromieniowanie lub operacja w obrębie szyi w wywiadzie;</li> <li>- otyłość pochodzenia endokrynologicznego; cukrzyca; ciąża lub laktacja; upośledzone funkcjonowanie wątroby lub nerek; niewydolność serca lub znaczące choroby neurologiczne bądź psychologiczne (depresja, padaczka, schizofrenia) w wywiadzie.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- parametry antropometryczne: wzrost, masa ciała, BMI, obwód talii (WC);</li> <li>- morfologia i parametry funkcji tarczycy: objętość</li> </ul>	<p><u>Wyniki dla parametrów antropometrycznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po leczeniu metforminum uzyskano znamienne niższe średnie wartości BMI (34,5±5,1 vs 32±4,8 kg/m<sup>2</sup>, p&lt;0,0001) oraz WC (106,3±11,8 vs 101,8±19,0 cm, p=0,008).</li> </ul> <p><u>Wyniki dla parametrów laboratoryjnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w zakresie IR oszacowanej na podstawie współczynnika HOMA-IR, stwierdzono i.s. obniżenie wartości tego parametru po zastosowanym leczeniu metforminum (4,5±1,9 vs 2,9±1,7, p&gt;0,0001).</li> <li>- w zakresie funkcji tarczycy po zastosowaniu metforminum stwierdzono i.s. wzrost stężenia TSH (1,8±1,0 vs 1,5±0,8 mIU/l, p&lt;0,0001) oraz FT3 (2,7±0,7 vs 3,0±0,8 pg/ml, p=0,03). Wyniki dla FT4 były zbliżone (brak i.s.).</li> </ul> <p><u>Wyniki dla parametrów morfologicznych tarczycy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po leczeniu metforminum stwierdzono i.s. zmniejszenie: objętości tarczycy (22,5±11,2 vs 20,3±10,4 ml, p&lt;0,0001), średnicy guzków (12,9±7,6 vs 11,7±7,2 mm, p&lt;0,0001).</li> </ul>

Badanie	Wyniki
tarczycy, średnica 65 guzków tarczycy - parametry laboratoryjne: tarczycy – TSH, FT3, FT4, przeciwciała tarczycowe; IR – HOMA-IR. <u>Źródła finansowania:</u> nie wskazano.	

Ponadto poniżej zestawiono dane bibliograficzne 8 badań wyższej jakości, w których celem była ocena surogatowych punktów końcowych związanych ze schorzeniem współistniejącym u pacjentów otrzymujących metforminum.

**Tabela 10. Badania z surogatowymi punktami końcowymi niezwiązanymi bezpośrednio z zespołem insulinooporności albo opisujące inne niż wpływ na insulinooporność działania metforminum.**

Dane bibliograficzne
Adeyemo MA, McDuffie JR, KozloskyM, et al., 2015. Effects of Metformin on Energy Intake and Satiety in Obese Children, Diabetes Obes Metab. 2015 April ; 17(4): 363–370.
Chak, A., N. S. Buttar, N. R. Foster, D. K. Seisler, N. E. Marcon, R. Schoen, M. R. Cruz-Correa, G. W. Falk, P. Sharma, C. Hur, D. A. Katzka, L. M. Rodriguez, E. Richmond, A. N. Sharma, T. C. Smyrk, S. J. Mandrekar, and P. J. Limburg. 2015. Metformin does not reduce markers of cell proliferation in esophageal tissues of patients with Barrett's Esophagus. Clinical gastroenterology and hepatology 13:665-672.
Chiswick, C. A., R. M. Reynolds, F. C. Denison, A. J. Drake, S. Forbes, D. E. Newby, B. R. Walker, S. Quenby, S. Wray, A. Weeks, H. Lashen, A. Rodriguez, G. D. Murray, S. Whyte, R. Andrew, N. Homer, S. Semple, C. Gray, M. C. Aldhous, K. Noble, S. Cunningham-Burley, A. Keely, and J. E. Norman. 2016. Does metformin reduce excess birthweight in offspring of obese pregnant women? A randomised controlled trial of efficacy, exploration of mechanisms and evaluation of other pregnancy complications. EFFICACY AND MECHANISM EVALUATION 2016 VOL. 3 NO. 7 (SCIENTIFIC SUMMARY)
Krysiak, R., W. Szkrobka, and B. Okopien. 2016. Sex-dependent effect of metformin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in patients with subclinical hypothyroidism. Pharmacol. Rep. 68:1115-1119.
Preiss, D., N. Rankin, P. Welsh, R. R. Holman, A. J. Kangas, P. Soininen, P. Wurtz, M. la-Korpela, and N. Sattar. 2016. Effect of metformin therapy on circulating amino acids in a randomized trial: the CAMERA study. Diabet. Med. 33:1569-1574.
Preiss, D., A. Dawed, P. Welsh, A. Heggie, A. G. Jones, J. Dekker, R. Koivula, T. H. Hansen, C. Stewart, R. R. Holman, P. W. Franks, M. Walker, E. R. Pearson, and N. Sattar. 2016. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab.
Sofer, E. 2016. Effect of metformin treatment on circulating osteoprotegerin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology international 10:169-174.
Zwolak, A., A. Szuster-Ciesielska, J. Daniluk, O. Slabczynska, and M. Kandefer-Szerszen. 2015. Hyperreactivity of Blood Leukocytes in Patients with NAFLD to Ex Vivo Lipopolysaccharide Treatment Is Modulated by Metformin and Phosphatidylcholine but Not by Alpha Ketoglutarate. PLoS One 10:e0143851.

Ponadto do analizy bezpieczeństwa włączono dodatkowo 1 badanie kliniczno-kontrolne (Kwon 2017), w którym badano związek pomiędzy leczeniem diabetologicznym a ryzykiem wystąpienia raka endometrium. Szczegóły badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki dla bezpieczeństwa metforminum
<p><b>Kwon 2017</b></p> <p><u>Typ badania:</u> badanie kliniczno-kontrolne, zagnieżdżone, dwuśrodkowe, jednonarodowe (Kanada)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 2000-2009</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena związku pomiędzy typem leczenia diabetologicznego a ryzykiem wystąpienia raka endometrium</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> terapia metforminą może być związana z obniżeniem ryzyka wystąpienia raka endometrium w porównaniu do innych rodzajów leków diabetologicznych (tiazolidynodionów lub innych substancji pobudzających wydzielanie insuliny, z lub bez insuliny)</p> <p><u>Populacja:</u> pacjentki przyjmujące leczenie diabetologiczne (n=4896)</p> <p><u>Grupy badawcze:</u> pacjentki leczone diabetologicznie z rakiem endometrium (n=492) vs pacjentki leczone diabetologicznie bez raka endometrium (n=4404)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjentki leczone diabetologicznie, u których w dalszej kolejności wystąpił rak endometrium; minimum 1 rok leczenia diabetologicznego do rozpoznania nowotworu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> kobiety, którym przepisano insulinę w</p>	<p><u>Wyniki dla analizy pierwszorzędowej:</u></p> <p>- brak znaczącego wpływu na różnicę ilorazu szans wystąpienia raka endometrium pomiędzy pacjentkami przyjmującymi metforminum (OR=1,5; 95% CI: 0,9 do 2,4) a pacjentkami otrzymującymi leki z innych grup.</p> <p>- u kobiet, które otrzymały kombinację leków ze wszystkich badanych grup stwierdzono prawie dwukrotny wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium (OR=1,9; 95% CI: 1,1 do 3,3) w porównaniu do pacjentek otrzymujących tylko leki zwiększające wrażliwość na insulinę.</p> <p><u>Wyniki dla analizy drugorzędowej:</u></p> <p>- wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia raka endometrium związane z dłuższym czasem trwania leczenia i większą liczbą przepisywanych recept (OR=1,3, 95% CI: 1,2 do 1,4).</p>

Badanie pierwotne, metodologia	Wyniki dla bezpieczeństwa metforminum
<p>pierwszej linii leczenia (cukrzyca typu 1); wcześniejsze zdiagnozowanie nowotworu niż zastosowanie leczenia diabetologicznego.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- analiza pierwszorzędowa: iloraz szans (OR) wystąpienia raka endometrium w różnych grupach terapeutycznych w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie substancje czynne zwiększające wrażliwość na insulinę (ISA).</li> <li>- analiza drugorzędowa: określenie efektywnej dawki</li> </ul> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak źródeł finansowania. Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Objaśnienia:</u> ISA: metforminum, tiazolidynodiony, leki pobudzające wydzielanie insuliny lub kombinacja wszystkich trzech.</p>	

## 3.2. Zespół policystycznych jajników (PCOS)

### 3.2.1. Metodologia analizy klinicznej

W dniach 17-18.01.2017 r. analityk AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie aktualizujące od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTMiT-BOR-434-3/2015, tj. od 2.03.2015 r., w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje 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.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, serie przypadków i opisy przypadków. Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Należy podkreślić, że wskazanie „zespół policystycznych jajników” występuje często ze wskazaniem „zespoły insulinooporności”.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

**Tabela 11. Kryteria włączenia do przeglądu – zespół policystycznych jajników (PCOS)**

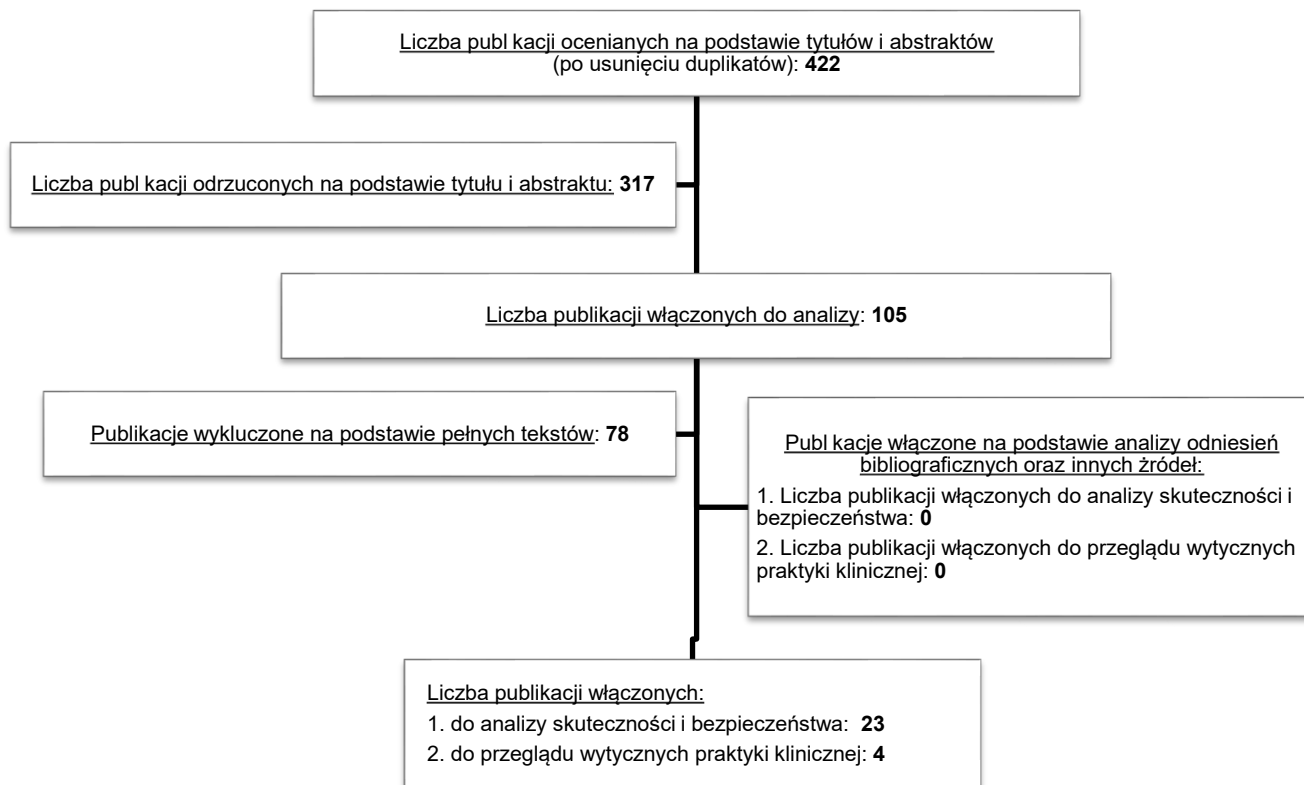
Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> pacjenci z zespołem policystycznych jajników	-
<u>Interwencja:</u> metforminum	-
<u>Komparator:</u> dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania bezpośrednio porównujące metforminum z komparatorem, do analizy włączone zostaną badania bez grupy kontrolnej.
<p><u>Rodzaj badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym),</li> <li>- rekomendacje finansowe,</li> <li>- badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie zostaną zidentyfikowane wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego.</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności.</p> <p>Jeśli nie zostaną zidentyfikowane badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiające wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy włączano badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Jeśli nie zostały znalezione badania obserwacyjne, włączano opisy serii przypadków oraz opisy przypadków.</p> <p>Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych i listów do redakcji. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.</p>
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność, odpowiedź na leczenie, jakość życia,	-



Opis	Komentarz
zdarzenia niepożądane, inne.	

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, publikacje włączone, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 2. Diagram PRISMA – zespół policystycznych jajników (PCOS)



### 3.2.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (przeгляд systematyczny) dotyczących stosowania substancji czynnej metforminum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Odnaleziono natomiast również 9 badań RCT, a ponadto 14 badań obserwacyjnych.

Ogółem do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 9 badań RCT, których charakterystykę oraz wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 12. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy klinicznej dla metforminum we wskazaniu: zespół policystycznych jajników (PCOS).

Badanie	Kluczowe wyniki
<b>Metforminum vs aktywny komparator</b>	
<b>Dravecka 2016</b>  <u>Typ badania:</u> badanie kliniczne z randomizacją, brak informacji o zaslepieniu, 3 grupy równoległe, badanie wstępne, jednośrodkowe, jednonarodowe (Słowacja) <u>Czas trwania interwencji:</u> 6 miesięcy <u>Populacja:</u> PCOS (ITT=39, per protocol=32) <u>Interwencja:</u> alfacalcidolum (n=9) vs alfacalcidolum+metforminum (n=11), vs metforminum (n=12)	<u>Wyniki kluczowe dla populacji per protocol po zastosowanym 6-miesięcznym leczeniu:</u>  <u>Wyniki porównujące interwencje między grupami:</u> w grupie metforminum stwierdzono nieistotnie statystycznie wyższy współczynnik ciąży (66,6%, p=0,493) niż w pozostałych grup: alfacalcidolum+metforminum (25%, p=0,835) i alfacalcidolum (0%, p=0,7).  <u>Wyniki w grupach:</u> - w grupie otrzymującej alfacalcidolum+metforminum stwierdzono i.s. obniżenie poziomu testosteronu całkowitego w stosunku do wartości początkowych (średnia±SD: 1,15±0,43 vs. 1,03±0,46 ng/ml, p=0,016).

