



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

Venlafaxinum
w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

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

Nr: BOR.434.3.2017

Data ukończenia: 10 marca 2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT / AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	Białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
CT	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
DPN	Cukrzycowa (poli)neuropatia obwodowa (z ang. Diabetic Peripheral Neuropathy)
ER	Przedłużone uwalnianie (z ang. Extended release)
ESR	wskaźnik opadania erytrocytów, odczyn Biernackiego (OB) (ang. Erythrocyte sedimentation rate)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
I.S.	Istotność statystyczna
ITT	intention-to-treat
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	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.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRS	11-punktowa skala numeryczna (ang. 11-point Numering Rating Scale)
NS	nie istotne statystycznie
PDPN	Bólowa cukrzycowa (poli)neuropatia obwodowa (z ang. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy)
PENS	Przezskórna elektrostymulacja nerwów PENS (z ang. Percutaneous electrical nerve stimulation)
PHN	nerwoból wywołanym półpaścem (ang. post-herpetic neuralgia)
PO	poziom odpłatności
Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
SNRI	Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (z ang. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors)
SSRI	Selectywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (z ang. Selective serotonin reuptake inhibitors)
TCA	Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (z ang. Tricyclic antidepressant)
Technologia	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
TENS	Przezskórna elektrostymulacja nerwów TENS (z ang. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	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)
Ustawa o świadczeniach	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.)
VAS	skala wizualno-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)

VEN	wenlafaksyna
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o zleceniu	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Technologia oceniania	10
2.1.1. Informacje podstawowe	10
2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
2.2. Problem zdrowotny.....	14
2.2.1. Bólowa polineuropatia cukrzycowa.....	14
2.3. Technologie alternatywne	16
2.4. Opinie eksperckie.....	16
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	21
2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	25
3. Wskazanie dowodów naukowych	26
3.1. Bólowa polineuropatia cukrzycowa	26
3.1.1. Metodologia analizy klinicznej	26
3.1.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	27
3.2. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	32
3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL Venlectine 2012	32
3.3. Ograniczenia	37
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych	38
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym	46
5. Kluczowe informacje i wnioski	52
6. Źródła.....	56
7. Załączniki.....	57
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	57
7.1.1. Bólowa neuropatia cukrzycowa	57
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia.....	58
7.3. Wykaz wcześniejszych opracowań Agencji	59

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 wenlafaksyna:

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych do oceny
Wenlafaksyna	Tabletki, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu	Bólowa polineuropatia cukrzycowa

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: **wenlafaksyna**, 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
Wenlafaksyna	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990047956
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 tabl.	5909991197735
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909991265717
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047901
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990047895
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	60 tabl.	5909991197728
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909991265694
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990660650

Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990660636
Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990660643
Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990494019
Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990493913
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990715374
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909990715299
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990715350
Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990721528
Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909990721498
Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990721504
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990691883
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909990691760
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990691906
Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990673803
Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 szt.	5909990673728
Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990673766
Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt.	5909990663507
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	98 szt.	5909990795833
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990795826
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	98 szt.	5909990795819
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909990795802
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	98 szt.	5909990795796
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990795789
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990727520
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990727490
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990727506
Symfaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909991092030
Symfaxin ER, kapsu ki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909991135096
Symfaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909991091996
Velafax, tabl., 37,5 mg	28 szt.	5909991093815
Velafax, tabl., 37,5 mg	56 szt.	5909991093822
Velafax, tabl., 75 mg	28 szt.	5909991093914
Velafax, tabl., 75 mg	56 szt.	5909991093921
Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990626724
Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990626670
Velaxin ER 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990056293
Velaxin ER 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990055982
Velaxin ER 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990056279
Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990767625
Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990767601
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990424672
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990040971
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990040995

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Wenlafaksyna	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	KRKA, d.d., Novo Mesto Šmarješka cesta 6 8501 Novo Mesto
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	Słowenia
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	AXXON Sp. z o.o. ul. Puławska 314 02-819 Warszawa
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	
	Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich Kent, CT13 9NJ Wielka Brytania
	Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurevigi 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	
	Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	Generics [UK] Ltd. Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1 TL Wielka Brytania
	Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	
	Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	Apotex Europe B.V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden Holandia
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	
	Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	KRKA, d.d., Novo Mesto Šmarješka cesta 6 8501 Novo Mesto Słowenia
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo Finlandia
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	
	Symfaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	SymPhar Sp. z o.o. ul. Włoska 1 00-777 Warszawa
	Symfaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	
	Symfaxin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	
	Velafax, tabl., 37,5 mg	Teva Pharmaceuticals Polska Sp z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa
	Velafax, tabl., 37,5 mg	
	Velafax, tabl., 75 mg	
	Velafax, tabl., 75 mg	
	Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	
	Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	
	Velaxin ER 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	PROTERAPIA Spółka z o.o. ul. 17 Stycznia 45 D 02-146 Warszawa
	Velaxin ER 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	
	Velaxin ER 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	
	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	Bluefish Pharmaceuticals AB,

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	Torsgatan 11, SE-111 23 Stockholm, Szwecja
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	PharmaSwiss Česká republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Praga 7 Republika Czeska
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 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 01.04.2016 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: wenlafaksyna, w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym:

- Bólowa polineuropatia cukrzycowa.

Dodatkowe informacje:

We wskazaniu pozarejestacyjnym – bólowa polineuropatia cukrzycowa – substancja czynna wenlafaksyna była oceniana w Agencji w marcu 2015 r.; raport nr AOTMiT-BOR-434-3/2015 pt. „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. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższego opracowania.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych i wojewódzkich oraz do ekspertów, specjalistów w zakresie dziedzin: diabetologii, neurologii, neuropatologii i anestezjologii. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano 3 opinie eksperckie w przedmiotowej sprawie.

Wystąpiono również do NFZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów refundacji substancji czynnej: wenlafaksyna w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie (pismo znak: 036.14.2017 2017.9553.MB z 21.02.2017 r.).

2.1. Technologia oceniań

2.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące substancji czynnej wenlafaksyna na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Venlectine. Venlectine jest jednym z najczęściej refundowanych leków w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym (według danych z NFZ; pismo znak: 036.14.2017 2017.9553.MB z 21.02.2017 r.).

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej interwencji – wenlafaksyna (ChPL Venlectine 2012)

Kategoria	Opis
Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie, EAN	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.); EAN: 5909990040995
Kod ATC	N06A X16 (grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda, zawiera 75 mg wenlafaksyny (Venlafaxinum) w postaci chlorowodoru.
Postać farmaceutyczna	Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde.
Droga podania	Do stosowania doustnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi związany jest ze zwiększeniem aktywności neuroprzebieżników w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Badania przedkliniczne wykazały, że wenlafaksyna oraz jej główny metabolit (O-demetylowenlafaksyna, ODV) są inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest też słabym inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają reaktywność receptorów βadrenergicznych (zarówno po podaniu dawki pojedynczej, jak i po dawkach wielokrotnych). Wenlafaksyna i ODV mają bardzo podobny całkowity wpływ na wychwyt zwrotny neuroprzebieżników i wiązanie z receptorami.</p> <p>Wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje in vitro powinowactwa do receptorów muskarynowych, cholinergicznyc, H1-histaminergicznyc ani α1-adrenergicznyc u szczurów. Aktywność farmakologiczna tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie przeciwocholinergiczne i uspokajające oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy.</p> <p>Wenlafaksyna nie hamuje aktywności monoaminoooksydazy (MAO).</p> <p>W badaniach in vitro stwierdzono, że wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów opioidowyc i benzodiazepinowyc.</p>
Wskazania do stosowania na podstawie ChPL	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie epizodów dużej depresji. • Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji. • Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowyc. • Leczenie fobii społecznej. • Leczenie lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii.
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Epizody dużej depresji <p>Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększanie dawki produktu do dawki maksymalnej, tj. 375 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych. W przypadkach uzasadnionych klinicznie, wyn kających z ciężkości objawów, zwiększenie dawki może odbywać się w krótszych odstępach, ale nie krótszych, niż 4 dni.</p> <p>Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać dopiero po dokonaniu oceny klinicznej. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.</p> <p>Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta. Długoterminowa terapia może być również odpowiednia w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji (ang. MDE, Major Depressive Episode). U większości pacjentów dawka zalecana w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji jest taka sama, jak dawka stosowana w leczeniu zaburzeń depresyjnych.</p> <p>Stosowanie leków przeciwdepresyjnych należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy od czasu osiągnięcia remisji.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uogólnione zaburzenia lękowe <p>Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększanie dawki produktu aż do dawki maksymalnej tj. 225 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo, w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.</p> <p>Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny stanu klinicznego pacjenta. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.</p> <p>Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fobia społeczna <p>Zalecana dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. Nie ma dowodów, że większe dawki przynoszą dodatkowe korzyści.</p> <p>Jednakże, w przypadku pacjentów, niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, można rozważyć zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej, tj. 225 mg na dobę. Dawkowanie należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.</p> <p>Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.</p> <p>Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.</p>

Kategoria	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> • Lęk napadowy <p>Zalecane dawkowanie wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 37,5 mg na dobę przez 7 dni. Następnie dawkę należy zwiększyć do 75 mg na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększanie dawki produktu aż do dawki maksymalnej tj. 225 mg na dobę. Dawkowanie należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych. Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny stanu klinicznego pacjenta (patrz punkt 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.</p> <p>Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności modyfikowania dawki wenlafaksyny tylko ze względu na wiek pacjenta. Jednakże należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia osób w podeszłym wieku (np. ze względu na możliwe zaburzenia czynności nerek, zmiany wrażliwości oraz powinowactwa neuroprzekaźników, występujące z wiekiem). Zawsze należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę i uważnie obserwować pacjenta, jeśli wymagane jest zwiększenie dawki.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Wenlafaksyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży.</p> <p>Kontrolowane badania kliniczne u dzieci i młodzieży z epizodami dużej depresji nie wykazały skuteczności i nie uzasadniają stosowania wenlafaksyny w tej grupie pacjentów.</p> <p>Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania wenlafaksyny w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki zazwyczaj o 50%. Jednakże, ze względu na zmienność osobniczą wartości klirensu, może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.</p> <p>Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Zaleca się zachowanie ostrożności oraz rozważenie zmniejszenia dawki o więcej niż 50%. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć potencjalne korzyści względem ryzyka.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>Chociaż zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. GFR) od 30 do 70 ml/minutę, to jednak zaleca się zachowanie ostrożności. W przypadku pacjentów wymagających hemodializy oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) dawkę należy zmniejszyć o 50%. Ze względu na występującą u tych pacjentów zmienność osobniczą wartości klirensu, może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia	13.03.2007/ 14.05.2012

2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

We wskazaniu pozarejestacyjnym – bólowa polineuropatia cukrzycowa – substancja czynna wenlafaksyna była oceniana w Agencji w marcu 2015 r.; raport nr AOTMiT-BOR-434-3/2015 pt. „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.