Badanie	Kluczowe wyniki
<p><b>Punkty końcowe:</b> Nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- parametry antropometryczne: BMI, obwód talii</li> <li>- poziom hormonów,</li> <li>- profil lipidowy,</li> <li>- HOMA-IR (nie podano wzoru)</li> <li>- regularność cykli miesięczkowych, występowanie trądziku, hirsutyzm, współczynnik ciąży</li> </ul> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant VEGA (nr: 1/0048/11)</p>	<p>- we wszystkich badanych grupach stwierdzono znamiennej statystycznie poprawę w zakresie regularności cykli miesięczkowych (alfacalcidolum: u 7/9 pacjentek, <math>p&lt;0,04</math>, alfacalcidolum+metforminum: u 8/10 pacjentek <math>p&lt;0,03</math>, metforminum: u 9/10 pacjentek, <math>p&lt;0,002</math>).</p> <p><u>Uwagi:</u> Ograniczenia: w publikacji nie podano precyzyjnych liczbowych wartości pozwalających porównać poszczególne interwencje, w tym porównać skuteczność metforminy do skuteczności innych interwencji; większość wyników analizowano w obrębie pojedynczych grup, tj. przed i po zastosowaniu interwencji.</p>
<p><b>Mehrabian 2016</b></p> <p><u>Typ badania:</u> RCT, pojedynczo zaślepienie, 2 grupy równoległe, dwuośrodkowe, jednonarodowe (Iran)</p> <p><u>Populacja:</u> PCOS (ITT=111; per protocol = 102)</p> <p><u>Interwencja:</u> metforminum (MET) (ITT=37, per protocol=34) vs flutamidum+DŚA (FLU) (ITT=37, per protocol=34) vs symwastatyna (SYM) (ITT=37, per protocol=34)</p> <p><u>Punkty końcowe (p.k.):</u> Nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- parametry antropometryczne: BMI, obwód talii, masa ciała</li> <li>- HOMA-IR (= [stężenie glukozy na czczo (mg/dl) x (stężenie insuliny na czczo (micro U/ml)] ÷ 22,5; IR, gdy HOMA-IR ≥ 2,5)</li> <li>- profil lipidowy: HDL, trójglicerydy;</li> <li>- stężenie glukozy na czczo;</li> <li>- CRP</li> </ul> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> 6 miesięcy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant wewnętrzny Isfahan University of Medical Sciences</p>	<p><u>Wyniki dla populacji per protocol (n=102):</u></p> <p><u>Wyniki porównujące interwencje między grupami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stwierdzono i.s. (<math>p&lt;0,001</math>) zmniejszenie obwodu talii po zastosowaniu SYM (średnia±SD: 85,32±12,162 cm) w porównaniu do MET (średnia±SD: 95,35±5,704 cm) i FLU (średnia±SD: 95,44±5,727 cm).</li> <li>- stwierdzono i.s. zmniejszenie stężenia glukozy na czczo po zastosowaniu MET (średnia±SD: 78,32±15,526 mg/dl) w porównaniu do FLU (średnia±SD: 91,00±13,334 mg/dl, <math>p&lt;0,001</math>) oraz do SYM (średnia±SD: 85,59±7,374 mg/dl, <math>p=0,049</math>)</li> <li>- stwierdzono i.s. (<math>p=0,044</math>) zmniejszenie poziomu CRP po zastosowaniu MET (średnia±SD: 1,45±0,470 mg/dl) w porównaniu do FLU (średnia±SD: 1,22±0,289 mg/dl, <math>p=0,044</math>) oraz do SYM (średnia±SD: 1,27±0,368 mg/dl).</li> </ul> <p><u>Wyniki dla grupy otrzymującej MET po 6-miesięcznym leczeniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stwierdzono i.s. niższe wyniki dla: obwodu talii (średnia różnica±SD: 1,15±0,784 cm, <math>p&lt;0,001</math>); poziomu trójglicerydów (średnia różnica±SD: 7,12±9,834 mg/dl, <math>p&lt;0,001</math>), stężenia glukozy na czczo (średnia różnica±SD: 13,82±16,609 mg/dl, <math>p&lt;0,001</math>) oraz BMI (średnia różnica±SD: 0,29±0,356 mg/dl, <math>p&lt;0,001</math>) w porównaniu do wyników początkowych obserwowanych u pacjentów z tej grupy.</li> <li>- nie stwierdzono i.s. niższych wyników dla: poziomu CRP (średnia różnica±SD: 0,04±0,152, <math>p=0,135</math>) oraz poziomu HDL (średnia różnica±SD: 0,32±2,056 mg/dl, <math>p=0,356</math>) w porównaniu do wyników początkowych obserwowanych u pacjentów z tej grupy.</li> </ul> <p><u>Wyniki dla bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u żadnego z pacjentów z grup badawczych nie stwierdzono znaczących zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>
<p><b>Rezai 2016</b></p> <p><u>Typ badania:</u> RCT, podwójnie zaślepienie, 3 grupy równoległe, jednośrodkowe, jednonarodowe (Iran)</p> <p><u>Populacja:</u> pacjentki z PCOS i bezpłodnością (ITT=60, per protocol=58)</p> <p><u>Interwencja:</u> metforminum + kломifen (MET) (n=30) vs acarbosum + kломifen (Ac) (n=28)</p> <p><u>Punkty końcowe (p.k.):</u> Nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie glukozy na czczo;</li> <li>- tolerancja glukozy po 2 godzinach;</li> <li>- profil lipidowy (pełny): trójglicerydy, cholesterol całkowity, LDL, HDL</li> <li>- BMI,</li> <li>- wywołanie jajczkowania;</li> <li>- trądzik;</li> <li>- zaburzenia miesiączkowania;</li> <li>- hirsutyzm;</li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> 3 miesiące</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant wewnętrzny Kurdistan</p>	<p><u>Wyniki porównujące interwencje między grupami:</u></p> <p>Po zastosowaniu 3-miesięcznej terapii uzyskano następujące wyniki w porównaniu do grupy otrzymującej acarbosum (Ac) w grupie otrzymującej metforminum (MET):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- i.s. wyższe wartości stężenia glukozy na czczo (średnia±SD: Ac=83,3±10,7 vs MET=93,6±19,3, <math>p=0,04</math>), cholesterolu całkowitego (średnia±SD: Ac=162,2±36,5 vs MET=176,9±31, <math>p=0,04</math>) oraz BMI (średnia±SD: Ac=25,9±1,9 vs MET=27,2±2,4, <math>p=0,04</math>);</li> <li>- i.s. mniejszą częstość występowania owulacji (n (%): Ac=22 (78,5) vs MET=14 (46,6), <math>p=0,012</math>)</li> </ul> <p><u>Wyniki dla bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie stwierdzono i.s. różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (rozstrzeń, wymioty, biegunka, anoreksja) pomiędzy grupami.</li> <li>- do występujących zdarzeń niepożądanych należały: #1 – w grupie MET: rozstrzeń (7), biegunka (8), anoreksja (8); #2 – w grupie Ac: rozstrzeń (8), wymioty (2), biegunka (7), anoreksja (9).</li> <li>- 2 pacjentów utracono z badania w grupie otrzymującej Ac (biegunka i nieżyt żołądka).</li> </ul>

Badanie	Kluczowe wyniki
<i>University of Medical Sciences.</i>	
<p><b>Pourmatroud 2015</b></p> <p><u>Typ badania:</u> RCT, podwójnie zaślepienie, 2 grupy równoległe, jednoośrodkowe, jednonarodowe (Iran)</p> <p><u>Populacja:</u> pacjentki z PCOS i bezpłodnością, u których planowana jest procedura in-vitro (ITT=40)</p> <p><u>Interwencja:</u> simvastatinum (SYM) (n=20) vs metforminum (MET) (n=20)</p> <p><u>Leczenie towarzyszące:</u> niskie dawki DŚA (doustne środki antykoncepcyjne) u pacjentek z obu grup; symulacja hormonalna jajników (tryptorelina, foliotropina alfa, gonadotropina kosmówkowa), progesteron</p> <p><u>Punkty końcowe (p.k.):</u> Nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hirsutyzm;</li> <li>- BMI;</li> <li>- poziom hormonów;</li> <li>- profil lipidowy (pełny): trójglicerydy, cholesterol całkowity, LDL, HDL</li> <li>- stężenie glukozy na czczo;</li> <li>- test doustnego obciążenia glukozą (OGTT);</li> <li>- liczba oocytów MII, liczba zarodków klasy A w 3. dniu od zapłodnienia, częstość występowania zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS),</li> <li>- częstości: poronień, ciąży pozamacicznych, ciąży utrzymanych (&gt; 14 tyg.), braku ciąży.</li> </ul> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> 8 tygodni</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant wewnętrzny Ahvaz Jundishapur University of Medical Science; grant Ministerstwa Zdrowia w Iranie</p>	<p><u>Wyniki porównujące interwencje między grupami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba uzyskanych oocytów MII była zbliżona w obu grupach (średnia±SD, SYM vs MET: 1,35±1,6 vs 2±3,87, p=0,48).</li> <li>- liczba zarodków w 3. dniu od zapłodnienia również była zbliżona w obu grupach (średnia±SD, SYM vs MET: 1,2±1,3 vs 1,1±1,4, p=0,79).</li> <li>- nie odnotowano żadnego przypadku zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS).</li> <li>- w grupie otrzymującej SYM uzyskano 30% ciąży utrzymanych, a w grupie otrzymującej MET – 35%.</li> <li>- w każdej z grup odnotowano po jednym poronieniu.</li> </ul> <p><u>Wyniki w grupach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hirsutyzm: obserwowano i.s. zmniejszenie hirsutyzmu w obydwu grupach pacjentów po zastosowanym leczeniu w porównaniu do wyników początkowych (średnia±SD, SYM: 27,6±4,3 pkt. vs 24,5±3,6 pkt, p=0,0001; MET: 23,8±5,6 pkt vs 22,9 ± 5,4 pkt, p=0,003)</li> <li>- BMI: Po zastosowaniu leczenia nie stwierdzono i.s różnic w zakresie BMI w zarówno w grupie MET jak i w grupie SYM w porównaniu do wyników początkowych.</li> <li>- poziom hormonów, profil lipidowy, stężenie glukozy na czczo: po zastosowanym leczeniu MET stwierdzono i.s. zmniejszenie w stosunku do wartości początkowych dla: FSH (średnia±SD: 5,8±2,3 vs 4,1±1,5 IU/l, p=0,004), testosteronu (średnia±SD: 0,6±0,41 vs 0,42±0,22 ng/ml, p=0,005), trójglicerydów (średnia±SD: 149±57,3 vs 119±52,4 mg/dl, p=0,005) oraz cholesterolu całkowitego (średnia±SD: 179±41,9 vs 163±30,9 mg/dl, p=0,044).</li> <li>- w grupie otrzymującej SYM i.s. zmniejszenie w stosunku do wartości początkowych uzyskano dla: FSH (p=0,007), LH (p=0,01), testosteronu (p=0,013), cholesterolu całkowitego (p=0,001), LDL (p=0,004) i HDL (p=0,001).</li> </ul>
<b>Metforminum vs placebo</b>	
<p><b>Diri 2016</b></p> <p><u>Typ badania:</u> RCT, brak informacji o zaślepieniu, 2 grupy równoległe, jednoośrodkowe, jednonarodowe (Turcja)</p> <p><u>Populacja:</u> PCOS (n=37)</p> <p><u>Interwencja:</u> spirolakton (n=18) vs spirolakton + metforminum (n=19)</p> <p><u>Punkty końcowe (p.k.):</u> Nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poziom hormonów,</li> <li>- BMI;</li> <li>- HOMA-IR (= [stężenie glukozy na czczo (mg/dl)]x [stężenie insuliny na czczo (uIU/ml)]÷405)</li> </ul> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> 12 miesięcy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wyniki porównujące interwencje między grupami:</u> Po zastosowanym leczeniu nie odnotowano i.s. różnic pomiędzy grupami we wszystkich ocenianych punktach końcowych.</p>