Treść 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>Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2015 z dnia 12 marca 2015 r.</p> <p>w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną wenlafaxinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków wymienionych w poniższej tabeli, zawierających substancję czynną venlafaxinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. bólowa polineuropatia cukrzycowa.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Rada przejrzystości uważa, że praktyka kliniczna oraz dostępne dowody naukowe uzasadniają</p>

Nr i data wydania	Opinie/Stanowiska RK/RP
sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	stosowania venlafaxinum, w zakresie bólowa polineuropatia cukrzycowa. Odnaleziono 9 publikacji, stanowiących rekomendacje kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym, dotyczących leczenia bólowej polineuropatii cukrzycowej oraz bólu neuropatycznego. Większość odnalezionych wytycznych pozytywnie odnosi się do zastosowania inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (w tym wenlafaksyny) w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej.
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, amitryptylina, diklofenak, kłodronian disodowy w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne:</p> <ul style="list-style-type: none"> •karbamazepina we wskazaniach: neuralgie inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, ból neuropatyczny, w tym ból fantomowy, •amitryptylina we wskazaniach: neuropatie, ból neuropatyczny, •kłodronian disodowy we wskazaniu: postępujące kostniejące zapalenie mięśni, •diklofenak we wskazaniu: dyskopatie. <p>Uzasadnienie:</p> <p>Liczne rekomendacje kliniczne pozytywnie odnoszą się do zastosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (w tym amitryptyliny) w leczeniu bólu neuropatycznego. Amitryptylina rekomendowana jest w pierwszej linii leczenia.</p> <p>Wiele rekomendacji odnosi się pozytywnie do zastosowania leków przeciwdrgawkowych jako terapii wspomagającej w leczeniu bólu neuropatycznego. W rekomendacjach MPC z 2010 r. leki przeciwpadaczkowe, w tym karbamazepina zaliczane są do grupy leków trzeciego rzutu i zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie tolerują leków podawanych w pierwszej kolejności. Dostępne dane z badań klinicznych potwierdzają skuteczność stosowania amitryptyliny i karbamazepiny w bólu neuropatycznym.</p> <p>Wykazano skuteczność amitryptyliny w bolesnej neuropatii cukrzycowej, mieszanym bólu neuropatycznym i fibromialgii.</p> <p>Nie odnaleziono opartych na dowodach z badań klinicznych zaleceń dotyczących leczenia kostniejącego zapalenia mięśni, będącego bardzo rzadką chorobą genetyczną. Bisfosfoniany należą do jednej z trzech kategorii leków stosowanych w tej chorobie. Bisfosfoniany, w tym kłodronian disodowy podawany jest w celu redukcji objawów fazy zaostrzeń choroby.</p> <p>Biorąc pod uwagę dane z piśmiennictwa (opisy nielicznych przypadków) można uznać ograniczone wskazanie do stosowania kłodronianu disodowego u chorych z kostniejącym zapaleniem mięśni.</p> <p>Nie zidentyfikowano rekomendacji oceniających efektywność kliniczną diklofenaku w leczeniu bólu wywołanego dyskopatią.</p> <p>Rekomendacje leczenia bólów krzyża obejmują stosowanie jako leków pierwszego lub drugiego rzutu (po paracetamolu) podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Nie wykazano różnic w efektywności między poszczególnymi lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2012 z dnia 30 lipca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach neurologicznych określonych w załączniku do pisma o sygnaturze MZ-PLA-460-13943-10/MM/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków stosowanych w chorobach neurologicznych, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-10/MM/12*, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki stosowane w chorobach neurologicznych, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-10/MM/12, uzasadnia objęcie ich refundacją.</p> <p>W załączniku wymieniono 2 substancje czynne związane z dokonywaną oceną: amitryptylina we wskazaniu: Neuralgie, ból neuropatyczny oraz karbamazepina we wskazaniu: neuralgie inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, ból neuropatyczny w tym ból fantomowy</p>
<p>Stanowisko nr 6/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania pregabaliny (Lyrica) w leczeniu bólu neuropatycznego*.</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie preparatu Lyrica w leczeniu bólu neuropatycznego, pod warunkiem ustalenia limitu na poziomie limitu cenowego dla gabapentyny.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>efektywność kliniczna pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego jest porównywalna do innych leków stosowanych w tym wskazaniu, natomiast technologia ta jest bardziej kosztowna.</p>
<p>Stanowisko nr 27/08/2009 z dnia 6 kwietnia 2009 r. w sprawie finansowania chlorowodorku tramadolu z paracetamolem (Zaldiar) w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku tramadolu z paracetamolem (Zaldiar) w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych o działaniu obwodowym, w ramach wykazu leków refundowanych, z odpłatnością 50%, a ryczałtową w chorobach nowotworowych, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu odpowiednika tramadolu o równoważnej mocy.</p>
<p>Stanowisko nr 7/3/19/2009 z dnia 19</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych duloksetyny</p>

Nr i data wydania	Opinie/Stanowiska RK/RP
października 2009 r. w sprawie finansowania duloksetyny (Cymbalta) w leczeniu epizodów dużej depresji	(Cymbalta) w leczeniu epizodów dużej depresji, w ramach wykazu leków refundowanych. Uzasadnienie rekomendacji: Efektywność kliniczna duloksetyny nie różni się w sposób istotny od innych leków przeciwdepresyjnych, jej stosowanie związane jest ze znaczącym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, a postulowany dodatkowy efekt przeciwlękowy i przeciwbólowy leku nie znalazł potwierdzenia w przedstawionych analizach. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oraz nieuwzględnienie we wniosku wszystkich zarejestrowanych dla tego leku wskazań, Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania duloksetyny ze środków publicznych.
Rekomendacja z dnia 20 lipca 2007 r. w sprawie finansowania pregabaliny (Lyrica) w leczeniu bólu neuropatycznego.	Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania preparatu Lyrica w leczeniu bólu neuropatycznego będącego konsekwencją neuropatii cukrzycowej lub półpaścowej. Uzasadnienie: nieakceptowalny poziom wiarygodności analiz: - niekompletna analiza kliniczna nie pozwala na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków odnośnie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, - mało wiarygodna analiza ekonomiczna: brak dowodów umożliwiających wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat kosztów efektywności stosowania pregabaliny w bólu neuropatycznym. Przedstawienie wiarygodnych analiz może uzasadniać ponowne rozpatrzenie zasadności finansowania ze środków publicznych

2.2. Problem zdrowotny

2.2.1. Bólowa polineuropatia cukrzycowa

Kod ICD-10

Prawdopodobnie G63.2 - Polineuropatia cukrzycowa

Dodatkowo uwzględnia się kody E10-E14 zwykle ze wspólnym czwartym znakiem kodu .4, w tym:

- E10.4 – Cukrzyca insulinozależna (z powikłaniami neurologicznymi)
- E11.4 – Cukrzyca insulinoniezależna (z powikłaniami neurologicznymi)
- E12.4 – Cukrzyca związana z niedożywieniem (z powikłaniami neurologicznymi)
- E13.4 – Inne określone postaci cukrzycy (z powikłaniami neurologicznymi)
- E14.4 – Cukrzyca nie określona (z powikłaniami neurologicznymi)

Definicja choroby

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

Epidemiologia

U 25% chorych na cukrzycę stwierdza się objawy podmiotowe. W badaniu neurologicznym neuropatię wykrywa się u 50%, a w badaniu neurofizjologicznym u 90% chorych.

Klasyfikacja

Kliniczny podział neuropatii:

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

Etiologia i patogenez

W etiologii i patogenezie choroby rolę odgrywają czynniki metaboliczne (w tym hiperglikemia, która ma największe znaczenie oraz stres oksydacyjny, niedobór czynnika wzrostowego nerwów, jego receptora i innych czynników troficznych), czynniki naczyniowe (obejmujące zmiany reologiczne, miażdżycę, zmiany w naczyniach odżywczych nerwów) i czynniki genetyczne.

Obraz kliniczny i rozpoznanie

- Przewlekła polineuropatia czuciowo-ruchowa (najczęstsza) – objawy:
 - parestezje i dysestezje rąk i stóp,
 - bolesne kurcze mięśni,
 - ubytki czucia powierzchniowego i głębokiego,
 - osłabienie siły mięśniowej,
 - zmiany troficzne,
 - zaburzenia autonomiczne.
- W przypadku neuropatii autonomicznej występują objawy ze strony układu krążenia, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, narządu wzroku oraz zaburzenia potliwości, smaku i wydzielania wewnętrznego.

Leczenie

- Leczenie przyczynowe neuropatii cukrzycowej:
 - uzyskanie jak najlepszej kontroli metabolicznej cukrzycy, przy szczególnym zwróceniu uwagi na unikanie hipoglikemii;
 - kontrola ciśnienia tętniczego, gospodarki lipidowej, zaprzestanie palenia tytoniu, picia alkoholu;
 - farmakoterapia: kwas alfa-liponowy, benfotiamina, inhibitory ACE.
- Leczenie objawowe somatycznej neuropatii cukrzycowej:
 - leki przeciwbólowe: paracetamol, metamizol, inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, tramadol, kodeina, buprenorfina;
 - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, imipramina;
 - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: paroksetyna, citalopram;
 - inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna, wenlafaksyna;
 - leki przeciwdrgawkowe: pregabalina, gabapentyna, karbamazepina;
 - leki działające miejscowo: kapsaicyna, nitrogliceryna;
 - postępowanie nefarmakologiczne: fizykoterapia, akupunktura.
- Leczenie objawowe autonomicznej neuropatii cukrzycowej:
 - układ sercowo-naczyniowy: zaburzenia kontroli akcji serca – kontrolowany, stopniowany wysiłek fizyczny, inhibitory ACE, b-adrenolityki bez wewnętrznej aktywności, hipotonia ortostatyczna – obcisła odzież ułatwiająca powrót żylny (m.in. pończochy), mineralokortykoidy (fludrokortyzon);
 - układ pokarmowy: gastropareza – modyfikacja diety (częste, małe posiłki, w ciężkich postaciach dieta półpłynna lub płynna), leki propulsywne (domperidon, cizaprid, erytromycyna), leki hamujące wydzielanie żołądkowe (H2-blokery, blokery pompy protonowej), leki przeciwwymiotne, sonda nosowo-dwunastnicza, leczenie chirurgiczne, stymulacja aktywności bioelektrycznej żołądka, zaburzenia czynności jelit – modyfikacja diety (do rozważenia dieta bezglutenowa, ograniczenie laktozy), cholestyramina, klonidyna, oktreatyd, leki zapierające (loperamid), enzymy trzustkowe, antybiotyki;
 - układ moczowo-płciowy: zaburzenia czynności pęcherza moczowego – unikanie zalegania moczu, uregulowane, systematyczne oddawanie moczu, agoniści receptorów cholinergicznych (betanechol), zewnętrzny masaż pęcherza moczowego przed mikcją, cewnikowanie pęcherza (doraźne, stałe), zaburzenia czynności seksualnych mężczyzn – inhibitory fosfodiesterazy c-GMP (sildenafil, wardenafil, tadalafil), stymulatory ośrodka erekcji (apomorfina), ssące aparaty próżniowe, wstrzyknięcia do ciał jamistych (prostaglandyna E1), protezy członka, zaburzenia czynności seksualnych kobiet – mechaniczne stymulatory narządów płciowych, miejscowe leki nawilżające; zaburzenia potliwości: toksyna botulinowa, leki rozszerzające naczynia, kremy nawilżające.

Rokowanie

Rokowanie w neuropatii cukrzycowej jest dobre co do życia, ale niekorzystne co do zdrowia. Uszkodzenie obwodowego układu nerwowego jest zazwyczaj trwałe, a leczenie ma na celu głównie zmniejszenie dolegliwości, ponieważ przywrócenie prawidłowej czynności nerwów jest bardzo trudne do osiągnięcia. Neuropatia postępuje wolniej niż inne mikroangiopatyczne powikłania cukrzycy. Najskuteczniejszym sposobem zahamowania postępu neuropatii jest optymalizacja kontroli glikemii i innych parametrów metabolicznych.

[Czupryniak 2010, Łabuz-Roszak 2010, Wordliczek 2011, Szczeklik 2016, PTD 2017]

2.3. Technologie alternatywne

Na podstawie opisu problemu zdrowotnego, odnalezionych badań oraz rekomendacji klinicznych głównymi komparatorami dla wenlafaksyny w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym są inne leki z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna.

Do pozostałych technologii alternatywnych, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej należą pregabalina, gabapentyna, karbamazepina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina) oraz opioidy (tramadol) i leki działające miejscowo (kapsaicyna, lidokaina).

Szczegółowe opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych do stosowania wenlafaksyny w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym: bólowa polineuropatia cukrzycowa zostały zamieszczone w tabeli 7.

2.4. Opinie eksperckie

Do opracowania włączono 3 opinie eksperckie, w tym 1 otrzymaną od Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii, 1 otrzymaną od Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii oraz 1 otrzymaną od Ekspertów, specjalistów, odpowiednio w zakresie dziedzin anestezjologii i intensywnej terapii oraz w dziedzinie farmakologii klinicznej (opinia opracowana wspólnie przez dwóch Ekspertów). Szczegóły opinii przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 3. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania wenlafaksyny w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – bólowa polineuropatia cukrzycowa.

Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant krajowy w dz. neurologii		
W leczeniu bólu u chorych z polineuropatią cukrzycową stosowane są różne leki w tym inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (Duloksetyna i Wenlafaksyna), z tym, że na 1-szym miejscu w tej grupie produktów leczniczych wymieniana jest Duloksetyna (przeprowadzono więcej badań klinicznych). Duloksetyna ma zapisane wskazanie do leczenia bólu w przebiegu polineuropatii cukrzycowej, wenlafaksyna nie.	Ryzyko objawów niepożądanych może być jednym z parametrów przemawiających na niekorzyść wenlafaksyny. Zarówno Duloksetyna jak i wenlafaksyna mogą powodować wzrost ciśnienia i są przeciwwskazane u chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Ponadto Wenlafaksyna jak wynika z ChPL-u może powodować wzrost stężenia cholesterolu oraz zwiększać skłonność do krwawień u chorych leczonych lekami przeciwkrwotocznymi, co biorąc pod uwagę, że u chorych z cukrzycą istnieje zwiększone ryzyko występowania incydentów naczyniowych może mieć znaczenie kliniczne.	Wenlafaksyna, podobnie jak Duloksetyna jest Inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Leki te są wymieniane w grupie leków I rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego w tym bólu w przebiegu polineuropatii cukrzycowej. W rekomendacjach międzynarodowych na 1-szym miejscu wymieniana jest Duloksetyna, która miała więcej badań klinicznych. W ostatniej publikacji Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (Diabetes Care 2017;40:136-154) jako leki 1-szej linii wymieniono pregabaline i duloksetyne. Przeprowadzone metaanalizy otrzymanych wyników wykazały jednak, że skuteczność obu produktów leczniczych jest porównywalna. Uważam, że produkty lecznicze zawierające wenlofaksyne powinny być objęte refundacją, tym bardziej, że będzie to dotyczyło różnych form leku w tym tabletek i kapsułek o przedłużonym działaniu oraz kapsułek o zmodyfikowanym działaniu co pozwala lekarzowi na indywidualny dobór leku z uwzględnieniem jego profilu bezpieczeństwa.
Dr n. med. Agnieszka Szypowska – Konsultant Wojewódzki w dz. diabetologii		
Leczenie bólowej polineuropatii	Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i	Zgodnie z moją opinią refundacja

Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<p>cukrzycowej jest trudne, często wielolekowe, leki cechują się licznymi skutkami ubocznymi. W związku z powyższym istotne jest aby pacjent miał dostęp do objętych refundacją leków z różnych grup, co zwiększa szansę na skuteczniejszy dobór preparatów.</p> <p>Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna, wenlafaksyna są zalecane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w leczeniu objawowej, somatycznej neuropatii cukrzycowej</p> <p>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017, Diabetologia Praktyczna, 2017, tom 3, SuplementA</p> <p>Wenlafaksyna jest rekomendowana jako jeden z leków pierwszego rzutu w bolesnej neuropatii cukrzycowej przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne oraz Polskie Towarzystwo Badania Bólu</p> <p>Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stępień A, Krajnik M, Leppert W, Woron J, Przekłasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Janecki M, Adamczyk A, Malec-Milewska M.</p> <p>Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society - Part Two. Neurol Neurochir Pol. 2014;48(6):423-35.</p>	<p>noradrenaliny: duloksetyna posiada w charakterystyce produktu leczniczego wskazanie do leczenia bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Duloksetyna została zatwierdzona przez FDA, Health Canada oraz European Medicines Agency do leczenia bólowej polineuropatii cukrzycowej. Obecnie dostęp do leku jest ograniczony ze względu na brak refundacji.</p> <p>Autorzy metaanalizy sześciu badań z randomizacją porównujących wenlafaksynę do: placebo, imipraminy i karbamazepiny nie znaleźli dostatecznych dowodów na to, aby zmienić dotychczasowe schematy leczenia i promować stosowanie wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego.</p> <p>Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 23;(8):CD011091.</p>	<p>wenlafaksyna jest zasadna.</p> <p>Leczenie bólowej polineuropatii cukrzycowej jest trudne i często nieskuteczne. Całkowite wyeliminowanie bólu lub redukcję o połowę jego intensywność osiąga się tylko u około połowy pacjentów. W leczeniu objawowej somatycznej neuropatii cukrzycowej stosuje się leki z różnych grup. Z powodu nieskutecznej terapii jednorazowej pacjentowi często wymagają zastosowania terapii łączonej. W związku z powyższym istotne jest aby lekarz miał do wyboru różne preparaty po to aby w jak najlepszy dobrać zestaw leków. Leczenie wiąże się z wieloma objawami niepożądanymi, które powodują konieczność zmiany leków. Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny są lekami o potwierdzonej skuteczności w leczeniu polineuropatii cukrzycowej. Dlatego istotne jest objęcie refundacją leków z tej grupy. Obecnie inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny duloksetyna zalecana do leczenia bólu w neuropatii cukrzycowej nie jest objęta refundacją co utrudnia lub uniemożliwia dostęp do tego leku dla wielu pacjentów.</p>
<p>– Ekspert w dz. anestezjologii i intensywnej terapii; – Ekspert w dz. farmakologii klinicznej</p>		
<p>Skuteczność potwierdzona kontrolowanymi badaniami klinicznym, zaliczana do leków pierwszego wyboru we wskazaniu podanym w formularzu.</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Wenlafaksyna wykazuje skuteczność w bólu neuropatycznym potwierdzoną badaniami klinicznymi u chorych z bolesną neuropatią cukrzycową.</p>

Tabela 4. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania wenlafaksyny w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – bólowa polineuropatia cukrzycowa.

Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
<p>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant krajowy w dz. neurologii</p>	
<p>Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta analysis www.thelancet.com/neurology 2015;14</p> <p>NNT (95% CI) przy założonej redukcji bólu 50%:</p> <p>Dla trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (amitryptylina) 3,6 (3,0-4,4)</p> <p>Dla inhibitorów serotoniny i noradrenaliny 6,4 (5,2-8,4)</p> <p>Dla pregabaliny 7,7 (6,5-9,4)</p> <p>Dla gabapentyny 7,2 (5,9-9,1)</p>	<p>Wydaje się, że bezpieczeństwo jest wyższe przy stosowaniu gabapentyny i pregabaliny niż wenlafaksyny.</p>
<p>Dr n. med. Agnieszka Szypowska – Konsultant Wojewódzki w dz. diabetologii</p>	
<p>Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna, wenlafaksyna są skuteczne w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej.</p> <p>Metaanaliza badań z randomizacją oceniająca skuteczność analgetyków w leczeniu neuropatii cukrzycowej wykazała większą redukcję bólu przy zastosowaniu inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) niż leków przeciwdrgawkowych (standaryzowana średnia różnica [SMD], -0,34 [95% wiarygodny przedział {CRI} -0,63 do -0,05]). Ponadto wykazano, że wenlafaksyna była bardziej skuteczna niż placebo (SMD, -1,53 [CrI, -2,41 to -0,65]).</p> <p>Griebeler ML, Money-Vargas OL, Bnto JP, Tsapas A, Wang Z, Cananza Leon BG, Phung OJ, Montori VM, Murad MH. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. Ann Intern Med. 2014 Nov 4;161(9):639-49.</p> <p>Autorzy meta-analizy sześciu badań z randomizacją porównujących wenlafaksynę do: placebo, imipraminy i karbamazepiny stwierdzili, że znaleźli mało przekonujące dowody na poparcie stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego. Nie znaleziono dostatecznych dowodów</p>	<p>Meta-analiza sześciu badań z randomizacją porównujących wenlafaksynę do: placebo, imipraminy i karbamazepiny wykazała, że wenlafaksyna jest bezpieczna i dobrze tolerowana. Działania uboczne, w tym senność, zawroty głowy i łagodne problemy żołądkowo-jelitowe, odnotowano we wszystkich badaniach, ale nie były szczególnie problematyczne a działania niepożądane były równie widoczne w grupie placebo oraz w pozostałych grupach.</p> <p>Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 23; (8):CD011091.</p>

Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
<p>na to, aby zmienić dotychczasowe schematy leczenia i promować stosowanie wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego. Cztery z sześciu badań odnotowano pewne pozytywne korzyści dla wenlafaksyny. W największym badaniu Rowbotham 2004 roku, 56% uczestników przyjmujący wenlafaksynę 150 do 225 mg osiągnęło co najmniej 50% zmniejszenie natężenia bólu w porównaniu z 34% uczestników w grupie placebo.</p> <p>Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 23;(8):CDO11091.</p> <p>Zgodnie z zaleceniami American Diabetes Association (ADA) wenlafaksyna może być skuteczna w leczeniu neuropatii cukrzycowej</p> <p>Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Diabetes Care January 2017 Volume 40, Supplement 1</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia sugerują, że wenlafaksyna jest lekiem efektywnym w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej</p> <p>Diabetic Neuropathic Pain. Authors: Vinik A, Casellini C, Nevoret ML. Editors/n: De Groot LJ, Chmusos G, I Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Pumell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Source: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MD Text. com, Inc.; 2000-2015 Aug 23.</p> <p>Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Badań Bólu leczenie piennrszego rzutu bolesnej neuropatii cukrzycowej obejmuje: ramitryptylinę, pregabalinę i gabapentynę, jak również duloksetynę i wenlafaksynę ER.</p> <p>Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stępień A, Krajnik M, Leppert W, Woroń J, Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Janecki M, Adamczyk A, Malec-Milewska M. Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society - Part Two. Neurol Neurochir Pol. 2014;48(6):423-35.</p>	
<p>_____ – Ekspert w dz. anestezjologii i intensywnej terapii; _____ – Ekspert w dz. farmakologii klinicznej</p>	
<p>Lek znajduje się w wytycznych postępowania w bólu neuropatyczny, zarówno w wytycznych europejskich jak i polskich oraz znajduje się wytycznych Międzynarodowych Towarzystw Naukowych.</p> <p>Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i rekomendacje Polskiego Towarzystwa Badań Bólu i Towarzystwa Neurologicznego Ból neuropatyczny – wytyczne postępowania 2014 Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J., Stępień A., Krajnik M., Leppert W., Woroń J., Przeklasa-Muszyńska A., Kocot-Kępska M., Zajączkowska R., Janecki M., Adamczyk A., Malec-Milewska M. Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the study of pain and the Polish Neurological Society. Neurol Neurochir Pol. 2014;48(4):262-71. doi: 10.1016/j.pjnns.2014.07.011. Epub 2014 Aug 7.</p> <p>Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC Venlafaxine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 23;(8)</p> <p>Aiyer R, Barkin RL, Bhatia A, Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review. Pain Med. 2016 Nov 11</p> <p>Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Pain 2004;111(6):77-706</p> <p>Nanna B Finnerup, MDT Prof Nadine Attal, MDT, Simon Haroutounian, PhDEwan McNicol, MS, Prof. Ralf Baron, MD, Prof Robert H Dworkin, PhD, Prof Ian Gilron, MD, Majja Haanpaa, MD, Prof Per Hansson, MD, Prof Troels S Jensen, MD, Peter R Kamerman, PhD, Karen Lund, MD, Prof Andrew Moore, DSc, Prof Srinivasa N Raja, MD, Prof Andrew S C Rice, MD, Prof Michael Rowbotham, MD, Emily Sena, PhD, Prof Philip Siddall, MD, Prof Blair H Smith, MD, Prof Mark Wallace, MD Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015.</p>	<p>Wenlafaksyna stosowana zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania oraz z wyłączeniem grup pacjentów z przeciwwskazaniami do podawania leku charakteryzuje się optymalnym profilem bezpieczeństwa oraz akceptowalnym profilem interakcji z lekami stosowanymi w politerapii bólu neuropatycznego. Istotna w przypadku stosowania leku jest prewencja interakcji, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.</p>

Tabela 5. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wenlafaksyny w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – bólowa polineuropatia cukrzycowa.

Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant krajowy w dz. neurologii
<p>Każdorazowo decyzje odnośnie wyboru terapii powinny być podejmowane indywidualne. U osób starszych bardziej są rekomendowane leki przeciwpadaczkowe (gabapentyna, pregabalina).</p>
Dr n. med. Agnieszka Szypowska – Konsultant Wojewódzki w dz. diabetologii
<p>Włączono 21 badań opublikowanych w metaanalizie. Duloksetyna, gabapentyna, pregabalina, i wenlafaksyna okazały się znacznie skuteczniejsze w porównaniu z placebo, odpowiednio iloraz szans (OR), wynosił: 2,12, 3,98, 2,78 i 4,43.</p>

Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka
<p>Hierarchia skuteczności: gabapentyna, wenlafaksyna, pregabalina, duloksetyna / gabapentyna, duloksetyna, amitryptylina i placebo. Hierarchia bezpieczeństwa: placebo, gabapentyna, pregabalina, wenlafaksyna, duloksetyna / kombinacja gabapentyny, duloksetyny i amitryptylina. Hierarchia stosunku korzyści do ryzyka: gabapentyna, wenlafaksyna, pregabalina, duloksetyna / kombinacja gabapentyny, duloksetyny, z placebo i amitryptylina. Rudroju N, Bansal D, Talakkokkula ST, Gudala K, Hota D, Bhansali A, Ghai B. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network metaanalysis. Pain Physician. 2013 Nov-Dec;16(6):E705-14.</p>
<p>[REDAKTOWANO] – Ekspert w dz. anestezjologii i intensywnej terapii; [REDAKTOWANO] – Ekspert w dz. farmakologii klinicznej</p>
Zastosowania wenlafaksyny poprawia jakość życia pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową oraz zmniejsza dolegliwości bólowe w jej przebiegu.

Tabela 6. Opinie polskich ekspertów dotyczące wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w zakresie stosowania wenlafaksyny w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – bólowa polineuropatia cukrzycowa.

Wpływ finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant krajowy w dz. neurologii
Biorąc pod uwagę, że na rynku są generyki wenlafaksyny oraz stosunkowo duży wybór innych produktów leczniczych wpływ finansowania nie powinien być bardzo istotny (opinia własna).
Dr n. med. Agnieszka Szypowska – Konsultant Wojewódzki w dz. diabetologii
<p>Analizę kosztów znalazłam jedynie w badaniu oceniającym koszty leczenia duloksetyną vs inne terapie w których 36% pacjentów stosowało wenlafaksynę. Na podstawie tej analizy nie ma możliwości oceny wpływu finansowania stosowania wenlafaksyny. Wu EQ1, Bimba HG, Mareva MN, Le TK, Robinson RL, Rosen A, Gelwicks S. Cost-effectiveness of duloxetine versus routine treatment for U.S. patients with diabetic peripheral neuropathic pain. J Pain. 2006 Jun; 7(6):399-407. W związku, że lek jest refundowany, wydaje się, że analiza kosztów powinna być wykonana na podstawie bieżącego zużycia leku.</p>
<p>[REDAKTOWANO] – Ekspert w dz. anestezjologii i intensywnej terapii; [REDAKTOWANO] – Ekspert w dz. farmakologii klinicznej</p>
<p>Zapadalność (zachorowalność) na bolesną polineuropatię cukrzycową znacząco różni się w publikowanych badaniach W szpitalach 8% pacjentów cukrzycowych ma typowe objawy neuropatii w zakresie kończyn dolnych. W innym badaniu 11% u pacjentów leczonych insuliną w wieku 15-59 lat obserwowano typowe objawy 20% pacjentów z cukrzycą typu II cierpiało na neuropatię po 10 latach od zachorowania na cukrzycę.</p>

Tabela 7. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych do stosowania wenlafaksyny w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – bólowa polineuropatia cukrzycowa.

Alternatywne technologie medyczne
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant krajowy w dz. neurologii
<p>Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association, Diabetes Care 2017;40:136-154 Oprócz jak w/w: Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne – Amitryptylina, Tramadol, Oksykodon, 5% lidokaina, 8% Kapsaicyna</p>
Dr n. med. Agnieszka Szypowska – Konsultant Wojewódzki w dz. diabetologii
<p>Zgodnie z zaleceniem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego leczenie objawowe somatycznej neuropatii cukrzycowej obejmuje wykorzystanie następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pregabalina; – gabapentyna; – karbamazepina; – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (amitryptylina); – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna, wenlafaksyna; – tramadol i środki narkotyczne; – leki działające miejscowo: kapsaicyna, lidokaina; – niesteroidowe leki przeciwzapalne i paracetamol; – postępowanie niefarmakologiczne: fizykoterapia, akupunktura. <p>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017, Diabetologia Praktyczna, 2017, tom 3, Suplement A Leczenie pierwszego rzutu bolesnej neuropatii cukrzycowej obejmuje: amitryptylinę, pregabalinę i gabapentynę, jak również duloksetynę i wenlafaksynę ER. Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stępień A, Krajnik JM, Leppert W, Woron J, Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska JM, Zajackowska R, Janecki M, Adamczyk A, Malec-Milewska M. Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society - Part Two. Neural Neurochir Pol. 2014;48(6):423-35. Pregabalina, duloxetine zostały zatwierdzone przez FDA, Health Canada oraz European Medicines Agency do leczenia bólowej polineuropatii cukrzycowej. Efektywność została potwierdzona w badaniach klinicznych z randomizacją. Ponadto tapentadol jest zatwierdzony w USA oraz Kanadzie ale dowody dotyczące efektywności stosowania leku są słabe. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Diabetes Care January 2017 Volume 40, Supplement 1</p>