Badanie	Kluczowe wyniki
<p><b>Feng 2016</b></p> <p><u>Typ badania:</u> RCT, podwójnie zaślepione, 2 grupy równoległe, jednośrodkowe, jednonarodowe (Chiny)</p> <p><u>Populacja:</u> PCOS (ITT=82)</p> <p><u>Interwencja:</u> Diane35 (PLC) (n=41), vs Diane35+metforminum (MET) (n=41)</p> <p><u>Punkty końcowe (p.k.):</u> Nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- parametry antropometryczne: BMI, BWI</li> <li>- poziom hormonów: FSH, LH, testosteron całkowity,</li> <li>- profil lipidowy;</li> <li>- stężenie glukozy na czczo</li> <li>- HOMA-IR (nie podano wzoru)</li> <li>- hirsutyzm, trądzik.</li> </ul> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> 3 miesiące</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wyniki kluczowe dla populacji ITT (n=82):</u></p> <p><u>Wyniki porównujące interwencje między grupami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- i.s. zmianę w zakresie współczynnika BMI stwierdzono między grupą otrzymującą MET a grupą otrzymującą PLC (p=0,01).</li> <li>- nie stwierdzono statystycznych różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny wszystkich badanych poziomów hormonów, profilu lipidowego, stężenia glukozy na czczo, współczynnika HOMA-IR oraz oceny nasilenia trądziku i hirsutyzmu.</li> </ul> <p><u>Wyniki w grupach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po zastosowanym leczeniu w obu grupach stwierdzono znamienne niższe wartości wskaźnika BMI w porównaniu do wartości początkowych (średnia±SD: 25,81±4,24 vs 27,77±4,23 kg/m<sup>2</sup>, p=0,04 (Diane35); 27,23±4,02 vs 29,46±4,43 kg/m<sup>2</sup>, p=0,02 (Diane35+metforminum)).</li> </ul>
<p><b>Jacob 2016</b></p> <p><u>Typ badania:</u> RCT, podwójnie zaślepione, grupy równoległe, jednośrodkowe, jednonarodowe (Wielka Brytania)</p> <p><u>Populacja:</u> pacjentki z PCOS poddane zapłodnieniu in-vitro (ITT=153)</p> <p><u>Interwencja:</u> metforminum (n=77) vs placebo (n=76)</p> <p><u>Punkty końcowe (p.k.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwszorzędowy p.k.: częstość występowania zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS) w ciągu 6-tygodniowego kompletnego cyklu in-vitro.</li> <li>- drugorzędowe p.k.: charakterystyka jajników; pomiary embrionalne (współczynnik zapłodnienia, liczba zarodków dobrej jakości w 3. dniu), wskaźnik ciąży klinicznych (CPR), wskaźnik żywych urodzeń (LBR).</li> </ul> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> od 7 dnia cyklu do 1 dnia przed terminem pobrania komórek jajowych;</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p>	<p><u>Wyniki dla pierwszorzędowego p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania OHSS o umiarkowanym do silnego nasileniu (placebo: 12,2%; metforminum: 16%, 95%CI: -0,88 - 0,16, p=0,66).</li> </ul> <p><u>Wyniki dla drugorzędowych p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w zakresie następujących punktów: całkowitej dawki gonadotropin (placebo=1200, metforminum=1200; 95%CI: -118,67 - 118,67, p=0,75), pobranych komórek jajowych (placebo=15%, metforminum=14,95%; 95%CI: -2,37 - 4,37, p=0,66) oraz współczynnika zapłodnienia (placebo=60,7%, metforminum=53,3%; 95%CI: -0,96 - 14,94, p=0,07).</li> <li>- W grupie otrzymującej metforminum uzyskano i.s. niższe wyniki w zakresie wskaźników ciąży klinicznych w przeliczeniu na rozpoczęty cykl in-vitro (CPR: placebo=48,7%, metforminum=28,6%, 95%CI: 0,04 - 0,35; p=0,02) oraz wskaźnika żywych urodzeń (LBR placebo=51,6%, metforminum=27,6%, 95%CI: 0,05 - 0,40; p&lt;0,05) w porównaniu z grupą placebo. W pozostałych punktach nie stwierdzono i.s. różnic między grupami.</li> </ul> <p><u>Wyniki dla bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- W grupie otrzymującej metforminum stwierdzono i.s. wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych niż w grupie placebo (42,9 vs 11,8 %, p&lt;0,01).</li> </ul>
<p><b>Lovvik 2016</b></p> <p><u>Typ badania:</u> RCT, podwójnie zaślepione, 2 grupy równoległe, wielośrodkowe (n=11), jednonarodowe (Norwegia)</p> <p><u>Akronim badania:</u> PregMED</p> <p><u>Populacja:</u> pacjentki ciężarne z PCOS (ITT: liczba ciąży=261; liczba pacjentek=245)</p> <p><u>Interwencja:</u> metforminum (ITT=131) vs placebo (ITT=130)</p> <p><u>Punkty końcowe (p.k.):</u> Nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- długość szyjki macicy w badaniu usg</li> <li>- długość ciąży</li> <li>- poziom androgenów</li> </ul> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> od 5-12 tygodnia wieku ciążowego do dnia porodu</p>	<p><u>Wyniki analizy skuteczności dla populacji ITT (n=245):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między pacjentkami z obu grup w długości szyjki macicy zarówno w 19., jak i w 32 tygodniu ciąży</li> <li>- nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między pacjentkami z obu grup w odniesieniu do długości ciąży</li> <li>- nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między pacjentkami z obu grup w poziomie androgenów zarówno w 19., jak i w 32 tygodniu ciąży</li> </ul> <p><u>Wyniki analizy skuteczności dla populacji per protocol (n=194):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między pacjentkami z obu grup w długości szyjki macicy zarówno w 19., jak i w 32 tygodniu ciąży</li> <li>- nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między pacjentkami z obu grup w odniesieniu do długości ciąży</li> <li>- nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między pacjentkami z obu grup w poziomie androgenów zarówno w 19., jak i w 32 tygodniu ciąży, z wyjątkiem miana siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) (średnia±SD: 3,3±1,6 vs 2,8±1,3 μmol/l, p=0,01)</li> </ul>

Badanie	Kluczowe wyniki
<i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	
<p><b>Zahra 2016</b></p> <p><u>Typ badania:</u> RCT, brak informacji o zaślepieniu, grupy równoległe, dwuośrodkowe, jednonarodowe (Pakistan)</p> <p><u>Populacja:</u> pacjentki z PCOS (n=40)</p> <p><u>Interwencja:</u> metforminum (n=20) vs placebo (n=20)</p> <p><u>Punkty końcowe (p.k.):</u> Nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- profil kliniczny: BMI</li> <li>- profil metaboliczny: ciśnienie krwi,</li> <li>- profil endokrynologiczny: LH, FSH</li> <li>- stężenie glukozy i insuliny, HOMA-IR</li> </ul> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> 3 miesiące</p> <p><i>Źródło finansowania: brak finansowania</i></p>	<p><u>Wyniki dla pacjentek z PCOS otrzymujących metforminum w porównaniu do placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie odnotowano znamienych różnic między grupami w zakresie BMI (25,3±5,7 vs 29,7±9,7 kg/m<sup>2</sup>, p=0,258);</li> <li>- uzyskano i.s. niższe wartości ciśnienia rozkurczowego (średnia±SD: 104±7,6 vs 122±11,9 mmHg, p&lt;0,001) oraz ciśnienia rozkurczowego (średnia±SD: 73±6,5 vs 89±10,7, p&lt;0,001);</li> <li>- nie odnotowano znamienych różnic między grupami w zakresie: stężenia glukozy na czczo (średnia±SD: 100,8±5,3 vs 105,6±6,1 mg/dl, p=0,06); stężenia insuliny (średnia±SD: 14,1±9,3 vs 18,6±6,4 IU/l, p=0,242) oraz HOMA-IR (średnia±SD: 3,5±2,3 vs 4,8±1,7, p=0,202).</li> <li>- odnotowano i.s. wyższe stężenie FSH (średnia±SD: 3,1±0,9 vs 3,09±0,9 IU/l, p&lt;0,01) oraz i.s. niższe wartości stężenia LH (średnia±SD: 3,1±0,9 vs 6,8±2,9 IU/l, p&lt;0,001).</li> </ul>

### Pozostałe odnalezione badania

Ponadto odnaleziono 14 badań wyższej jakości (prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne), w których stosowano metforminum w leczeniu pacjentek z PCOS. Szczegółowe dane bibliograficzne zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Zestawienie danych bibliograficznych pozostałych odnalezionych badań niższej jakości, w których stosowano metforminum u pacjentek z PCOS.**

Dane bibliograficzne badania
<b>Badania obserwacyjne</b>
Cheng, F., L. Zhao, Y. Wu, T. Huang, G. Yang, Z. Zhang, Y. Wu, F. Jia, J. Wu, C. Chen, and D. Liu. 2016. Serum vascular endothelial growth factor B is elevated in women with polycystic ovary syndrome and can be decreased with metformin treatment. <i>Clin. Endocrinol. (Oxf)</i> 84:386-393.
Fruzzetti, F., L. Ghiadoni, A. Viridis, N. F. De, D. Perini, F. Bucci, C. Giannarelli, A. Gadducci, and S. Taddei. 2016. Adolescents with Classical Polycystic ovary syndrome Have Alterations in the Surrogate Markers of Cardiovascular Disease but Not in the Endothelial Function. The Possible Benefits of Metformin. <i>J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.</i> 29:489-495.
Kucur, S. K. 2015. How medical treatment affects mean platelet volume as a cardiovascular risk marker in polycystic ovary syndrome? <i>Blood Coagulation and Fibrinolysis</i> 26:862-865.
Liu, M., J. Gao, Y. Zhang, P. Li, H. Wang, X. Ren, and C. Li. 2015. Serum levels of TSP-1, NF-kappaB and TGF-beta1 in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients in northern China suggest PCOS is associated with chronic inflammation. <i>Clin. Endocrinol. (Oxf)</i> 83:913-922.
Nivethitha, T. and S. Vjayalakshmi. 2015. The effect of metformin on thyroid profile in patients with polycystic ovarian syndrome and subclinical hypothyroidism. <i>International Journal of Pharma and Bio Sciences</i> 6:532-538.
Ou HT., P. C. Chen, M. H. Wu, and C. Y. Lin. 2016. Metformin improved health-related quality of life in ethnic Chinese women with polycystic ovary syndrome. <i>Health Qual. Life Outcomes</i> 14:119.
Ou, H. T., P. C. Chen, and M. H. Wu. 2016. Effect of metformin by employing 2-hour postload insulin for measuring insulin resistance in Taiwanese women with polycystic ovary syndrome. <i>J. Formos. Med. Assoc.</i>
Pan, M. L., L. R. Chen, H. M. Tsao, and K. H. Chen. 2015. Relationship between Polycystic Ovarian Syndrome and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. <i>PLoS ONE</i> 10:e0140544.
Riahinejad, S. 2015. Effects of metformin treatment on homocysteine levels and metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome. <i>Journal of Family and Reproductive Health</i> 9:173-177
Shafiee, M. N., D. A. Mal k, R. I. Yunos, W. Atiomo, M. H. Omar, N. A. Ghani, A. Z. Hatta, C. Seedhouse, C. Chapman, and N. M. Mokhtar. 2015. The effect of Metformin on endometrial tumor-regulatory genes and systemic metabolic parameters in polycystic ovarian syndrome--a proof-of-concept study. <i>Gynecol. Endocrinol.</i> 31:286-290.
Sun, X., X. Wu, Y. Zhou, X. Yu, and W. Zhang. 2015. Evaluation of Apelin and Insulin Resistance in Patients with PCOS and Therapeutic Effect of Drospirenone-Ethinylestradiol Plus Metformin. <i>Med. Sci. Monit.</i> 21:2547-2552.
Suvarna, Y., N. Maity, P. Kalra, and M. C. Shivamurthy. 2016. Comparison of efficacy of metformin and oral contraceptive combination of ethinyl estradiol and drospirenone in polycystic ovary syndrome. <i>J. Turk Ger Gynecol. Assoc.</i> 17:6-9.
Tomczyk, R. 2015. Metformin and changes in blood pressure and heart rate in lean patients with polycystic ovary syndrome (PCOS)--preliminary study. <i>Przegląd lekarski</i> 72:302-305.

**Dane bibliograficzne badania**

Wu, H., X. Ruan, J. Jin, and A. O. Mueck. 2015. Metabolic profile of Diane-35 versus Diane-35 plus metformin in Chinese PCOS women under standardized life-style changes. *Gynecol. Endocrinol.* 31:548-551

### 3.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

#### 3.3.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL Metformax 850 2015

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

**Kwasica mleczanowa.** Kwasica mleczanowa jest rzadkim, ale ciężkim (z wysoką śmiertelnością w przypadku braku odpowiedniego leczenia) powikłaniem metabolicznym, mogącym powstać w wyniku kumulacji metforminy. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą występowały przede wszystkim u osób z cukrzycą i znaczną niewydolnością nerek. Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszyć również poprzez dokładną ocenę współistniejących czynników ryzyka, jak źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby i inne stany związane z niedotlenieniem.

**Rozpoznanie.** Należy podejrzewać kwasicę mleczanową w przypadku wystąpienia niespecyficznego objawów takich, jak kurcze mięśni wraz z zaburzeniami trawienia takimi, jak ból brzucha oraz ciężka astenia. Charakterystyczne objawy kwasicy mleczanowej to: duszność kwasicza, ból brzucha i hipotemia, a następnie śpiączka. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, stężenie mleczanów we krwi powyżej 5 mmol/l, zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów we krwi. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać podawanie metforminy, a pacjenta natychmiast umieścić w szpitalu (patrz punkt 4.9). Lekarz powinien zwrócić uwagę pacjenta na ryzyko i objawy wystąpienia kwasicy mleczanowej.

**Czynność nerek.** Ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w czasie leczenia należy oznaczać klirens kreatyniny. Zmniejszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występuje często i jest bezobjawowe.

**Stosowanie środków kontrastujących zawierających jod.** Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod w trakcie badań radiologicznych może powodować niewydolność nerek. Może to prowadzić do nagromadzenia metforminy, co może przyczynić się do wzrostu ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Należy przerwać podawanie metforminy przed badaniem lub na czas badania. Leczenie można wznowić nie wcześniej, niż po 48 godzinach po badaniu i tylko po oceniu czynności nerek i stwierdzeniu, że jest prawidłowa.

**Zabiegi chirurgiczne.** Podawanie metforminy chlorowodoru należy przerwać na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym wykonywanym w znieczuleniu ogólnym podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Podawanie leku można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od zabiegu lub wznowieniu odżywiania doustnego i tylko po stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa.

**Inne ostrzeżenia.** 1° Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii. 2° Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne rutynowo stosowane w celu kontroli cukrzycy.

##### Interakcje z innymi lekami i inne interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania metforminum z alkoholem oraz środkami kontrastującymi zawierającymi jod.

##### Działania niepożądane.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.

Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana następująco: bardzo często (≥1/10); często (2/100, <1/10); niezbyt często (2/1000, <1/100); rzadko (2/10 000, <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000, w tym pojedyncze przypadki), częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:**

- Bardzo rzadko: ° kwasica mleczanowa, ° zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 i zmniejszenie stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. Zaleca się rozważenie takiej etiologii u pacjentów z występującą niedokrwistością megaloblastyczną.

#### *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:*

- Bardzo rzadko: ° pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenie wątroby, ustępujące po zaprzestaniu leczenia metforminą.

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

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

### **3.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej metforminum w dniu 8.03.2017 r. dokonano przeszukania stron internetowych URPL i FDA. Nie odnaleziono komunikatów w zakresie bezpieczeństwa stosowania leków zawierających substancję czynną metforminum.

## **3.4. Ograniczenia**

Do przeglądu włączono badania, które w większości przeprowadzone były w małych populacjach pacjentów. Wiele badań dotyczy populacji azjatyckiej (arabskiej, pakistańskiej, chińskiej). Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim. W przypadku wskazania zespołów insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, wystąpiły trudności z odnalezieniem badań prowadzonych bezpośrednio nad insulinoopornością. Insulinooporność oceniana była często dodatkowo jako drugorzędowy punkt końcowy w badaniach w populacji pacjentów ze schorzeniami wywołanymi insulinoopornością bądź w schorzeniach, w których stan insulinooporności może wystąpić. Ponadto insulinooporność jest stanem, który bardzo często towarzyszy zespołowi policystycznych jajników.

## **4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych**

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną metforminum we wskazaniach pozarejestacyjnych<sup>2</sup>.

Produkt zawierający substancję czynną metforminum są obecnie wydawane pacjentowi za odpłatnościami: ryczałtową i 30%, w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy limitowej 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina.