Alternatywne technologie medyczne
<p>W 65 randomizowanych badaniach kontrolowanych z udziałem 12 632 pacjentów oceniano 27 interwencji farmakologicznych. Badania wykazały większą redukcję bólu związaną ze stosowaniem inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) niż leków przeciwdrgawkowych (standaryzowana różnica średnich [SMD], -0,34, przedział 95% wiarygodności {CRI} [-0,63 do -0,05]) oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) niż 0,075% kapsaicyny stosowanej miejscowo. Metaanaliza wykazała, że SNRI (SMD -1,36, CRI [-1,77 do -0,95]), miejscowo kapsaicyna (SMD -0,91, CRI [-1,18 do -0,08]), TCA (SMD -0,78, CRI, [-1,24 do -0,33]) oraz leki przeciwdrgawkowe (SMD, -0,67 [CRI, -0,97 do -0,37]) były lepsze niż placebo w krótkotrwałej kontroli bólu. Większa efektywność w porównaniu do placebo: carbamazepina (SMD, -1,57, CRI, [-2,83 do -0,31]), duloksetyna (SMD, -1,33, CRI, [-1,82 do -0,86]), amitriptylina (SMD, -0,72 CRI, [-1,35 do -0,08])</p> <p>Działania niepożądane to: senność i zawroty głowy z TLPD, SNRI i przeciwdrgawkowe; suchość ust z TCA; oraz obrzęk obwodowy i pieczenie z pregabaliny i kapsaicyny.</p> <p>Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, Phung OJ, Montori VM, Murad MH. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. <i>Ann Intern Med.</i> 2014 Nov 4;161(9):639-49. doi: 10.7326/M14-0511.</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia sugerują, że pregabalina, gabapentyna, duloksetyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz opioidy są lekami efektywnymi w leczeniu neuropatii</p> <p>Diabetic Neuropathies. Authors: Vinik A, Casellini C, Nevoret ML. Editors: De Groot LJ, Chrousos G, r. Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch .C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Pumell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Source: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTex't.com, Inc.; 2000-. 2015 Aug 23.</p> <p>Gabapentyna była najbardziej skuteczna w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej, inne skuteczne opcje terapeutyczne obejmowały pregabalinę, duloksetynę i gabapentynę, aduloxetynę, amitriptylinę.</p> <p>Rudroju N, Bansal D, Talakokkula ST, Gudala K, Hota D, Bhansali A, Ghai B. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. <i>Pain Physician.</i> 2013 Nov-Dec;16(6):E705-14.</p>
<p>██████████ – Ekspert w dz. anestezjologii i intensywnej terapii; ██████████ – Ekspert w dz. farmakologii klinicznej</p>
<p>Z alternatywnych technologii medycznych należy wymienić duloksetynę oraz amitriptylinę z zastrzeżeniem dla amitriptyliny z uwagi na znaczną częstotliwość występowania działań niepożądanych w szczególności wynikających z antymuskarynowego antyhistaminowego oraz alfa adrenolitycznego działania amitriptyliny.</p>

Tabela 8. Opinie polskich ekspertów dotyczące stosowania ocenianej technologii w zakresie: dawkowanie/droga podania, czas leczenia, schemat terapii, ewentualne inne istotne informacje, odnoszące się do stosowania wenlafaksyny w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – bólowa polineuropatia cukrzycowa.

Dawkowanie/ droga podania	Czas leczenia	Schemat terapii	Inne istotne informacje
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant krajowy w dz. neurologii			
Wenlafaksyna doustnie dawka terapeutyczna 75-224 mg/dzień			
Dr n. med. Agnieszka Szypowska – Konsultant Wojewódzki w dz. diabetologii			
<p>Dostępne badania krótkoterminowe z różnymi dawkami leku</p> <p>75mg doustnie /8 tygodni w badaniu</p> <p>Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir-N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 Diabetes Complications 2008; 22:241-245</p> <p>50-225mg doustnie /6tyg w badaniu</p> <p>Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double-blind, placebocontrolled study. <i>Pain</i> 2004; 11-05697-706.</p>	<p>Nie znaleziono danych</p> <p>Terapia długookresowa</p>	<p>Nie znaleziono danych</p> <p>Schemat terapii i dawki leków dostosowywane indywidualnie do pacjenta</p>	
<p>██████████ – Ekspert w dz. anestezjologii i intensywnej terapii; ██████████ – Ekspert w dz. farmakologii klinicznej</p>			
Droga doustna dawka dobowe wenlafaksyny zgodnie z zaleceniami wynosi 150-225 mg jest podawana z zachowaniem przedziału dawkowania	Indywidualizowany	Zależy od postaci leku, zwykle lek podawany jest w 1-2 dawkach dobowych.	

Dawkowanie/ droga podania	Czas leczenia	Schemat terapii	Inne istotne informacje
adekwatnego do profilu PK zastosowanej postaci farmaceutycznej leku.			

Tabela 9. Opinie polskich ekspertów dotyczące oszacowania liczby osób w Polsce z przedmiotowym wskazaniem (chorobowość), liczby nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku (zapadalność) oraz szacowanej liczby, ewentualnie odsetek osób, u których stosowana jest wenlafaksyna w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym – bólowa polineuropatia cukrzycowa.

Chorobowość	Zapadalność	Liczba/odsetek osób stosujących
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant krajowy w dz. neurologii		
Brak danych. Konieczna opinia diabetologa.		
Dr n. med. Agnieszka Szypowska – Konsultant Wojewódzki w dz. diabetologii		
Nie znaleziono danych dotyczących populacji polskiej. W badaniach na dużej populacji w UK szacuje się, że bólowa polineuropatia cukrzycowa występuje u około 21 % pacjentów z cukrzycą Abbott CA 1, Malik RA, van RossER, Kulkami J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in «the - U.K. Diabetes Care. 201 1 Oct;34(10):2220-4.	Nie znaleziono wiarygodnych danych.	Nie znaleziono wiarygodnych danych. W związku z refundacją leku analiza liczby osób stosujących lek powinna być przeprowadzona na podstawie PESELI pacjentów leczonych wenlafaksyną, którzy mają rozpoznane neuropatii cukrzycowej.

2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniach 03–06.03.2017 r. Do przeglądu wytycznych klinicznych włączano wytyczne dotyczące leczenia bólowej polineuropatii cukrzycowej, bólowej neuropatii cukrzycowej (DPN), bólowej neuropatii cukrzycowej obwodowej (PDPN) i bólu neuropatycznego.

Do opracowania włączono łącznie 8 najnowszych rekomendacji dotyczących leczenia bólowej neuropatii cukrzycowej, DPN, PDPN, bólu neuropatycznego (AAFP 2017, ACPA 2017, ADA 2017, AHRQ 2016, ICSI 2016, ISAP 2015, MPNP 2016, PTD 2017). Wytyczne ADA 2017, ISAP 2015 powstały na podstawie przeglądu systematycznego badań oraz konsensusu eksperckiego, natomiast pozostałe wytyczne – na podstawie przeglądu badań i konsensusu eksperckiego. Większość odnalezionych wytycznych pozytywnie odnosi się do zastosowania inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI), w tym wenlafaksyny, w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej.

Wytyczne AAFP wskazują, że w pierwszej linii leczenia PDPN rekomendowane są pregabalina, gabapentyna, amitryptylina i duloksetyna (Siła rekomendacji A), natomiast terapia z zastosowaniem wenlafaksyny jest zalecana w drugim rzucie leczenia. Wenlafaksyna może być zastosowana w I linii leczenia, jeśli terapie I rzutu nie spowodowały zmniejszenia bólu (Siła rekomendacji A) lub jako terapia skojarzona z pregabaliną lub gabapentyną.

Wytyczne ACPA 2016 dotyczące postępowania z przewlekłym bólem wskazują duloksetynę jako terapię w leczeniu PDPN, natomiast wenlafaksyna jest wskazana jako lek do leczenia bólu neuropatycznego.

Zalecenia kliniczne Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2017) wskazują pregabalinę lub duloksetynę jako początkowe leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego u pacjentów z cukrzycą (poziom dowodów A). Wenlafaksyna według ADA została wskazana jako terapia wykazująca efektywność kliniczną, którą można rozważyć w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej.

Wytyczne AHRQ 2016 wskazują kilka możliwych terapii w leczeniu DPN: przeciwdrgawkowe, leki przeciwdepresyjne, opioidy, inne terapie farmakologiczne (np. kapsaicyna) oraz leczenie nefarmakologiczne (np. TENS). Wenlafaksyna wg wytycznych AHRQ 2016 powinna być wzięta pod uwagę w leczeniu PDN (Poziom B), jak również może być stosowana dodatkowo jako terapia skojarzona wraz z gabapentyną w celu lepszej odpowiedzi na leczenie.

Wytyczne ICSI 2016 dotyczące postępowania z bólem wskazują leki z grupy przeciwdepresyjnych, w tym wenlafaksynę, jako interwencje rekomendowane we wskazaniach: DPN i ból neuropatyczny.

Wytyczne ISAP 2015 wskazują inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny: duloksetynę lub wenlafaksynę jako terapie rekomendowane w I rzucie leczenia bólu neuropatycznego.

Pregabalina lub gabapentyna, TCA (amiryptylina, nortryptylina, dezypramina) oraz SNRI (duloksetyna i wenlafaksyna) są rekomendowane jako pierwsza linia leczenia PDPN w wytycznych MPNP z 2016 r.

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 r. wskazują inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny: duloksetynę i wenlafaksynę jako terapie stosowane w leczeniu objawowym somatycznej neuropatii cukrzycowej.

Podsumowanie informacji zawartych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczące praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
<p>ADA 2017 American Diabetes Association USA</p> <p>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017 opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego. Stanowisko ADA.</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące postępowania z DPN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Optymalizacja kontroli poziomu glukozy w celu zapobiegania lub usuwania możliwości rozwoju neuropatii u pacjentów z cukrzycą typu 1 (Poziom dowodów A) i spowolnienia progresji neuropatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 (Poziom dowodów B) - Ocena stanu pacjenta i podjęcie leczenia w celu zmniejszenia bólu spowodowanego DPN (Poziom dowodów B) i poprawa jakości życia (Poziom dowodów E) - Pregabalina lub duloksetyna są rekomendowane jako początkowe leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego u pacjentów z cukrzycą (poziom dowodów A) <p>Pregabalina i duloksetyna są zatwierdzone przez FDA, Health Canada i EMA do leczenia bólu neuropatycznego u pacjentów z cukrzycą.</p> <p>Lek opoidalny tapentadol o przedłużonym uwalnianiu zatwierdzony do stosowania w USA i Kanadzie jest rzadziej stosowany w leczeniu bólu neuropatycznego i nie jest rekomendowany do stosowania w I i II linii leczenia.</p> <p>Leki nie zatwierdzone do stosowania w USA i Kanadzie: antydepresanty trójpierścieniowe, gabapentyna, <u>wenlafaksyna</u>, karbamazepina, tramadol, kapsaicyna zostały wskazane jako terapie wykazujące efektywność kliniczną, które można rozważyć w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej.</p> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>Poziom dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poziom dowodów A – dane pochodzą z dużych, dobrze zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz. - Poziom dowodów B – dane pochodzą z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych. - Poziom dowodów E – konsensus ekspercki 				
<p>PTD 2017 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne</p> <p>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę opracowane na podstawie przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego.</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące prewencji, diagnostyki i leczenia neuropatii cukrzycowej.</u></p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia neuropatii cukrzycowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu przyczynowym neuropatii cukrzycowej kluczowe jest dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy, ze zwróceniem uwagi na unikanie hipoglikemii oraz dużych dobowych wahań glikemii; • Leki stosowane w leczeniu objawowym somatycznej neuropatii cukrzycowej: <ul style="list-style-type: none"> - pregabalina, - gabapentyna, - karbamazepina, - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina), - inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna, <u>wenlafaksyna</u>, - tramadol i środki narkotyczne, - leki działające miejscowo: kapsaicyna, lidokaina, - niesteroidowe leki przeciwzapalne i paracetamol, - postępowanie nierfarmakologiczne: fizykoterapia, akupunktura. 				
<p>AAFP 2016 American Academy of Family Physicians USA</p> <p>Wytyczne</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Algorytm postępowania z pacjentami z PDPN:</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Rozpoznanie:</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Wykluczenie innych przyczyn neuropatii*, ustalenie sposobu leczenia, optymalizacja kontroli glikemii</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Pierwsza linia leczenia:</td> </tr> </table>	Algorytm postępowania z pacjentami z PDPN:	Rozpoznanie:	Wykluczenie innych przyczyn neuropatii*, ustalenie sposobu leczenia, optymalizacja kontroli glikemii	Pierwsza linia leczenia:
Algorytm postępowania z pacjentami z PDPN:					
Rozpoznanie:					
Wykluczenie innych przyczyn neuropatii*, ustalenie sposobu leczenia, optymalizacja kontroli glikemii					
Pierwsza linia leczenia:					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																			
<p>dotyczące leczenia PDPN opracowane na podstawie przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego. Stanowisko AAFP.</p>	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Leki przeciwdrgawkowe: Pregabalina** Gabapentyna</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Leki przeciwdepresyjne (TCA i SNRI): Amitryptylina*** Duloksetyna</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; vertical-align: top;"> <p>Druga linia leczenia:</p> </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>SNRI #: <u>Wenlafaksyna</u> Deswenlafaksyna</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Leki opioidowe: Tramadol ## Tapentadol ER</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Leki o działaniu miejscowym: Lidokaina (5% plastry) Kapsaicyna (0,075% krem)</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; vertical-align: top;"> <p>Trzecia linia leczenia:</p> </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>SSRI: Citalopram Paroksetyna Escitalopram</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Opioidy \$: Oksykodon (uwalnianie kontrolowane)</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p>Można rozważyć dodatkowe terapie: Diazotan izosorbidu Przezskórna stymulacja nerwów</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p>*Do innych przyczyn neuropatii zalicza się nowotwory złośliwe, spożywanie alkoholu, HIV, stosowanie leków zawierających izoniazyd, chemoterapię. **Pregabalina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u osób z niewydolnością serca i u osób przyjmujących tiazolidinediony. ***Amitryptylina (TCA) jest lekiem, w przypadku którego odnotowano korzyści w leczeniu neuropatii cukrzycowej. # Można rozważyć terapie skojarzone z zastosowaniem pregabaliny i gabapentyny, należy zachować ostrożność w Istosowaniu w celu uniknięcia zespołu serotoninowego. ## Tramadol powoduje obniżenie progu drgawkowego i nie powinien być stosowany u pacjentów z padaczką lub z ryzykiem wystąpienia ataków padaczki. \$ Opioidy należy stosować z zachowaniem ostrożności ponieważ długookresowe leczenie może spowodować wystąpienie działań niepożądanych oraz wzrost zachorowalności i śmiertelności.</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p>Kluczowe rekomendacje kliniczne: - Pregabalina, gabapentyna, amitryptylina (z wyjątkiem osób starszych) lub duloksetyna powinny być stosowane w pierwszej linii leczenia PDPN (Siła rekomendacji A); - SNRI: <u>wenlafaksyna</u> i deswenlafaksyna oraz leki opioidowe: tramadol i tapentadol ER mogą być rozważone, jeśli leki pierwszej linii leczenia nie spowodowały odpowiedniego zmniejszenia bólu (Siła rekomendacji A); - Lidokaina, kapsaicyna, diazotan izosorbidu oraz przezskórna stymulacja nerwów mogą być zastosowane jako dodatkowe terapie do leczenia PDPN (Siła rekomendacji B).</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p>Uwagi: Siła rekomendacji: A – dowody spójne, dobrej jakości, ukierunkowane na pacjenta; B – dowody niespójne lub ograniczonej jakości, ukierunkowane na pacjenta.</p> </td> </tr> </table>	<p>Leki przeciwdrgawkowe: Pregabalina** Gabapentyna</p>	<p>Leki przeciwdepresyjne (TCA i SNRI): Amitryptylina*** Duloksetyna</p>	<p>Druga linia leczenia:</p>		<p>SNRI #: <u>Wenlafaksyna</u> Deswenlafaksyna</p>	<p>Leki opioidowe: Tramadol ## Tapentadol ER</p>	<p>Leki o działaniu miejscowym: Lidokaina (5% plastry) Kapsaicyna (0,075% krem)</p>	<p>Trzecia linia leczenia:</p>		<p>SSRI: Citalopram Paroksetyna Escitalopram</p>	<p>Opioidy \$: Oksykodon (uwalnianie kontrolowane)</p>	<p>Można rozważyć dodatkowe terapie: Diazotan izosorbidu Przezskórna stymulacja nerwów</p>		<p>*Do innych przyczyn neuropatii zalicza się nowotwory złośliwe, spożywanie alkoholu, HIV, stosowanie leków zawierających izoniazyd, chemoterapię. **Pregabalina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u osób z niewydolnością serca i u osób przyjmujących tiazolidinediony. ***Amitryptylina (TCA) jest lekiem, w przypadku którego odnotowano korzyści w leczeniu neuropatii cukrzycowej. # Można rozważyć terapie skojarzone z zastosowaniem pregabaliny i gabapentyny, należy zachować ostrożność w Istosowaniu w celu uniknięcia zespołu serotoninowego. ## Tramadol powoduje obniżenie progu drgawkowego i nie powinien być stosowany u pacjentów z padaczką lub z ryzykiem wystąpienia ataków padaczki. \$ Opioidy należy stosować z zachowaniem ostrożności ponieważ długookresowe leczenie może spowodować wystąpienie działań niepożądanych oraz wzrost zachorowalności i śmiertelności.</p>		<p>Kluczowe rekomendacje kliniczne: - Pregabalina, gabapentyna, amitryptylina (z wyjątkiem osób starszych) lub duloksetyna powinny być stosowane w pierwszej linii leczenia PDPN (Siła rekomendacji A); - SNRI: <u>wenlafaksyna</u> i deswenlafaksyna oraz leki opioidowe: tramadol i tapentadol ER mogą być rozważone, jeśli leki pierwszej linii leczenia nie spowodowały odpowiedniego zmniejszenia bólu (Siła rekomendacji A); - Lidokaina, kapsaicyna, diazotan izosorbidu oraz przezskórna stymulacja nerwów mogą być zastosowane jako dodatkowe terapie do leczenia PDPN (Siła rekomendacji B).</p>		<p>Uwagi: Siła rekomendacji: A – dowody spójne, dobrej jakości, ukierunkowane na pacjenta; B – dowody niespójne lub ograniczonej jakości, ukierunkowane na pacjenta.</p>	
<p>Leki przeciwdrgawkowe: Pregabalina** Gabapentyna</p>	<p>Leki przeciwdepresyjne (TCA i SNRI): Amitryptylina*** Duloksetyna</p>																			
<p>Druga linia leczenia:</p>																				
<p>SNRI #: <u>Wenlafaksyna</u> Deswenlafaksyna</p>	<p>Leki opioidowe: Tramadol ## Tapentadol ER</p>	<p>Leki o działaniu miejscowym: Lidokaina (5% plastry) Kapsaicyna (0,075% krem)</p>																		
<p>Trzecia linia leczenia:</p>																				
<p>SSRI: Citalopram Paroksetyna Escitalopram</p>	<p>Opioidy \$: Oksykodon (uwalnianie kontrolowane)</p>																			
<p>Można rozważyć dodatkowe terapie: Diazotan izosorbidu Przezskórna stymulacja nerwów</p>																				
<p>*Do innych przyczyn neuropatii zalicza się nowotwory złośliwe, spożywanie alkoholu, HIV, stosowanie leków zawierających izoniazyd, chemoterapię. **Pregabalina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u osób z niewydolnością serca i u osób przyjmujących tiazolidinediony. ***Amitryptylina (TCA) jest lekiem, w przypadku którego odnotowano korzyści w leczeniu neuropatii cukrzycowej. # Można rozważyć terapie skojarzone z zastosowaniem pregabaliny i gabapentyny, należy zachować ostrożność w Istosowaniu w celu uniknięcia zespołu serotoninowego. ## Tramadol powoduje obniżenie progu drgawkowego i nie powinien być stosowany u pacjentów z padaczką lub z ryzykiem wystąpienia ataków padaczki. \$ Opioidy należy stosować z zachowaniem ostrożności ponieważ długookresowe leczenie może spowodować wystąpienie działań niepożądanych oraz wzrost zachorowalności i śmiertelności.</p>																				
<p>Kluczowe rekomendacje kliniczne: - Pregabalina, gabapentyna, amitryptylina (z wyjątkiem osób starszych) lub duloksetyna powinny być stosowane w pierwszej linii leczenia PDPN (Siła rekomendacji A); - SNRI: <u>wenlafaksyna</u> i deswenlafaksyna oraz leki opioidowe: tramadol i tapentadol ER mogą być rozważone, jeśli leki pierwszej linii leczenia nie spowodowały odpowiedniego zmniejszenia bólu (Siła rekomendacji A); - Lidokaina, kapsaicyna, diazotan izosorbidu oraz przezskórna stymulacja nerwów mogą być zastosowane jako dodatkowe terapie do leczenia PDPN (Siła rekomendacji B).</p>																				
<p>Uwagi: Siła rekomendacji: A – dowody spójne, dobrej jakości, ukierunkowane na pacjenta; B – dowody niespójne lub ograniczonej jakości, ukierunkowane na pacjenta.</p>																				
<p>ACPA 2016 American Chronic Pain Association USA</p> <p>Wytyczne dotyczące postępowania z przewlekłym bólem opracowane na podstawie przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego. Stanowisko ACPA.</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania z przewlekłym bólem:</u> Wytyczne wskazują trzy główne grupy leków przeciwdepresyjnych stosowane w leczeniu przewlekłego bólu: TCA, SNRI i SSRI. Wśród leków z grupy SNRI zastosowanie w leczeniu bólu mają duloksetyna, wenlafaksyna, deswenlafaksyna i levomilnacipran. Duloksetyna została wskazana jako lek zatwierdzony do leczenia PDPN. <u>Wenlafaksyna</u> została wskazana jako lek, który wykazuje efekt terapeutyczny w leczeniu bólu neuropatycznego; ma lepszy profil tolerancji ze względu na dostępność w postaciach o przedłużonym uwalnianiu; u pacjentów leczonych wenlafaksyną należy monitorować ciśnienie krwi z uwagi na fakt, iż wenlafaksyna może spowodować wzrost ciśnienia skurczowego.</p>																			
<p>AHRQ 2016 Agency for Healthcare</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia DPN:</u> W leczeniu DPN wskazano następujące grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki przeciwdrgawkowe: 																			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
<p>Research and Quality USA</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego z maja 2011 r. potwierdzone w listopadzie 2016 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Jeżeli to uzasadnione klinicznie pregabalina powinna być stosowana w leczeniu PDN (Poziom A) - Gabapentyna i kwas walproinowy powinny być rozważone w leczeniu PDN (Poziom B) • Leki przeciwdepresyjne: <ul style="list-style-type: none"> - Amitryptylina, <u>wenlafaksyna</u> i duloksetyna powinny być wzięte pod uwagę w leczeniu PDN (Poziom B) - Wenlafaksyna może być dodatkowo stosowana wraz z gabapentyną dla lepszej odpowiedzi na leczenie • Opioidy <ul style="list-style-type: none"> - Dekstrometorfan, morfina, tramadol i oksykodon (uwalnianie kontrolowane) powinny być rozważone jako terapie w leczeniu PDN (Poziom B) • Inne terapie farmakologiczne <ul style="list-style-type: none"> - Kapsaicyna i diazotan izosorbidu powinny być wzięte pod uwagę w leczeniu PDN • Leczenie niefarmakologiczne <ul style="list-style-type: none"> - Przeszkorna stymulacja nerwów powinna być rozważana jako terapia w leczeniu PDN <p><u>Uwagi:</u> Klasyfikacja rekomendacji: - Poziom A – Ustalona skuteczność, brak skuteczność przy określonych warunkach w badanej populacji, - Poziom B – Prawdopodobna skuteczność, brak skuteczności przy określonych warunkach w badanej populacji</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia bólowej neuropatii cukrzycowej zostały zatwierdzone w maju 2011 roku i potwierdzone w listopadzie 2016 r. Raport został pracowany przez The American Academy of Neurology, The American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine i The American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation.</p>									
<p>ICSI 2016 Institute for Clinical Systems Improvement USA</p> <p>Wytyczne dotyczące postępowania z bólem opracowane na podstawie przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania z bólem</u> i zawierają algorytmy oceny i leczenia bólu. Leczenie bólu ujęto w podziale na leki nie- oraz opioidowe.</p> <p>Leki nieopiodowe:</p> <p>Leki przeciwdepresyjne (TCA, SNRI, SSRI) są zalecane w kilku wskazaniach, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>DPN</u>: duloksetyna, <u>wenlafaksyna</u>, nortryptylina, amitryptylina • Ból neuropatyczny: bupropion, wenlafaksyna, duloksetyna. 									
<p>MPNP 2016 The Multidisciplinary Panel on Neuropathic Pain Hong Kong</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia PDPN opracowane na podstawie przeglądu literatury / konsensus ekspercki (aktualizacja)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące farmakologicznych i niefarmakologicznych strategii leczenia PDPN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pregabalina lub gabapentyna są rekomendowane jako pierwsza linia leczenia, - TCA (amirypetylina, nortryptylina, dezypramina) są rekomendowane jako pierwsza linia leczenia, - SNRI (duloksetyna i <u>wenlafaksyna</u>) zostały wskazane jako terapie, które także mogą być rozważone w I linii leczenia, - W przypadku pacjentów, u których nie nastąpi zmniejszenie bólu rozważa się terapię skojarzoną, - W przypadku ostrego bólu zaleca się rozpocząć terapię niesteroidowymi lekami przeciwbólowymi i kontynuować stosując TCA lub inne terapie uzupełniające leczenie, - Tramadol może być skuteczną alternatywną lub dodatkową terapią w przypadku niektórych pacjentów - TENS i akupunktura mogą być stosowane jako dodatkowe terapie przeciwbólowe, - Programy leczenia bólu i terapie poznawczo-behawioralne mogą być stosowane w połączeniu z metodami farmakologicznymi 									
<p>ISAP 2015 International Association for the Study of Pain USA</p> <p>Wytyczne</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia bólu neuropatycznego:</u></p> <p>Leki lub klasy leków o silnej lub słabej sile rekomendacji (wg skali GRADE) zalecane do stosowania u dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym:</p> <table border="1" data-bbox="331 1899 1465 2020"> <thead> <tr> <th>Lek, grupa leków</th> <th>Dawkowanie / dobę</th> <th>Rekomendacje</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Siła rekomendacji do stosowania (wg GRADE): silna</td> </tr> <tr> <td>Gabapentyna</td> <td>1200-3600 mg, w trzech podzielonych dawkach</td> <td>I linia leczenia</td> </tr> </tbody> </table>	Lek, grupa leków	Dawkowanie / dobę	Rekomendacje	Siła rekomendacji do stosowania (wg GRADE): silna			Gabapentyna	1200-3600 mg, w trzech podzielonych dawkach	I linia leczenia
Lek, grupa leków	Dawkowanie / dobę	Rekomendacje								
Siła rekomendacji do stosowania (wg GRADE): silna										
Gabapentyna	1200-3600 mg, w trzech podzielonych dawkach	I linia leczenia								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
opracowane przez NeuPSIG (Special Interest Group on Neuropathic Pain) na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz metaanalizy i konsensusu eksperckiego.	Gabapentyna o przedłużonym uwalnianiu lub enakarbil	1200-3600 mg, w dwóch podzielonych dawkach	I linia leczenia						
	Pregabalina	300-600 mg, w dwóch podzielonych dawkach	I linia leczenia						
	<u>Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna lub wenlafaksyna*</u>	60-120 mg, raz na dobę (duloksetyna) 150-225 mg, raz na dobę (wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu)	<u>I linia leczenia</u>						
	Antydepresanty trójkliniczne	25-150 mg, raz na dobę, w dwóch podzielonych dawkach	I linia leczenia						
	Siła rekomendacji do stosowania (wg GRADE): słaba								
	Kapsaicyna 8% plaster	Od 1 do 4 plastrów w miejscu bólu przez 30-60 min co 3 miesiące	II linia leczenia (PNP)						
	Lidokaina plastry	Od 1 do 3 plastrów w miejscu bólu raz dziennie do 12 h	II linia leczenia (PNP)						
	Tramadol	200-400 mg, w dwóch (o uwolnionym działaniu) lub trzech podzielonych dawkach	II linia leczenia						
	Toksyna botulinowa typu A	50-200 jednostek w miejscu bólu co 3 miesiące	III linia leczenia, leki specjalistycznego stosowania (PNP)						
	Silne opioidy	Zindywidualizowane dawkowanie	III linia leczenia						
*Duloksetyna jest rekomendowana jako jedna z szerzej przebadanych substancji należących do grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny									
Uwagi:									
Siła rekomendacji wg skali GRADE – podsumowanie:									
	I linia leczenia			II linia leczenia			III linia leczenia		
	<u>Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna lub wenlafaksyna</u>	Antydepresanty trójkliniczne	Pregabalina, gabapentyna, gabapentyna o przedłużonym uwalnianiu lub enakarbil	Tramadol	Kapsaicyna 8% plaster	Lidokaina plastry	Silne opioidy	Toksyna botulinowa typu A	
Poziom dowodów	<u>Wysoki</u>	Średni	Wysoki	Średni	Wysoki	Niski	Średni	Średni	
Równowaga pomiędzy efektami pożądanymi i niepożądanymi									
Niepewność /zmiennosc Wielkość próby	<u>Średnia</u>	Średnia	Średnia	Średnia	Niska	Nieznana	Średnia	Średnia	
Niepewność /zmiennosc Tolerancja i bezpieczeństwo	<u>Średnia</u>	Niska-średnia	Średnia-wysoka	Niska-średnia	Średnia-wysoka	Wysoka	Niska-średnia	Wysoka	
Niepewność /zmiennosc Wartości i preferencji pacjentów	<u>Niska-umiarkowana</u>	Niska-umiarkowana	Niska-umiarkowana	Niska-umiarkowana	Wysoka	Wysoka	Niska-umiarkowana	Wysoka	
Niepewność /zmiennosc Koszt i alokacja zasobów	<u>Niska-umiarkowana</u>	Niska	Niska-umiarkowana	Niska	Średnia-wysoka	Średnia-wysoka	Niska-umiarkowana	Średnia-wysoka	
Siła rekomendacji	<u>Silna</u>	Silna	Silna	Słaba	Słaba	Słaba	Słaba	Słaba	
Typy bólu neuropatycznego	<u>Dowolny</u>	Dowolny	Dowolny	Dowolny	Obwodowy	Obwodowy	Dowolny	Obwodowy	