---

<sup>2</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych](#) (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.17)

Tabela 14. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną metforminum na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 23 lutego 2017 r.

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990765379	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,86	3,00	4,18	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,62
	Avamina, tabl. powł., 500 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990765386		5,62	5,90	8,17	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,86
	Avamina, tabl. powł., 850 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990765393		4,47	4,69	6,69	6,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,50
	Avamina, tabl. powł., 850 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990765409		9,55	10,03	13,53	12,78	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,95
	Avamina, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990765423		5,50	5,78	8,05	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,74
	Avamina, tabl. powł., 1000 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990765430		11,23	11,79	15,65	15,03	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,82
	Etform 500, tabl. powł., 500 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990698141		5,62	5,90	8,17	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,86
	Etform 500, tabl. powł., 500 mg, 90 szt. (9 blist.po 10 szt.), 5909990698172		8,42	8,84	12,00	11,27	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,93
	Etform 850, tabl. powł., 850 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990698257		7,99	8,39	11,89	11,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,20
	Etform 850, tabl. powł., 850 mg, 90 szt. (9 blist.po 10 szt.), 5909990698271		11,99	12,59	17,10	17,10	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,08

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	Formetic, tabl. powł., 500 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078943		3,24	3,40	4,58	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,02
	Formetic, tabl. powł., 500 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990078950		6,48	6,80	9,07	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,76
	Formetic, tabl. powł., 500 mg, 90 szt. (9 blist.po 10 szt.), 5909990078967		8,58	9,01	12,16	11,27	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,09
	Formetic, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990078974		5,67	5,95	8,22	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,91
	Formetic, tabl. powł., 1000 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990078981		11,88	12,47	16,33	15,03	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,50
	Formetic, tabl. powł., 1000 mg, 90 szt. (9 blist.po 10 szt.), 5909990078998		17,15	18,01	23,05	22,54	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	5,31
	Formetic, tabl. powł., 850 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990079001		4,75	4,99	6,99	6,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,80
	Formetic, tabl. powł., 850 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990079025		9,50	9,98	13,48	12,78	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,90
	Formetic, tabl. powł., 850 mg, 90 szt. (9 blist.po 10 szt.), 5909990079032		14,58	15,31	19,82	19,16	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,74
	Glucophage, tabl. powł., 850 mg, 60 szt., 5909990789306		9,55	10,03	13,53	12,78	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,95



SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.), 5909990717248		5,71	6,00	8,27	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,96
	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg, 30 szt., 5909990789276		3,99	4,19	5,37	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,81
	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg, 30 szt., 5909990789290		5,72	6,01	8,00	6,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,81
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.), 5909990213429		11,77	12,36	14,13	5,64	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	11,69
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg, 60 szt. (4 blist.po 15 szt.), 5909990213436		23,64	24,82	27,97	11,27	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	19,9
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.), 5909990624751		7,87	8,26	9,44	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	8,88
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 60 szt. (4 blist.po 15 szt.), 5909990624768		15,76	16,55	18,82	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	14,51
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg, 60 szt., 5909990864461		31,53	33,11	36,97	15,03	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	25,14
	Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.), 5909990654598		5,40	5,67	7,94	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,63
	Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909991032913		4,00	4,20	6,20	6,20	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,20



SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg, 30 szt., 5909990053056		5,72	6,01	8,27	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,96
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg, 60 szt., 5909990933181		11,39	11,96	15,82	15,03	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,99
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg, 90 tabl., 5909990933198		16,96	17,81	22,85	22,54	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	5,11
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg, 120 szt., 5909991252069		22,14	23,25	29,29	29,29	Cukrzyca		ryczałt	6,40
	Metformax 500, tabl., 500 mg, 30 szt., 5909990126316		3,40	3,57	4,75	3,76	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi		30%	2,12
	Metformax 500, tabl., 500 mg, 30 szt., 5909990126316		3,40	3,57	4,75	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,19
	Metformax 500, tabl., 500 mg, 60 szt., 5909990935253		5,71	6,00	8,27	7,51	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi		30%	3,01
	Metformax 500, tabl., 500 mg, 60 szt., 5909990935253		5,71	6,00	8,27	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,96

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	Metformax 850, tabl., 850 mg, 30 szt., 5909990450718		5,29	5,55	7,55	6,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,36
	Metformax 850, tabl., 850 mg, 60 szt., 5909990935260		9,71	10,20	13,70	12,78	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,12
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 30 szt., 5909990652112		7,88	8,27	9,45	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	8,89
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 60 szt., 5909990933167		15,61	16,39	18,66	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	14,35
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 90 szt., 5909990933174		23,38	24,55	27,70	11,27	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	19,63
	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg, 30 szt., 5909990705474		2,05	2,15	3,33	3,33	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,20
	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg, 30 szt., 5909990705726		3,02	3,17	5,18	5,18	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,20
	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg, 30 szt., 5909990705894		4,05	4,25	6,53	6,53	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,20
	Metformin Galena, tabl., 500 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990462018		2,81	2,95	4,13	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,57
	Metformin Galena, tabl., 850 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.), 5909990928019		4,75	4,99	6,99	6,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,80

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	Metifor, tabl., 500 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990495115		2,81	2,95	4,13	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,57
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.), 5909990220984		5,62	5,90	8,17	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,86
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg, 60 szt. (4 blist.po 15 szt.), 5909990220991		11,23	11,79	15,65	15,03	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,82
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg, 90 szt. (6 blist.po 15 szt.), 5909990221004		16,85	17,69	22,73	22,54	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,99
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg, 120 szt. (8 blist.po 15 szt.), 5909990221028		22,46	23,58	29,62	29,62	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	6,40
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg, 90 tabl., 4013054024331		8,42	8,84	12,00	11,27	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,93
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.), 5909990457212		3,24	3,40	4,58	3,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,02
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990457229		5,62	5,90	8,17	7,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,86
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg, 120 szt. (12 blist.po 10 szt.), 5909990457236		11,23	11,79	15,65	15,03	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,82
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg, 90 szt., 4013054024348		14,32	15,04	19,55	19,16	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,47

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS (zł)
	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg, 30 szt. (2 blist.po 15 szt.), 5909990457311		4,77	5,01	7,01	6,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,82
	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg, 60 tabl., 5909990457328		9,45	9,92	13,43	12,78	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,85
	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg, 120 szt. (8 blist.po 15 szt.), 5909990457335		19,09	20,04	25,55	25,55	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników	ryczałt	5,44

SC – substancja czynna; ZO – zawartość opakowania; UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; CD – Cena detaliczna; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDS – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

#### 4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym

W poniższej tabeli przedstawiono wydatki płatnika publicznego poniesione na leki zawierające substancję czynną metforminum w ocenianych wskazaniach rejestracyjnych uwzględnionych w zleceniu MZ, w ramach refundacji aptecznej we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych w latach 2014–2016. Poniższe dane zostały przekazano z NFZ pismem znak DGL.036.13.2017 (2017.9568.MB) z 7.02.2017 r.

Ze względu na trudności w uściśleniu dokładnego kodu ICD-10 dla wskazania pozarejestacyjnego: zespół insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, po analizie problemu zdrowotnego oraz kodów ICD-10 wybrano następujące kod: E16.1 (Inne hipoglikemie), E88.8 (Inne określone zaburzenia metaboliczne) oraz E88.9 (Zaburzenia metaboliczne, nieokreślone), w ramach których prawdopodobne produkty lecznicze zawierające metforminum mogłyby być przepisywane w tym wskazaniu pozarejestacyjnym.

W zespołach insulinooporności w 2015 r. łączne koszty refundacji produktów leczniczych zawierających metforminum wynosiły ok. 410 tys. zł., natomiast w zespołach policystycznych jajników – ok. 107 tys. zł.

Tabela 15. Koszty refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną metforminum w latach 2014–2016 w podziale na rozpoznania [NFZ, pismo znak: DGL.036.13.2017 (2017.9568.MB) z 7.02.2017 r.]

Rozpoznanie (kod ICD-10)	Rok					
	2014		2015		2016	
	liczba pacjentów	kwota refundacji	liczba pacjentów	kwota refundacji	liczba pacjentów	kwota refundacji
Zespoły insulinooporności (ICD-10 E16.1, E88.8, E88.9)	7 312	401 536,21	7 833	410 426,75	8 132	402 072,14
Zespół policystycznych jajników (ICD-10 E28.2)	5 455	159 114,28	4 084	107 330,76	3 105	72 306,33
<b>Suma końcowa</b>	<b>12 767</b>	<b>560 650,49</b>	<b>11 917</b>	<b>517 757,51</b>	<b>11 237</b>	<b>474 378,47</b>

## 5. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem: skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej metforminum w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

- zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy,
- zespół policystycznych jajników.

### Dodatkowe informacje:

Substancja czynna metforminum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych były już przedmiotem oceny Agencji:

- Raport nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015, „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.” (Warszawa, marzec 2015 r.)
- Zlecenie MZ, pismo znak: MZ-PLA-460-13099-133/BRB/13 z 27 marca 2013 r. – nie przygotowano opracowania analitycznego dla tego zlecenia.

Powyższe opracowanie stanowi niezbędny załącznik do niniejszego opracowania.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015, „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.” (Warszawa, marzec 2015 r.), w zakresie o wskazaniach pozarejestacyjnych dla substancji czynnej metforminum.

### **Problem zdrowotny**

Insulinoopornością (IR) 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.

### **Oceniana technologia medyczna**



Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych do oceny
Metforminum	Tabletki powlekane, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, tabletki	1. zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy 2. zespół policystycznych jajników

Metformina ma trzy mechanizmy działania:

- zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyty 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 850]

### Podsumowanie technologii alternatywnych

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Na podstawie rekomendacji klinicznych oraz otrzymanych opinii eksperckich alternatywnymi technologiami dla metforminum są:

- w zespole insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy: modyfikacja stylu życia, akarboza, orlistat, rosiglitazon, glarginy, pioglitazon;
- w zespole policystycznych jajników: doustna antykoncepcja, pioglitazon, liraglutyd, myoinositol, troglitazon, rozigitazon oraz inozytole.

Ponadto w raporcie Agencji nr AOTMiT-BOR-434-3/2015 zawarto następujące technologie alternatywne dla ocenianych wskazań:

- 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 sulfonylomocznika.
- Zespół policystycznych jajników. 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.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy. 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-Buczowska 2013],
- w przebiegu chorób wirusowych, tj. HIV, HCV,
- w przebiegu nowotworu piersi.

[AOTMiT-BOR-434-3/2015]

W ramach przeglądu dostępnej literatury odnaleziono 19 publikacji (10 badań randomizowanych z grupą kontrolną, 9 badań obserwacyjnych) dotyczących zastosowania metforminy w wyżej opisanych schorzeniach, w których współwystępowała insulinooporność.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa metforminum włączono łącznie 9 badań: 1 badanie dotyczące zespołu insulinooporności (Cadeddu 2016) oraz 8 badań dotyczących insulinooporności w: zespole metabolicznym (Rajabi 2016), chorobach układu krążenia (Lexis 2016), w nowotworach (El-Haggar 2016, Goodwin 2015), inukowaną stosowaniem leków psychotycznych (Rado 2016, Wu 2016), u dzieci z otyłością (van der Aa 2016, Dehkori 2016).

Odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym oceniano wpływ stosowania metforminum u pacjentów z insulinoopornością. Szczegóły badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Zestawiono również dane bibliograficzne 8 badań wyższej jakości, w których celem była ocena surogatowych punktów końcowych związanych ze schorzeniem współistniejącym u pacjentów otrzymujących metforminum.

Ponadto do analizy bezpieczeństwa włączono dodatkowo 1 badanie kliniczno-kontrolne (Kwon 2017), w którym badano związek pomiędzy leczeniem diabetologicznym a ryzykiem wystąpienia raka endometrium. Szczegóły badania przedstawiono w tabeli poniżej.

**PCOS.** W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (przegląd systematyczny) dotyczących stosowania substancji czynnej metforminum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Odnaleziono natomiast również 9 badań RCT, a ponadto 14 badań obserwacyjnych.

Ogółem do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 9 badań RCT, których charakterystykę oraz wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Ponadto odnaleziono 14 badań wyższej jakości (prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne), w których stosowano metforminum w leczeniu pacjentek z PCOS. Szczegółowe dane bibliograficzne zestawiono w poniższej tabeli.

### **Podsumowanie rekomendacji klinicznych**

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Wyszukiwanie aktualizacyjne zaleceń, wytycznych i rekomendacji klinicznych, przeprowadzono w dniu 8.03.2017 r. Do przeglądu wytycznych klinicznych włączano wytyczne dotyczące leczenia: 1. zespołów insulinooporności (IR) w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, 2. zespołu policystycznych jajników.

Do przeglądu wytycznych i rekomendacji klinicznych włączono łącznie 5 rekomendacji, w tym 1 zalecenia dotyczące IR (KDOO 2015) oraz 4 rekomendacje dotyczące PCOS (ACCEPT 2016, WHO 2016, AACE/ACE 2015, ISE 2015). Wytyczne ACCEPT 2016, WHO 2016, AACE/ACE 2015 oraz ISE 2015 powstały na podstawie przeglądu systematycznego badań oraz konsensusu eksperckiego, natomiast zalecenia KDOO 2015 – na podstawie przeglądu badań i konsensusu eksperckiego.

Zespół insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy: odnalezione wytyczne KDOO 2015 wskazują na wpływ metforminum na zmniejszone wchłanianie witaminy B12 oraz kwasu foliowego u pacjentów z insulinoopornością. W pierwszej linii leczenia zalecenia wskazują na zastosowanie diety z ograniczeniem węglowodanów oraz zwiększenie aktywności fizycznej u pacjentów z insulinoopornością.

**PCOS:** wytyczne WHO 2016 i ISE 2015 odnoszą się do leczenia niepłodności u kobiet z PCOS i zalecają stosowanie metforminum w połączeniu z klomifenem w celu, jeżeli wystąpiła u nich oporność na klomifen. Wytyczne ISE 2015 nie rekomendują metforminum jako podstawowego leku w leczeniu niepłodności u kobiet z PCOS. Wytyczne ACCEPT 2016 i ISE 2015 rekomendują stosowanie metforminum podczas przygotowania kobiet z PCOS do procedury in-vitro, co sprzyja ograniczeniu częstości występowania zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS). Wytyczne AACE/ACE 2015 wskazują, że metforminum jest powszechnie stosowana w leczeniu hiperandrogenizmu u dziewczynek i dziewcząt z PCOS jako lek pierwszego rzutu w monoterapii lub w skojarzeniu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi oraz lekami o działaniu anty-androgenicznym.

### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane: 1. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (bardzo rzadko: ° kwasica mleczanowa, ° zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 i zmniejszenie stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. Zaleca się rozważenie takiej etiologii u pacjentów z występującą niedokrwistością megaloblastyczną.); 2. Zaburzenia układu nerwowego (często: ° zaburzenia smaku); 3. 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.), 4. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (bardzo rzadko: ° pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenie wątroby, ustępujące po zaprzestaniu leczenia metforminą.), 5. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (bardzo rzadko: ° reakcje skórne takie jak rumień, świąd skóry, pokrzywka.).

### Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Produkt zawierający substancję czynną metforminum są obecnie wydawane pacjentowi za odpłatnościami: ryczałtowa i 30%, w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy limitowej 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina.

### Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym

W poniższej tabeli przedstawiono wydatki płatnika publicznego poniesione na leki zawierające substancję czynną metforminum w ocenianych wskazaniach rejestracyjnych uwzględnionych w zleceniu MZ, w ramach refundacji aptecznej we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych w latach 2014–2016. Poniższe dane zostały przekazano z NFZ pismem znak DGL.036.13.2017 (2017.9568.MB) z 7.02.2017 r.

Ze względu na trudności w uściśleniu dokładnego kodu ICD-10 dla wskazania pozarejestacyjnego: zespół insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy, po analizie problemu zdrowotnego oraz kodów ICD-10 wybrano następujące kod: E16.1 (Inne hipoglikemie), E88.8 (Inne określone zaburzenia metaboliczne) oraz E88.9 (Zaburzenia metaboliczne, nieokreślone), w ramach których prawdopodobne produkty lecznicze zawierające metforminum mogłyby być przepisywane w tym wskazaniu pozarejestacyjnym.

W zespołach insulinooporności w 2015 r. łączne koszty refundacji produktów leczniczych zawierających metforminum wynosiły ok. 410 tys. zł., natomiast w zespołach policystycznych jajników – ok. 107 tys. zł.

Tabela 16. Koszty refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną metforminum w latach 2014–2016 w podziale na rozpoznania [NFZ, pismo znak: DGL.036.13.2017 (2017.9568.MB) z 7.02.2017 r.]

Rozpoznanie (kod ICD-10)	Rok					
	2014		2015		2016	
	liczba pacjentów	kwota refundacji	liczba pacjentów	kwota refundacji	liczba pacjentów	kwota refundacji
Zespoły insulinooporności (ICD-10 E16.1, E88.8, E88.9)	7 312	401 536,21	7 833	410 426,75	8 132	402 072,14
Zespół policystycznych jajników (ICD-10 E28.2)	5 455	159 114,28	4 084	107 330,76	3 105	72 306,33
<b>Suma końcowa</b>	<b>12 767</b>	<b>560 650,49</b>	<b>11 917</b>	<b>517 757,51</b>	<b>11 237</b>	<b>474 378,47</b>

## 6. Źródła

- Wesołowski 2011** Wesołowski P, Wańkowicz Z. Insulinooporność metody rozpoznawania i następstwa kliniczne. *Nefrologia i Dializoterapia Polska*, 15(4) 2011
- Szydłarska 2010** Szydłarska D, Grzesiuk W, Bar-Andziak E. Kontrowersje wokół patogenezы zespołu policystycznych jajników. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2010, tom 6, nr 3
- Otto-Buczowska 2013** Otto-Buczowska E. Metformina – blaski i cienie jej stosowania u młodych pacjentów. *Dylematy refundacyjne. Medycyna Rodzinna* 4/2013
- ChPL Metformax 850 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Metformax 850, 2015
- Strojek 2013** Strojek K, Wróbel M, Szymborska-KajaneK A, Rokicka D, 2013. Metformina – nowe wskazania refundacyjne. *Diabet. Klin.* 2013; 2, 4: 120–124
- Zespół insulinooporności**
- Chak 2015** Chak, A., N. S. Buttar, N. R. Foster, D. K. Seisler, N. E. Marcon, R. Schoen, M. R. Cruz-Correa, G. W. Falk, P. Sharma, C. Hur, D. A. Katzka, L. M. Rodriguez, E. Richmond, A. N. Sharma, T. C. Smyrk, S. J. Mandrekar, and P. J. Limburg. 2015. Metformin does not reduce markers of cell proliferation in esophageal tissues of patients with Barrett's Esophagus. *Clinical gastroenterology and hepatology* 13:665-672.
- Chiswick 2016** Chiswick, C. A., R. M. Reynolds, F. C. Denison, A. J. Drake, S. Forbes, D. E. Newby, B. R. Walker, S. Quenby, S. Wray, A. Weeks, H. Lashen, A. Rodriguez, G. D. Murray, S. Whyte, R. Andrew, N. Homer, S. Semple, C. Gray, M. C. Aldhous, K. Noble, S. Cunningham-Burley, A. Keely, and J. E. Norman. 2016. Does metformin reduce excess birthweight in offspring of obese pregnant women? A randomised controlled trial of efficacy, exploration of mechanisms and evaluation of other pregnancy complications. *EFFICACY AND MECHANISM EVALUATION 2016 VOL. 3 NO. 7 (SCIENTIFIC SUMMARY)*
- Dehkordi 2016** Dehkordi, H. E. 2016. Effect of folic acid and metformin on insulin resistance and inflammatory factors of obese children and adolescents. *Journal of research in medical sciences* 21:32-37.
- El-Haggar 2016** El-Haggar, S. M. 2016. Metformin may protect nondiabetic breast cancer women from metastasis. *Clinical and Experimental Metastasis* 33:339-357.
- Goodwin 2015** Goodwin, P. J., W. R. Parulekar, K. A. Gelmon, L. E. Shepherd, J. A. Ligibel, D. L. Hershman, P. Rastogi, I. A. Mayer, T. J. Hobday, J. Lemieux, A. M. Thompson, K. I. Pritchard, T. J. Whelan, S. D. Mukherjee, H. I. Chalchal, C. D. Oja, K. S. Tonkin, V. Bernstein, B. E. Chen, and V. Stambolic. 2015. Effect of Metformin vs Placebo on weight and metabolic factors in NCIC CTG MA.32. *Journal of the National Cancer Institute* 107.
- Javanmanesh 2016** Javanmanesh, F. 2016. A comparison between the effects of metformin and N -acetyl cysteine (NAC) on some metabolic and endocrine characteristics of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology* 32:285-289.
- Krysiak 2016** Krysiak, R., W. Szkrobka, and B. Okopien. 2016. Sex-dependent effect of metformin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in patients with subclinical hypothyroidism. *Pharmacol. Rep.* 68:1115-1119.
- Kwon 2015** Kwon, B. and H. W. Querfurth. 2015. Palmitate activates mTOR/p70S6K through AMPK inhibition and hypophosphorylation of raptor in skeletal muscle cells: Reversal by oleate is similar to metformin. *Biochimie* 118:141-150.
- Lexis 2015** Lexis CPH, van der Horst-Schrivers ANA, Lipsic E, et al. The effect of metformin on cardiovascular risk profile in patients without diabetes presenting with acute myocardial infarction: data from the Glycometabolic Intervention as adjunct to Primary Coronary Intervention in ST Elevation Myocardial Infarction (GIPS-III) trial. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2015;3:e000090. doi:10.1136/bmjdr-2015-000090
- Luong 2015** Luong, D. Q., R. Oster, and A. P. Ashraf. 2015. Metformin treatment improves weight and dyslipidemia in children with metabolic syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab* 28:649-655.
- Marques 2016** Marques, P., C. Limbert, L. Oliveira, M. I. Santos, and L. Lopes. 2016. Metformin effectiveness and safety in the management of overweight/obese nondiabetic children and adolescents: metabolic benefits of the continuous exposure to metformin at 12 and 24 months. *Int. J. Adolesc. Med. Health*.
- Preiss 2016a** Preiss, D., N. Rankin, P. Welsh, R. R. Holman, A. J. Kangas, P. Soininen, P. Wurtz, M. la-Korpela, and N. Sattar. 2016. Effect of metformin therapy on circulating amino acids in a randomized trial: the CAMERA study. *Diabet. Med.* 33:1569-1574.
- Preiss 2016b** Preiss, D., A. Dawed, P. Welsh, A. Heggie, A. G. Jones, J. Dekker, R. Koivula, T. H. Hansen, C. Stewart, R. R. Holman, P. W. Franks, M. Walker, E. R. Pearson, and N. Sattar. 2016. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.*
- Rado 2016b** Rado, J. 2016. A naturalistic randomized placebo-controlled trial of extended-release metformin to prevent weight gain associated with olanzapine in a US community-dwelling population. *Journal of clinical psychopharmacology* 36:163-168
- Rajabi 2015** Rajabi S, Mazloom Z, Zamani A et al. 2015. Effect of Low Glycemic Index Diet Versus Metformin on Metabolic Syndrome. *Int J Endocrinol Metab.* 2015 October; 13(4): e23091.
- Remington 2015** Remington, G. J., C. Teo, V. Wilson, A. Chintoh, M. Guenette, Z. Ahsan, A. Giacca, and M. K. Hahn. 2015. Metformin attenuates olanzapine-induced hepatic, but not peripheral insulin resistance. *J. Endocrinol.* 227:71-81.

- Shahebrahimi 2016** Shahebrahimi, K., N. Jalilian, N. Bazgir, and M. Rezaei. 2016. Comparison clinical and metabolic effects of metformin and pioglitazone in polycystic ovary syndrome. *Indian J. Endocrinol. Metab* 20:805-809.
- Sofer 2015** Sofer, E. 2016. Effect of metformin treatment on circulating osteoprotegerin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology international* 10:169-174.
- van der Aa 2016** van der Aa, M. P., M. A. Elst, E. M. van de Garde, E. G. van Mil, C. A. Knibbe, and d. van, V. 2016. Long-term treatment with metformin in obese, insulin-resistant adolescents: results of a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Nutr. Diabetes* 6:e228.
- Wu 2016** Wu, R.-R. 2016. Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: An analysis of two randomized, placebo-controlled trials. *Molecular Psychiatry* 21:1537-1544.
- Zwolak 2015** Zwolak, A., A. Szuster-Ciesielska, J. Daniluk, O. Slabczynska, and M. Kandefer-Szerszen. 2015. Hyperreactivity of Blood Leukocytes in Patients with NAFLD to Ex Vivo Lipopolysaccharide Treatment Is Modulated by Metformin and Phosphatidylcholine but Not by Alpha Ketoglutarate. *PLoS One* 10:e0143851.

**PCOS**

- Cheng 2016** Cheng, F., L. Zhao, Y. Wu, T. Huang, G. Yang, Z. Zhang, Y. Wu, F. Jia, J. Wu, C. Chen, and D. Liu. 2016. Serum vascular endothelial growth factor B is elevated in women with polycystic ovary syndrome and can be decreased with metformin treatment. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 84:386-393.
- Diri 2016** Diri, H., S. Karaburgu, B. Acmaz, K. Unluhizarci, F. Tanriverdi, Z. Karaca, and F. Kelestimur. 2016. Comparison of spironolactone and spironolactone plus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 32:42-45.
- Dravecka 2016** Dravecka, I., J. Figuova, M. Javorsky, J. Petrikova, M. Va kova, and I. Lazurova. 2016. The effect of alfalcidol and metformin on phenotype manifestations in women with polycystic ovary syndrome - a preliminary study. *Physiol Res.* 65:815-822.
- Feng 2016** Feng, W., Y. Y. Jia, D. Y. Zhang, and H. R. Shi. 2016. Management of polycystic ovarian syndrome with Diane-35 or Diane-35 plus metformin. *Gynecol. Endocrinol.* 32:147-150.
- Jacob 2016** Jacob, S. L., C. Brewer, T. Tang, H. M. Picton, J. H. Barth, and A. H. Balen. 2016. A short course of metformin does not reduce OHSS in a GnRH antagonist cycle for women with PCOS undergoing IVF: a randomised placebo-controlled trial. *Hum. Reprod.* 31:2756-2764
- Lovvik 2016** Lovvik, T. S. 2016. Cervical length and androgens in pregnant women with polycystic ovary syndrome: Has metformin any effect? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 101:2325-2331.
- Mehrabian 2016** Mehrabian, F., H. Ghasemi-Tehrani, M. Mohamadkhani, M. Moeinoddini, and P. Karimzadeh. 2016. Comparison of the effects of metformin, flutamide plus oral contraceptives, and simvastatin on the metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *J. Res. Med. Sci.* 21:7.
- Pourmatroud 2015** Pourmatroud, E., R. Mohammadjafari, and M. Roozitalab. 2015. Comparison of Metformin and Simvastatin Administration in Women With Polycystic ovary syndrome Before Intra-Cytoplasmic Sperm Injection Cycle: A Prospective, Randomized, Clinical Trial Study. *Iran Red Crescent Med. J.* 17:e20082.
- Rezai 2016** Rezai, M., M. Jamshidi, R. Mohammadbeigi, F. Seyedoshohadaei, S. Mohammadipour, and G. Moradi. 2016. Comparing the Effect of Metformin and Acarbose Accompanying Clomiphene on the Successful Ovulation Induction in Infertile Women with Polycystic ovary syndrome. *Glob. J. Health Sci.* 8:54516.
- Zahra 2016** Zahra, M., M. Shah, A. Ali, and R. Rahim. 2016. Effects of Metformin on Endocrine and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic ovary syndrome. *Horm. Metab Res.*

**Wytyczne**

- ISE 2015** Moghetti, P. 2015. How to manage the reproductive issues of PCOS: A 2015 integrated endocrinological and gynecological consensus statement of the Italian Society of Endocrinology. *Journal of Endocrinological Investigation* 38:1025-1037
- WHO 2016** Balen, A. H., L. C. Morley, M. Misso, S. Franks, R. S. Legro, C. N. Wjeyaratne, E. Stener-Victorin, B. C. Fauser, R. J. Norman, and H. Teede. 2016. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum. Reprod. Update* 22:687-708.
- ACCEPT 2016** Boothroyd, C., S. Karia, N. Andreadis, L. Rombauts, N. Johnson, and M. Chapman. 2015. Consensus statement on prevention and detection of ovarian hyperstimulation syndrome. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 55:523-534.
- AACE/ACE 2015** Goodman, N. F., R. H. Cobin, W. Futterweit, J. S. Glueck, R. S. Legro, and E. Carmina. 2015. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME--PART 1. *Endocr. Pract.* 21:1291-1300.
- KDOO 2015** Govers E, Slof EM, Verkoelen H, Ten Hoor-Aukema NM, KDOO (2015) Guideline for the Management of Insulin Resistance. *Int J Endocrinol Metab Disord* 1(3): doi <http://dx.doi.org/10.16966/2380-548X.115>



## 7. Załączniki

### 7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

#### 7.1.1. Zespoły insulinooporności (IR)

MEDLINE 17.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
12	Search (((((((("Metformin"[Mesh]) OR Metformi*[Title/Abstract])) OR (((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]))) AND (("Insulin Resistance"[Mesh]) OR Insulin Resistance[Title/Abstract]))) NOT "Diabetes Mellitus"[Mesh] Filters: Publication date from 2015/02/01 to 2017/12/31	295
11	Search (((((((("Metformin"[Mesh]) OR Metformi*[Title/Abstract])) OR (((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]))) AND (("Insulin Resistance"[Mesh]) OR Insulin Resistance[Title/Abstract]))) NOT "Diabetes Mellitus"[Mesh]	1 491
10	Search "Diabetes Mellitus"[Mesh]	356 128
9	Search (((("Metformin"[Mesh]) OR Metformi*[Title/Abstract])) OR (((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract])) AND (("Insulin Resistance"[Mesh]) OR Insulin Resistance[Title/Abstract])	2 751
8	Search ("Insulin Resistance"[Mesh]) OR Insulin Resistance[Title/Abstract]	93 083
7	Search Insulin Resistance[Title/Abstract]	63 322
6	Search "Insulin Resistance"[Mesh]	65 250
5	Search (((("Metformin"[Mesh]) OR Metformi*[Title/Abstract])) OR (((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]))	15 204
4	Search ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]	106
3	Search ("Metformin"[Mesh]) OR Metformi*[Title/Abstract]	15 191
2	Search Metformi*[Title/Abstract]	13 712
1	Search "Metformin"[Mesh]	9 384

EMBASE 18.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp metformin/	46 788
2	"Metformi*".ab,kw,ti.	24 207
3	1 or 2	47 628
4	exp insulin resistance/	108 748
5	Resistance, Insulin.ab,kw,ti.	582
6	Insulin Sensitivity.ab,kw,ti.	36 622
7	Sensitivity, Insulin.ab,kw,ti.	419
8	insulin.ab,kw,ti.	354 040
9	"resistanc*".ab,kw,ti.	653 209
10	8 and 9	101 375
11	4 or 5 or 6 or 7 or 10	140 609
12	exp diabetes mellitus/	731 291
13	"Diabete*".ab,kw,ti.	576 317
14	12 or 13	791 222
15	((insulin resistance or Resistance, Insulin or Insulin Sensitivity or Sensitivity, Insulin or (insulin and "resistanc*")) not (diabetes mellitus or "Diabete*")).ab,kw,ti.	62 153
16	3 and 15	2 349
17	limit 16 to yr="2015 -Current"	354



## COCHRANE 18.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	1987
#2	Metformi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4633
#3	#1 or #2	4633
#4	MeSH descriptor: [Insulin Resistance] explode all trees	3998
#5	Resistance, Insulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7025
#6	Insulin Sensitivity:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4992
#7	Sensitivity, Insulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4992
#8	#4 or #5 or #6 or #7	10130
#9	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	19557
#10	Diabete*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38636
#11	#9 or #10	40143
#12	#8 not #11	5438
#13	#3 and #12	385
#14	#3 and #12 Publication Year from 2015 to 2017	43

## 7.1.2. Zespoły policystycznych jajników (PCOS)

## MEDLINE 18.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
14	Search (((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) OR ((Polycyst*[Title/Abstract]) AND Ovar*[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR (((Stein-Leventhal[Title/Abstract]) OR Stein Leventhal[Title/Abstract])) AND Syndrom*[Title/Abstract])) AND (((("Metformin"[Mesh]) OR Metformi*[Title/Abstract]) OR ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]))) Filters: Publication date from 2015/02/01 to 2017/12/31	183
13	Search (((("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) OR ((Polycyst*[Title/Abstract]) AND Ovar*[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR (((Stein-Leventhal[Title/Abstract]) OR Stein Leventhal[Title/Abstract])) AND Syndrom*[Title/Abstract])) AND (((("Metformin"[Mesh]) OR Metformi*[Title/Abstract]) OR ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]))	1 355
12	Search (("Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]) OR ((Polycyst*[Title/Abstract]) AND Ovar*[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR (((Stein-Leventhal[Title/Abstract]) OR Stein Leventhal[Title/Abstract])) AND Syndrom*[Title/Abstract]	14 847
11	Search (((Stein-Leventhal[Title/Abstract]) OR Stein Leventhal[Title/Abstract])) AND Syndrom*[Title/Abstract]	761
10	Search (Stein-Leventhal[Title/Abstract]) OR Stein Leventhal[Title/Abstract]	777
9	Search ((Polycyst*[Title/Abstract]) AND Ovar*[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract]	11 533
8	Search Syndrom*[Title/Abstract]	839 133
7	Search Ovar*[Title/Abstract]	228 636
6	Search Polycyst*[Title/Abstract]	23 063
5	Search "Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]	11 783
4	Search (("Metformin"[Mesh]) OR Metformi*[Title/Abstract]) OR ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]	15 204
3	Search ((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract]) OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract]) OR Glucophage[Title/Abstract]	106
2	Search Metformi*[Title/Abstract]	13 712
1	Search "Metformin"[Mesh]	9 384

## EMBASE 18.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp metformin/	46 788
2	metformin.ab,kw,ti.	24 060

ID	Kwerenda	Trafienia
3	Dimethylbiguanidine.ab,kw,ti.	5
4	Dimethylguanylguanidine.ab,kw,ti.	0
5	Glucophage.ab,kw,ti.	161
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	47 607
7	exp ovary polycystic disease/	20 381
8	"ovar*".ab,kw,ti.	243 510
9	"polycysti*".ab,kw,ti.	27 778
10	"diseas*".ab,kw,ti.	3 709 104
11	8 and 9 and 10	3 934
12	"syndrom*".ab,kw,ti.	961 658
13	8 and 9 and 12	16 193
14	Stein Leventhal.ab,kw,ti.	72
15	12 and 14	70
16	10 and 14	19
17	7 or 11 or 13 or 15 or 16	22 003
18	6 and 17	3 325
19	limit 18 to yr="2015 -Current"	476

## COCHRANE 18.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	1987
#2	Metformi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4633
#3	#1 or #2	4633
#4	MeSH descriptor: [Polycystic Ovary Syndrome] explode all trees	977
#5	Polycysti*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2097
#6	Ovar*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10031
#7	Syndrom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	48691
#8	#5 and #6 and #7	1760
#9	#4 or #8	1760
#10	#3 and #9	569
#11	#3 and #9 Publication Year from 2015 to 2017	49

## 7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 17. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
<b>Zespoły insulinooporności (IR)</b>	
Al-Biate, M. A. 2015. Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 54:266-269.	Publikacja sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Al-Zubeidi, H. and K. O. Klein. 2015. Randomized clinical trial evaluating metformin versus oral contraceptive pills in the treatment of adolescents with polycystic ovarian syndrome. J. Pediatr. Endocrinol. Metab 28:853-858.	Komparator niedopuszczony do obrotu i nierfundowany w Polsce.
Arslan, M. S., E. Tural, M. Sahin, M. Karakose, B. Ucan, G. Ozturk, E. Cakal, G. Z. Biyikli, M. Ozbek, and T. Delibasli. 2016. Effect of lifestyle interventions with or without metformin therapy on serum levels of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear	Pacjenci ze stanem przedcukrzycowym (nieprawidłowa tolerancja glukozy i nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo).