2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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 wenlafaksyna w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Bólowa polineuropatia cukrzycowa

Niniejszy podrozdział dotyczący bólowej polineuropatii cukrzycowej stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

3.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie aktualizujące od daty ostatniego wyszukiwania z raportu nr AOTMiT-OT-434-26/2015, tj. od 3.03.2015 r., w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase (20.01.2017). Populację ograniczono do pacjentów z bólową polineuropatią cukrzycową. 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.

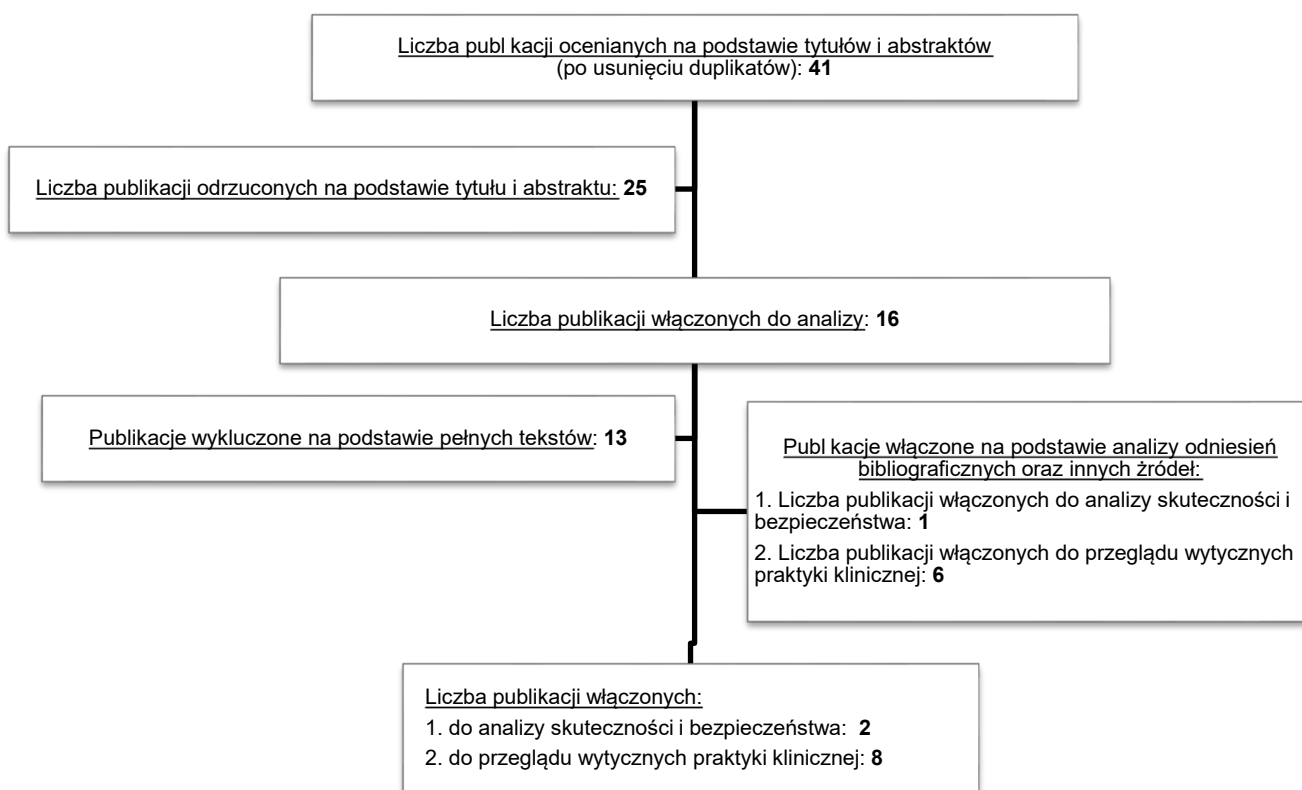
Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, serie przypadków i opisy przypadków. Strategię 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.