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
factor kappa B ligand in patients with prediabetes. <i>Endocrine</i> .	
Baetge, Earnest, Lockard et al., 2017. Efficacy of a randomized trial examining commercial weight loss programs and exercise on metabolic syndrome in overweight and obese women. <i>Appl. Physiol. Nutr. Metab.</i> 42: 216–227 (2017)	W badaniu nie oceniano skuteczności metforminum.
Basios, G., E. Trakakis, C. Chrelias, P. Panagopoulos, V. Vaggopoulos, P. Skarpas, D. Kassanos, G. Dimitriadis, and E. Hatzigelaki. 2015. The impact of metformin treatment on adiponectin and resistin levels in women with polycystic ovary syndrome: a prospective clinical study. <i>Gynecol. Endocrinol.</i> 31:136-140.	Publikacja z 2014 r., tj. sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Briggs, A. 2016. Effect of metformin on body mass index in adolescent females with polycystic ovary syndrome. <i>Journal of Pain Management</i> 9:35-38.	Brak w bazach.
Casulari, L. A., D. Dondi, F. Celotti, F. V. da Silva, C. E. Reis, and T. H. da Costa. 2015. Effects of caloric restriction and low glycemic index diets associated with metformin on glucose metabolism and cortisol response in overweight/obese subjects: a case series study. <i>Diabetol. Metab Syndr.</i> 7:65.	Pacjenci dorośli (18-50 lat) ze stanem przedcukrzycowym, z nadwagą lub otyłością.
Chen, Liu, Hsu, et al., 2017. Healthy lifestyle and normal waist circumference are associated with a lower 5-year risk of type 2 diabetes in middle-aged and elderly individuals Results from the healthy aging longitudinal study in Taiwan (HALST). <i>Medicine</i> (2017) 96:6	W badaniu nie oceniano skuteczności metforminum.
Christianson, M. S. 2015. Metformin use in patients undergoing in vitro fertilization treatment: results of a worldwide web-based survey. <i>Journal of Assisted Reproduction and Genetics</i> 32:401-406.	Brak wniosków odnośnie skuteczności metforminum.
Diaz, M., J. M. Gallego-Escuredo, F. Zegher, F. Villarroya, and L. Ibanez. 2016. Effects of ethinylestradiol-cyproterone acetate vs. pioglitazone-flutamide-metformin on plasma FGF21 levels in adolescent girls with androgen excess. <i>Diabetes &amp; Metabolism</i> 42:196-199.	List do redakcji. Pacjenci z hiperinsulinicznym nadmiarem androgenów (HAE).
Dodd, J. M. 2016. Metformin and dietary advice to improve insulin sensitivity and promote gestational restriction of weight among pregnant women who are overweight or obese: The GRoW Randomised Trial. <i>BMC Pregnancy and Childbirth</i> 16:no.	Do badania nie włączano pacjentek ze stwierdzoną insulinoopornością. Włączano pacjentki ciężarne z nadwagą lub otyłe (BMI jako główne kryterium włączenia).
Elkind-Hirsch, K. E. and K. E. Elkind-Hirsch. 2017. Short-term therapy with combination dipeptidyl peptidase-4 inh bitor saxagliptin/metformin extended release (XR) is superior to saxagliptin or metformin XR monotherapy in prediabetic women with polycystic ovary syndrome: a single-blind, randomized, pilot study. <i>Fertility and Sterility</i> 107:253-260.	W badaniu oceniano skuteczność saksogliptiny w PCOS; metforminę podawano wszystkim pacjentkom.
Enkhtuvshin, B., S. Nagashima, N. Saito, T. Wakabayashi, A. Ando, M. Takahashi, K. Sakai, D. Yamamuro, S. Nagasaka, H. Tamemoto, and S. Ishibashi. 2015. Successful pregnancy outcomes in a patient with type A insulin resistance syndrome. <i>Diabet. Med.</i> 32:e16-e19	Opis przypadku.
Filipova, E. P., K. H. Uzunova, and T. Y. Vekov. 2015. Comparative analysis of therapeutic efficiency and costs (experience in Bulgaria) of oral antidiabetic therapies based on glitazones and gliptins. <i>Diabetol. Metab Syndr.</i> 7:63.	W przypadku metforminum w przeglądzie systematycznym uwzględniono badania sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji, oraz badania z 2015 r., które dotyczyły pacjentów z cukrzycą typu 2.
Fruzzetti, F. 2016. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). <i>Gynecological endocrinology</i> 02.	Komparator nierfundowany w Polsce.
Garibay-Nieto, N., G. Queipo-Garcia, F. varez-Huerta, M. Bustos-Esquivel, E. Villanueva-Ortega, F. Ramirez, M. Leon, E. Laresgoiti-Servitje, R. Duggirala, T. Macias, S. Cuevas, A. Jalife, M. Fonseca-Sanchez, F. Serratos, and J. C. Lopez-Alvarenga. 2016. Conjugated Linoleic Acid and Metformin on Insulin Sensitivity in obese children: Randomized Clinical Trial. <i>J. Clin. Endocrinol. Metab</i> jc20162701.	W badaniu brali udział pacjenci otyli, ale bez stwierdzonej insulinooporności.
Graff, S. K., F. M. Mario, P. Ziegelmann, and P. M. Spritzer. 2016. Effects of orlistat vs. metformin on weight loss-related clinical variables in women with PCOS: systematic review and meta-analysis. <i>Int. J. Clin. Pract.</i> 70:450-461	Do przeglądu włączono 4 badania dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Guo, W. 2016. Effects of metformin combined with enteric bifid-triple viable capsule on nonalcoholic fatty liver disease. <i>Chinese Journal of New Drugs</i> 25:439-442	Publikacja w j. chińskim
Ito-Yamaguchi, A. 2015. Effects of metformin on endocrine, metabolic milieu and endometrial expression of androgen receptor in patients with polycystic ovary syndrome. <i>Gynecological endocrinology</i> 31:44-47.	Publikacja z 2014 r., tj. sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Javanmanesh, F., M. Kashanian, M. Rahimi, and N. She khansari. 2016. A comparison between the effects of metformin and N-acetyl cysteine (NAC) on some metabolic and endocrine characteristics of women with polycystic ovary syndrome. <i>Gynecol. Endocrinol.</i> 32:285-289.	Komparator nierfundowany w Polsce.
Jeschke, M. G. 2016. Glucose control in severely burned patients using metformin: An interim safety and efficacy analysis of a phase II randomized controlled trial. <i>Annals of</i>	W badaniu oceniano populację pacjentów po ciężkich oparzeniach.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Surgery 264:518-526.	
Jesus, C., I. Jesus, and M. Agius. 2015. A review of the evidence for the use of metformin in the treatment of metabolic syndrome caused by antipsychotics. <i>Psychiatr. Danub.</i> 27 Suppl 1:S489-S491.	Przegląd autorski badań.
Joslowski, G. 2015. Dietary glyceemic load, insulin load, and weight loss in obese, insulin resistant adolescents: RESIST study. <i>Clinical nutrition</i> 34:89-94.	Publikacja z 2014 r., tj. sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Kepczynska-Nyk, A., M. Muszel, M. Radziszewski, and K. Wocial. 2016. [Woman 19-old with hirsutism, obesity and acanthosis nigricans]. <i>Pol. Merkur Lekarski.</i> 41:141-144.	Zapytanie do autora. Nie otrzymano odpowiedzi.
Lauria, M. W. 2016. Acanthosis nigricans and insulin resistance. <i>New England Journal of Medicine</i> 374:e31.	Opis przypadku.
Li, M., M. Yang, X. Zhou, X. Fang, W. Hu, W. Zhu, C. Wang, D. Liu, S. Li, H. Liu, G. Yang, and L. Li. 2015. Elevated circulating levels of irisin and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome. <i>J. Clin. Endocrinol. Metab</i> 100:1485-1493	Publikacja z 2014 r., tj. sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Lin, X. F. 2015. Exploring the significance of sex hormone-binding globulin examination in the treatment of women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). <i>Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology</i> 42:315-320.	Brak w bazach.
Misso, M. L. and H. J. Teede. 2015. Metformin in women with PCOS, cons. <i>Endocrine</i> 48:428-433.	Publikacja z 2014 r., tj. sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Miyata, M. 2016. Impact of insulin resistance on clinical outcomes after implantation of drug-eluting stents. <i>Circulation Journal</i> 80:592-593.	List do redakcji.
Mohan, 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. <i>Cardiovascular therapeutics</i> 33:1-8.	Badanie uwzględnione w raporcie AOTMIT-BOR-434-3/2015
Morgante, G., V. Cappelli, S. A. Di, M. G. Massaro, and L. De, V. 2015. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and hyperandrogenism: the role of a new natural association. <i>Minerva Ginecol.</i> 67:457-463.	Zapytanie do autora. Nie otrzymano odpowiedzi.
Naderpoor, N., S. Shorakae, de Court, M. L. Misso, L. J. Moran, and H. J. Teede. 2016. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. <i>Hum. Reprod. Update</i> 22.	Do przeglądu włączono 12 badań sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Naidoo, P., J. Wing, and V. Rambiritch. 2016. Effect of Sitagliptin and Metformin on Prediabetes Progression to Type 2 Diabetes - A Randomized, Double-Blind, Double-Arm, Multicenter Clinical Trial: Protocol for the Sitagliptin and Metformin in PreDiabetes (SiMePreD) Study. <i>JMIR. Res. Protoc.</i> 5:e145.	Do badania włączano pacjentów dorosłych (18-65 lat) z nieprawidłową tolerancją glukozy.
Pandit, V. S. 2015. A case with lipodystrophy, acanthosis nigricans and insulin resistance. <i>Journal of Skin and Stem Cell</i> 2:no.	Opis przypadku.
Rabe, T. 2015. Hirsutism - Medicinal treatment. Joint statement of the German Society of Gynaecological Endocrinology and Reproductive Medicine and the Professional Association of Gynaecologists. <i>Journal fur Reproduktionsmedizin und Endokrinologie</i> 12:102-148.	Publikacja w j. niemieckim.
Robinson, C. 2016. Management of diabetic ketoacidosis in severe insulin resistance. <i>Diabetes Care</i> 39:e116-e118.	Opis przypadku.
Saboya PP, Bodanese LC, Zimmermann PR et al. 2017. Lifestyle Intervention on Metabolic Syndrome and its Impact on Quality of Life: A Randomized Controlled Trial. <i>Arq Bras Cardiol.</i> 2017; 108(1):60-69	W badaniu nie oceniano skuteczności metforminum.
Shahebrahimi, K., N. Jalilian, N. Bazgir, and M. Rezaei. 2016. Comparison clinical and metabolic effects of metformin and pioglitazone in polycystic ovary syndrome. <i>Indian J. Endocrinol. Metab</i> 20:805-809.	Komparator nierfundowany w Polsce.
Sivalingam, V., R. McVey, K. Gilmour, S. Ali, C. Roberts, A. Renehan, H. Kitchener, and E. Crosbie. 2015. A presurgical window-of-opportunity study of metformin in obesity-driven endometrial cancer. <i>Lancet</i> 385 Suppl 1:S90.	Abstrakt konferencyjny (plakat).
Sohrevardi, S. M. 2016. Evaluating the effect of insulin sensitizers metformin and pioglitazone alone and in combination on women with polycystic ovary syndrome: An RCT. <i>International Journal of Reproductive BioMedicine</i> 14:743-754.	Zapytanie do autora. Nie otrzymano odpowiedzi
Song, M.-G. 2016. Study on the serum irisin level in patients with polycystic ovary syndrome. <i>Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)</i> 36:890-895 .	Publikacja w j. chińskim.
Srinivasa, S., K. Wong, K. V. Fitch, J. Wei, E. Petrow, A. M. Cypess, M. Torriani, and S. K. Grinspoon. 2015. Effects of lifestyle modification and metformin on irisin and FGF21 among HIV-infected subjects with the metabolic syndrome. <i>Clinical endocrinology</i> 82:678-685.	Publikacja z 2014 r., tj. sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Sun, J. 2015. An investigation into the therapeutic effects of statins with metformin on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ Open</i> 5:no.	W przeglądzie systematycznym oceniano skuteczność statyn w leczeniu PCOS.
Sun, J., Y. Yuan, R. Cai, H. Sun, Y. Zhou, P. Wang, R. Huang, W. Xia, and S. Wang. 2015. An investigation into the therapeutic effects of statins with metformin on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ Open</i> 5:e007280.	Do przeglądu włączono 7 badań dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Temple, J. L. 2016. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> 17:no.	Przegląd autorski badań.
van der Aa, M. P., M. A. Elst, E. M. van de Garde, E. G. van Mil, C. A. Knibbe, and d. van, V. 2016. Long-term treatment with metformin in obese, insulin-resistant adolescents: results of a randomized double-blinded placebo-controlled trial. <i>Nutr. Diabetes</i> 6:e228.	W badaniu porównano skuteczność DRP (drosiprenon) vs. CPA (cyproteron). Nie podano wyników dla metforminy, która była podawana w obu grupach.
Wang Q, Chair SY, Wong EM-Y, 2017. The effects of a lifestyle intervention program on physical outcomes, depression, and quality of life in adults with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. <i>Int J Cardiol</i> (2016), <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.084">http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.084</a>	W badaniu nie oceniano skuteczności metforminum.
Wang, X.-H. 2015. Therapeutic effects of metformin and laparoscopic ovarian drilling in treatment of clomiphene and insulin-resistant polycystic ovary syndrome. <i>Archives of gynecology and obstetrics</i> 291:1089-1094.	Publikacja z 2014 r., tj. sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Worsley, R., F. Jane, P. J. Robinson, R. J. Bell, and S. R. Davis. 2015. Metformin for overweight women at midlife: a double-blind, randomized, controlled trial. <i>Climacteric</i> . 18:270-277.	Publikacja z 2014 r., tj. sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Yang, Q. and F. Wang. 2016. Successful Pregnancy after Improving Insulin resistance with the Glucagon-Like Peptide-1 Analogue in a Woman with Polycystic Ovary Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. <i>Gynecol. Obstet. Invest</i> 81:477-480.	Opis przypadku.
Zhao, X. 2015. Effects of different doses of metformin treatment for 6 months on aberrant crypt foci in Chinese patients with impaired glucose tolerance. <i>European Journal of Cancer Prevention</i> 24:27-36.	Pacjenci z nieprawidłową tolerancją glukozy.
Zhuang, X. 2015. Therapeutic effect of metformin on chemerin in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). <i>Clinical Laboratory</i> 61:1409-1414.	Brak w bazach.
<b>Zespół policystycznych jajników (PCOS)</b>	
Abu, H. H., O. Foda, and E. Ghayaty. 2015. Combined metformin-clomiphene in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta Obstet. Gynecol. Scand.</i> 94:921-930.	Do przeglądu włączono 12 badań dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Agarwal, N., D. Kumar, A. Kriplani, A. Kumar, N. Bhatla, G. Kachhawa, and V. Kulshrestha. 2015. Effects of myoinositol on clinical, hormonal & metabolic parameters of PCOS in comparison to metformin. <i>International journal of gynaecology and obstetrics</i> 131:E572.	Abstrakt konferencyjny.
Ainuddin, J. A., S. Kazi, S. Aftab, and A. Kamran. 2015. Metformin for preventing gestational diabetes in women with polycystic ovarian syndrome. <i>J. Coll. Physicians Surg. Pak.</i> 25:237-241.	Brak w bazach.
Al Khalifah, R. A., I. D. Florez, B. Dennis, L. Thabane, and E. Bassilious. 2016. Metformin or Oral Contraceptives for Adolescents With Polycystic ovarian syndrome: A Meta-analysis. <i>Pediatrics</i> 137.	Do przeglądu włączono 4 badania dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Al-Biate, M. A. 2015. Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. <i>Taiwan. J. Obstet. Gynecol.</i> 54:266-269.	Publikacja sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Al-Zubeidi, H. and K. O. Klein. 2015. Randomized clinical trial evaluating metformin versus oral contraceptive pills in the treatment of adolescents with polycystic ovarian syndrome. <i>J. Pediatr. Endocrinol. Metab</i> 28:853-858.	Komparator niedopuszczony do obrotu i nierefundowany w Polsce.
Ashraf, S. 2015. Role of metformin in reducing frequency of 1 <sup>st</sup> trimester miscarriage among pregnant women with polycystic ovarian syndrome at Nishtar Hospital Multan. <i>Pakistan Journal of Medical and Health Sciences</i> 9:179-181. (n=123)	Seria przypadków.
Bhattacharya-SM-Biswas, B. B. 2016. Comparative study of the therapeutic effects of drospirenone (DRSP, 3 mg) with ethinyl estradiol (EE, 20 mcg) pill with or without metformin 500mg in polycystic ovary syndrome (PCOS). <i>Fertility and Sterility</i> 106:e257.	Abstrakt konferencyjny.
Bjelica, A., A. Trninc-Pjevic, L. Mladenovic-Segedi, N. Cetkovic, and D. Petrovic. 2016. Comparison of the efficiency of clomiphene citrate and letrozole in combination with metformin in moderately obese clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome patients. <i>Srp. Arh. Celok. Lek.</i> 144:146-150.	Komparator (clomiphenum) nierefundowany w Polsce.
Bjelica, A., J. Bjelanovic, N. Milic, S. L. Mladenovic, D. Ilic, and J. Dimitrijevic. 2016.	Do przeglądu włączono 5 badań dla metforminum



Publikacja	Przyczyny wykluczenia
ALGORITHM OF OVULATION INDUCTION IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. Med. Pregl. 69:25-30.	sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Briggs, A. 2016. Effect of metformin on body mass index in adolescent females with polycystic ovary syndrome. Journal of Pain Management 9:35-38	Brak w bazach.
Cahill, D. J. and K. O'Brien. 2015. Polycystic ovary syndrome (PCOS): metformin. BMJ Clin. Evid. 2015.	Brak w bazach.
Carmina, E. 2015. Reproductive System Outcome Among Patients with Polycystic ovarian syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 44:787-797	Przegląd autorski badań.
Chaudhry, I. 2016. Comparison between pioglitazone and metformin in terms of efficacy in patients with polycystic ovarian syndrome. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences 10:574-577.	Komparator nier refundowany w Polsce.
Cheraghi, E., M. S. Mehranjani, M. A. Shariatzadeh, M. H. Esfahani, and Z. Ebrahimi. 2016. N-Acetylcysteine improves oocyte and embryo quality in polycystic ovary syndrome patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: an alternative to metformin. Reprod. Fertil. Dev. 28:723-731.	Publikacja z 2014 r., tj. sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Christianson, M. S., H. Wu, Y. Zhao, M. Yemini, M. Leong, and Z. Shoham. 2015. Metformin use in patients undergoing in vitro fertilization treatment: results of a worldwide web-based survey. J. Assist. Reprod. Genet. 32:401-406.	Badanie ankietowe.
Diejomaoh, M. F., Z. Bello, J. W. Al, J. Jirous, K. Karunakaran, and A. T. Mohammed. 2015. Consecutive successful pregnancies subsequent to intravenous immunoglobulin therapy in a patient with recurrent spontaneous miscarriage. Int. Med. Case Rep. J. 8:337-344. (n=1)	Opis przypadku.
El Maghraby, H. A. 2015. Randomized controlled trial of the effects of metformin versus combined oral contraceptives in adolescent PCOS women through a 24 month follow up period. Middle East Fertility Society Journal 20:131-137.	Komparator nier refundowany w Polsce.
El-Khayat, W., M. G. Abdel, M. M. Al, and D. Hamed. 2016. A randomized controlled trial of clomifene citrate, metformin, and pioglitazone versus letrozole, metformin, and pioglitazone for clomifene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. Int. J. Gynaecol. Obstet. 132:206-209.	W badaniu porównywana jest skuteczność klomifenu i letrozolu; obie grupy badawcze otrzymywały ponadto metforminum i pioglitazon.
Fields, E. L. and M. E. Trent. 2016. Treatment Considerations for the Cardiometabolic Signs of Polycystic ovary syndrome: A Review of the Literature Since the 2013 Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. JAMA Pediatr. 170:502-507.	Artykuł przeglądowy.
Fruzzetti, F., D. Perini, M. Russo, F. Bucci, and A. Gadducci. 2016. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Gynecol. Endocrinol. 1-4.	Komparator nier refundowany w Polsce.
Galazis, N. 2016. Polycystic ovary syndrome and pregnancy. Human Reproduction Update 22:277.	List do redakcji.
Ghaneei, A. 2015. Cabergoline plus metformin therapy effects on menstrual irregularity and androgen system in polycystic ovary syndrome women with hyperprolactinemia. International Journal of Reproductive BioMedicine 13:93-100	Publikacja sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Ghazeeri, G., H. A. Abbas, B. Skaff, S. Harajly, and J. Awwad. 2015. Inadequacy of initiating rosuvastatin then metformin on biochemical profile of polycystic ovarian syndrome patients. J. Endocrinol. Invest 38:643-651.	Publikacja sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Glintborg, D., J. J. Sidelmann, M. L. Altinok, H. Mumm, and M. Andersen. 2015. Increased thrombin generation in women with polycystic ovary syndrome: A pilot study on the effect of metformin and oral contraceptives. Metabolism 64:1272-1278.	Komparator nier refundowany w Polsce.
Graff, S. K., F. M. Mario, P. Ziegelmann, and P. M. Spritzer. 2016. Effects of orlistat vs. metformin on weight loss-related clinical variables in women with PCOS: systematic review and meta-analysis. Int. J. Clin. Pract. 70:450-461	Do przeglądu włączono 4 badania dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Huang, X., P. Wang, R. Tal, F. Lv, Y. Li, and X. Zhang. 2015. A systematic review and meta-analysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. Int. J. Gynaecol. Obstet. 131:111-116	Do przeglądu włączono 12 badań dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji
Iwata, M. C., L. Porquere, I. C. Sorpreso, E. C. Baracat, and J. M. Soares Junior. 2015. Association of oral contraceptive and metformin did not improve insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Rev. Assoc. Med. Bras. (1992. ) 61:215-219	Analiza retrospektywna.
Jahan, S. 2015. Comparative study of efficacy among metformin, clomiphene citrate and aromatase inhibitor (letrozole) as the first-line medication for ovulation induction, achievement of pregnancy and live birth in Asian women with polycystic ovarian syndrome: A prospective trial. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 131:E503.	Abstrakt konferencyjny.



Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Javanmanesh, F., M. Kashanian, M. Rahimi, and N. Sheikhsansari. 2016. A comparison between the effects of metformin and N-acetyl cysteine (NAC) on some metabolic and endocrine characteristics of women with polycystic ovary syndrome. <i>Gynecol. Endocrinol.</i> 32:285-289.	Komparator nier refundowany w Polsce.
Jensterle, M., K. Gorican, and A. Janez. 2016. Metformin as an initial adjunct to low-dose liraglutide enhances the weight-decreasing potential of liraglutide in obese polycystic ovary syndrome: Randomized control study. <i>Exp. Ther. Med.</i> 11:1194-1200	Komparator nier refundowany w Polsce.
Jensterle, M., N. A. Kravos, M. Pfeifer, T. Kocjan, and A. Janez. 2015. A 12-week treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide leads to significant weight loss in a subset of obese women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome. <i>Hormones</i> 14:81-90.	Komparator nier refundowany w Polsce.
Jensterle, M., V. Salamun, T. Kocjan, B. E. Vrtacnik, and A. Janez. 2015. Short term monotherapy with GLP-1 receptor agonist liraglutide or PDE 4 inhibitor roflumilast is superior to metformin in weight loss in obese PCOS women: a pilot randomized study. <i>J. Ovarian Res.</i> 8:32.	Komparator nier refundowany w Polsce.
Kar, S. and S. Sanchita. 2015. Clomiphene citrate, metformin or a combination of both as the first line ovulation induction drug for Asian Indian women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. <i>J. Hum. Reprod. Sci.</i> 8:197-201.	Komparator nier refundowany w Polsce.
Kialka, M., T. Milewicz, K. Sztelfko, I. Rogatko, and R. Majewska. 2016. Metformin increases pressure pain threshold in lean women with polycystic ovary syndrome. <i>Drug Des Devel. Ther.</i> 10:2483-2490.	W badaniu oceniano wpływ metforminum na próg wrażliwości na ból u pacjentek z PCOS o normalnej masie ciała
Kim, C. J. 2016. Effect of Metformin treatment on intrafollicular cytokines, ovarian response to gonadotropin and in vitro fertilization outcome in patients with polycystic ovary syndrome. <i>Fertility and Sterility</i> 106:e259-e230.	Abstrakt konferencyjny.
Kollmann, M., W. P. Martins, M. L. Lima, L. Craciunas, C. O. Natri, A. Richardson, and N. Raine-Fenning. 2016. Strategies for improving outcome of assisted reproduction in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. <i>Ultrasound Obstet. Gynecol.</i> 48:709-718.	Do przeglądu włączono 10 badań dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Krysiak, R. 2015. The effect of metformin on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in women with polycystic ovary syndrome and subclinical hypothyroidism. <i>Journal of Clinical Pharmacology</i> 55:45-49.	Publikacja sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Kulshreshtha, B. 2016. Menstrual cyclicity post OC withdrawal in PCOS: Use of non-hormonal options. <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> 36:833-838.	Analiza retrospektywna.
Lauretta, R. and M. Appetecchia. 2016. Insulin-Sensitizers, Polycystic ovary syndrome and Gynaecological Cancer Risk. <i>International Journal of Endocrinology</i> 2016:8671762	Przegląd autorski badań.
Li, J. 2017. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. <i>European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology</i> 210:01	Komparator nier refundowany w Polsce.
Lisi, F. 2016. Pretreatment with Myo-inositol in patients undergoing gonadotropins multiple follicular stimulation for IVF. <i>Acta Medica International</i> 3:8-10.	Artykuł redakcyjny.
Liu, C., G. Feng, Q. Wang, L. Xiao, and W. Huang. 2015. Comparison of ovulation induction protocol for women with polycystic ovarian syndrome: A prospective randomized trial. <i>International Journal of Gynecology and Obstetrics.</i> 131:E231-E232.	Abstrakt konferencyjny.
Madsen, H. N., F. F. Lauszus, B. Trolle, H. J. Ingerslev, and N. Topping. 2015. Impact of metformin on anti-Mullerian hormone in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis of a randomized controlled trial. <i>Acta Obstet. Gynecol. Scand.</i> 94:547-551.	Analiza wtórna (drugorzędowa) badania RCT.
Maged, A. M., H. Elsayah, A. Abdelhafez, A. Bakry, and W. A. Mostafa. 2015. The adjuvant effect of metformin and N-acetylcysteine to clomiphene citrate in induction of ovulation in patients with Polycystic ovary syndrome. <i>Gynecol. Endocrinol.</i> 1-4.	Komparator nier refundowany w Polsce.
Mahmoud, S. A., L. Zhang, C. Jia, and H. Zang. 2016. Adverse Long-term Metabolic and Endometrial Consequences in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Report of Two Cases. <i>J. Reprod. Med.</i> 61:302-305.	Brak w bazach.
McCartney, C. R. 2016. Polycystic ovary syndrome. <i>New England Journal of Medicine</i> 375:54-64 (n=1)	Opis przypadku.
Mejia, J., I. Q. D. Montanez, J. E. Simon-San, L. E. Calvo, R. O. Villar, and P. P. Vallejo. 2015. Use of metformin during pregnancy. <i>Journal of Perinatal Medicine</i> 43.	Brak w bazach.
Meng, Y., X. Chen, Z. Peng, X. Liu, Y. Sun, and S. Dai. 2016. Association between High Serum Homocysteine Levels and Biochemical Characteristics in Women with Polycystic ovarian syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS ONE</i> 11:e0157389.	Do przeglądu włączono 7 badań dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Morgante, G., V. Cappelli, S. A. Di, M. G. Massaro, and L. De, V. 2015. Polycystic	Zapytanie do autora. Nie otrzymano odpowiedzi.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
ovary syndrome (PCOS) and hyperandrogenism: the role of a new natural association. <i>Minerva Ginecol.</i> 67:457-463.	
Naderpoor, N., S. Shorakae, de Court, M. L. Misso, L. J. Moran, and H. J. Teede. 2016. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. <i>Hum. Reprod. Update</i> 22.	Do przeglądu włączono 12 badań sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Patel, R. and G. Shah. 2017. Effect of metformin on clinical, metabolic and endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trial. <i>Curr. Med. Res. Opin.</i> 1-28.	Do przeglądu włączono 13 badań dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Rabe, T. 2015. Hirsutism - Medicinal treatment. Joint statement of the German Society of Gynaecological Endocrinology and Reproductive Medicine and the Professional Association of Gynaecologists. <i>Journal fur Reproduktionsmedizin und Endokrinologie</i> 12:102-148.	Publikacja w j. niemieckim.
Salehpour, S., S. Setavand, and S. Onsori. 2015. A double-blind, placebo-controlled comparison of cinnamon extract to metformin effects upon insulin resistance, apolipoprotein B:Apolipoprotein A1 ratio, and BMI of obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. <i>Hormone Research in Paediatrics</i> 84:215.	Plakat konferencyjny.
Sathyapalan, T., Z. Javed, E. S. Kilpatrick, A. M. Coady, and S. L. Atkin. 2016. Endocannabinoid receptor blockade increases vascular endothelial growth factor and inflammatory markers in obese women with polycystic ovary syndrome. <i>Clin. Endocrinol. (Oxf)</i> .	Komparator niedopuszczony do obrotu i nierfundowany w Polsce.
Shahebrahimi, K., N. Jalilian, N. Bazgir, and M. Rezaei. 2016. Comparison clinical and metabolic effects of metformin and pioglitazone in polycystic ovary syndrome. <i>Indian J. Endocrinol. Metab</i> 20:805-809.	Komparator nierfundowany w Polsce.
Shayan, A. 2016. Comparing the effects of agnugol and metformin on oligomenorrhea in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. <i>Journal of Clinical and Diagnostic Research</i> 10:QC13-QC16.	Komparator nierfundowany w Polsce.
Shigiyama, F., N. Kumashiro, T. Rikitake, S. Usui, M. Saegusa, M. Kitamura, H. Uchino, and T. Hirose. 2016. A case of lean polycystic ovary syndrome with early stage of type 1 diabetes successfully treated with metformin. <i>Endocr. J.</i> 63:193-198. (n=1)	Opis przypadku.
Sohrevardi, S. M. 2016. Evaluating the effect of insulin sensitizers metformin and pioglitazone alone and in combination on women with polycystic ovary syndrome: An RCT. <i>International Journal of Reproductive BioMedicine</i> 14:743-754.	Komparator nierfundowany w Polsce.
Song, M.-G. 2016. Study on the serum irisin level in patients with polycystic ovary syndrome. <i>Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)</i> 36:890-895.	Publikacja w j. chińskim.
Stanford, F. C. 2016. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes. <i>New England Journal of Medicine</i> 374:2501.	List do redakcji.
Steimbach, L. M. 2016. Metformin usage to induce ovulation in women with polycystic ovary syndrome: Meta-analysis. <i>International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> 8:86-89	Do przeglądu włączono 11 badań dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Sun, J., Y. Yuan, R. Cai, H. Sun, Y. Zhou, P. Wang, R. Huang, W. Xia, and S. Wang. 2015. An investigation into the therapeutic effects of statins with metformin on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ Open</i> 5:e007280.	Do przeglądu włączono 7 badań dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Swora-Cwynar, E., M. Kujawska-Luczak, J. Suliburska, J. Regula, A. Kargulewicz, M. Kregielska-Narozna, E. Marcinkowska, A. Kanikowska, M. Bielas, M. Grzymislawski, and P. Bogdanski. 2016. The effects of a low-calorie diet or an isocaloric diet combined with metformin on sex hormones in obese women of child-bearing age. <i>Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.</i> 15:213-220.	Komparator nierfundowany – dieta.
Tagliaferri, V., D. Romualdi, V. Immediata, C. S. De, F. C. Di, A. Lanzone, and M. Guido. 2017. Metformin versus myoinositol: which is better in obese PCOS patients? A randomized controlled crossover study. <i>Clin. Endocrinol. (Oxf)</i> .	Komparator nierfundowany w Polsce.
Tan, S., N. Vollmar, S. Benson, J. P. Sowa, L. P. Bechmann, G. Gerken, D. Fuhrer, and A. Canbay. 2015. Liver Injury Indicating Fatty Liver but Not Serologic NASH Marker Improves under Metformin Treatment in Polycystic Ovary Syndrome. <i>Int. J. Endocrinol.</i> 2015:254169.	Analiza retrospektywna.
Tan, X., S. Li, Y. Chang, C. Fang, H. Liu, X. Zhang, and Y. Wang. 2016. Effect of metformin treatment during pregnancy on women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin. Invest Med.</i> 39:E120-E131.	Brak w bazach.
Trisno, R., R. Worsley, and J. Kulkarni. 2016. Borderline personality disorder and polycystic ovary syndrome. <i>Aust. N. Z. J. Psychiatry</i> 50:385.	List do redakcji.
Tso, L. O., M. F. Costello, L. E. Albuquerque, R. B. Andriolo, J. Marjor banks, and C. R. Macedo. 2015. Metformin treatment before and during in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovary syndrome: summary	Do przeglądu włączono 9 badań dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
of a Cochrane review. Fertil. Steril. 104:542-544.	
van Zuuren, E. J., Z. Fedorowicz, B. Carter, and N. Pandis. 2015. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). Cochrane Database Syst. Rev.CD010334.	W przeglądzie uwzględniono badania dotyczące stosowania metforminum u kobiet z PCOS sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Wang, Q. Y., Y. Song, W. Huang, L. Xiao, Q. S. Wang, and G. M. Feng. 2016. Comparison of Drospirenone- with Cyproterone Acetate-Containing Oral Contraceptives, Combined with Metformin and Lifestyle Modifications in Women with Polycystic ovary syndrome and Metabolic Disorders: A Prospective Randomized Control Trial. Chin Med. J. (Engl. ) 129:883-890.	Badanie dotyczy oceny skuteczności drospirenonum i cyproteronum; metforminum podawano wszystkim pacjentom.
Wang, X. H., J. Q. Wang, Y. Xu, and L. P. Huang. 2015. Therapeutic effects of metformin and laparoscopic ovarian drilling in treatment of clomiphene and insulin-resistant polycystic ovary syndrome. Arch. Gynecol. Obstet. 291:1089-1094.	Komparator – laparoskopowa diatermia jajnika
Wei, Z. 2015. Erratum: Retraction notice to Effect of metformin pretreatment on pregnancy outcome of in vitro matured oocytes retrieved from women with polycystic ovary syndrome (Fertility and Sterility (2015) DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.1385.). Fertility and Sterility 104:1048.	Zawiadomienie odrzucające publikację.
Yang, Q. and F. Wang. 2016. Successful Pregnancy after Improving Insulin Resistance with the Glucagon-Like Peptide-1 Analogue in a Woman with Polycystic ovary syndrome: A Case Report and Review of the Literature. Gynecol. Obstet. Invest 81:477-480. (n=1)	Opis przypadku.
Yang, Y. M. and E. J. Choi. 2015. Efficacy and safety of metformin or oral contraceptives, or both in polycystic ovary syndrome. Ther. Clin. Risk Manag. 11:1345-1353.	Do przeglądu włączono 8 badań dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Zeng, X. L., Y. F. Zhang, Q. Tian, Y. Xue, and R. F. An. 2016. Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 95:e4526.	Do przeglądu włączono 13 badań dla metforminum sprzed daty ostatniego wyszukiwania Agencji.
Zhou, R., Y. Yang, Q. Lu, J. Wang, Y. Miao, S. Wang, Z. Wang, C. Zhao, and L. Wei. 2015. Prognostic factors of oncological and reproductive outcomes in fertility-sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low-grade endometrial cancer using oral progestin in Chinese patients. Gynecol. Oncol. 139:424-428.	Analiza retrospektywna.

### 7.3. Wykaz wcześniejszych opracowań Agencji

1. Raport nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015, „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.” (Warszawa, marzec 2015 r.)