Tabela 11. Kryteria włączenia do przeglądu – bolesna polineuropatia cukrzycowa.

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> Pacjenci z bólową polineuropatią cukrzycową	Włączano badania dotyczące leczenia.
<u>Interwencje:</u> wenlafaksyna	Postać: Tabletki, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu Droga podania: doustnie
<u>Komparator:</u> dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, 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, zdarzenia niepożądane, inne.	–

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

Schemat 1. Diagram PRISMA – bólowa polineuropatia cukrzycowa.**3.1.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku bieżącego wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych), badań RCT ani badań obserwacyjnych dotyczących ściśle stosowania substancji czynnej wenlafaksyna w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym: bólowa polineuropatia cukrzycowa.

Odnaleziono natomiast 2 wysokiej jakości opracowanie wtórne (przeglądy systematyczne) dotyczące stosowania substancji czynnej wenlafaksyna w leczeniu bólu neuropatycznego, w tym bólowej polineuropatii cukrzycowej.

Ogółem do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 2 przeglądy systematyczne z jakościową syntezą wyników (Aiyer 2016, Gallagher 2015). Szczegółowe charakterystyki włączonych przeglądów oraz omówienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Badania włączone do najnowszych odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczące stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej były już przedmiotem oceny przeglądów systematycznych, które zostały uwzględnione we wcześniejszym opracowaniu Agencji.

Szczegółowe informacje dotyczące badań włączonych do poszczególnych przeglądów oraz streszczenie przeglądów systematycznych i badań RCT uwzględnionych w uprzednim raporcie Agencji zostały zamieszczone w tabelach poniżej.

Tabela 12. Szczegółowe zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych.

Przeгляд	Aiyer 2016
Cel badania	Ocena skuteczności wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego
Typ badania	Przeгляд systematyczny badań, synteza jakościowa
Selekcja badań	
Kryteria włączenia	<u>Rodzaj badań:</u> - badania kliniczne, w tym RCT, zaślepione lub niezaślepione, badania prospektywne, retrospektywne i

	<p>przekrojowe</p> <ul style="list-style-type: none"> - publikacje w języku angielskim <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby dorosłe, w wieku >18 lat - ból neuropatyczny jako wskazanie do leczenia wenlafaksyną - leczenie jednym lekiem (wenlafaksyna) / monoterapia (wenlafaksyna) - punkty końcowe związane z odczuwaniem bólu mierzone za pomocą numerycznych skali <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wenlafaksyna <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo lub aktywna substancja czynna
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> - opinie ekspertów - opisy przypadków, serie przypadków - badania na zwierzętach - publikacje nieanglojęzyczne - wenlafaksyna stosowana jako leczenie wspomagające - wenlafaksyna stosowana w leczeniu bólu pochodzenia nieneuropatycznego i schorzeniach (niezwiązanych z bólem)
Punkty końcowe	- punkty końcowe związane z odczuwaniem bólu mierzone za pomocą numerycznych skali
Ekstrakcja danych	
Przeszukane bazy danych	MEDLINE (PubMed) Do przeglądu włączono badania opublikowane do 07.2016 r.
Informacje dodatkowe	
Źródła finansowania	Brak informacji na temat źródeł finansowania.
Konflikt interesów	Zadeklarowano brak konfliktu.
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	wenlafaksyna
Wyniki dla całego przeglądu	
Selekcja badań	<p>Odnaleziono 13 badań dotyczących skuteczności wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego, w tym 11 badań RCT (Tasmuth 2002, Sindrup 2003, Forssell 2004, Rowbotham 2004, Yucel 2005, Jia 2006, Kadiroglu 2008, Amr 2010, Durand 2012, Razazian 2014, Richards 2015), 1 badanie prospektywne (Eardley 2010) i 1 badanie retrospektywne (Kus 2016).</p> <p>Dokonano podziału 13 odnalezionych badań z uwzględnieniem zastosowanej przez autorów przeglądu skali poziomu dowodów:</p> <p>Poziom I – metaanaliza lub przegląd systematyczny Poziom II – badania RCT Poziom III – badanie retrospektywne, badanie otwarte, badanie pilotażowe/ wstępne (pilot studies) Poziom IV – opinie, opisy przypadków, eksperymenty kliniczne (clinical experience).</p> <p>W wyniku dokonanego podziału 11 badań zaliczono do II poziomu dowodów (w kolejności chronologicznej Tasmuth 2002, Sindrup 2003, Forssell 2004, Rowbotham 2004, Yucel 2005, Jia 2006, Kadiroglu 2008, Amr 2010, Durand 2012, Razazian 2014, Richards 2015), natomiast 2 badania do III poziomu dowodów (Eardley 2010, Kus 2016).</p>
Charakterystyka badań	<p>Ogółem w niniejszym przeglądzie dokonano oceny skuteczności stosowania wenlafaksyny w leczeniu różnych rodzajów bólu neuropatycznego u 978 dorosłych pacjentów, w tym 426 pacjentów z bólową neuropatią cukrzycową.</p> <p>Badania włączone do przeglądu dotyczyły:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu twarzy nietypowego: Forssell 2004 (n=30); - <u>stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólowej (poli)neuropatii cukrzycowej: Razazian 2014 (n=86), Kadiroglu 2008 (n=30), Jia 2006 (n=66) i Rowbotham 2004 (n=244);</u> - stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólowej polineuropatii: Eardley 2010 (n=43), Sindrup 2003 (n=32); - stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego powiązanego z nowotworem: Kus 2016 (n=84), Durand 2012 (n=20), Amr 2010 (n=150), Tasmuth 2002 (n=15); - stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego: Yucel 2005 (n=55); - stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego związanego z uszkodzeniem rdzenia kręgowego: Richards 2015 (n=123); <p><u>Uwagi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Badania dotyczące oceny skuteczności wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego, w tym bólowej polineuropatii cukrzycowej, włączone do niniejszego przeglądu zostały uwzględnione w 3 wcześniejszych przeglądach systematycznych opisanych w uprzednim raporcie Agencji: w przeglądzie systematycznym Griebeler 2014 oceniającym skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej uwzględniono badania Rowbotham 2004, Jia 2006, Kadiroglu 2008; w przeglądzie systematycznym Snedecor

	<p>2013 oceniającym skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej uwzględniono badania Rowbotham 2004, Kadiroglu 2008; w przeglądzie systematycznym Saarto 2007 oceniającym skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego uwzględniono badania Tasmuth 2002, Sindrup 2003, Forssell 2004, Yucel 2004.</p> <p>- Badanie RCT Razazian 2014 porównujące skuteczność wenlafaksyny, pregabaliny i karbamazepiny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej włączone do niniejszego przeglądu zostało także opisane w uprzednim raporcie Agencji.</p> <p>- Streszczenie głównych wyników i wniosków z wcześniejszych przeglądów systematycznych Griebeler 2014, Snedecor 2013, Saarto 2007 oraz badania RCT Razazian 2014 zostało zamieszczone w poniższych tabelach.</p> <p>- Ponadto 6 badań RCT (Tasmuth 2002, Sindrup 2003, Forssell 2004, Rowbotham 2004, Yucel 2005, Jia 2006) włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego zostało także uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Gallagher 2015 włączonym do bieżącego raportu Agencji.</p>
Wyniki dla wenlafaksyny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej	
Selekcja badań	4 z 13 odnalezionych badań (n=426 pacjentów) dotyczą stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej (Rowbotham 2004, Jia 2006, Kadiroglu 2008, Razazian 2014).
Charakterystyka badań	<p>- Wyniki badań RCT dla wenlafaksyny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej (Rowbotham 2004, Jia 2006, Kadiroglu 2008, Razazian 2014) włączone do niniejszego przeglądu systematycznego zostały uwzględnione w uprzednim raporcie Agencji, mianowicie w przeglądzie systematycznym Snedecor 2013 uwzględniono badania: Rowbotham 2004 i Kadiroglu 2008, do przeglądu Griebeler 2014 włączono badania: Rowbotham 2004, Jia 2006 i Kadiroglu 2008. Badanie RCT Razazian 2014 zostało także opisane we wcześniejszym opracowaniu Agencji.</p> <p>- Streszczenie głównych wyników i wniosków w odniesieniu do stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej z wcześniejszych przeglądów systematycznych Griebeler 2014 i Snedecor 2013 oraz badania RCT Razazian 2014 zostało zamieszczone w poniższych tabelach.</p>
Skuteczność kliniczna substancji czynnej wenlafaksyna	
W niniejszym przeglądzie nie przedstawiono wyników zbiorczych dla wenlafaksyny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej.	
Wyniki dla bezpieczeństwa substancji czynnej wenlafaksyna	
W niniejszym przeglądzie nie przedstawiono wyników zbiorczych dla wenlafaksyny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej.	
Wnioski autorów przeglądu systematycznego dla substancji czynnej wenlafaksyna	
Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy dokonali oceny wenlafaksyny jako bezpiecznej terapii w leczeniu bólu neuropatycznego. Autorzy przeglądu wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań w celu odnalezienia dowodów potwierdzających skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego.	
Przegląd	Gallagher 2015
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych
Typ badania	Przegląd systematyczny badań, synteza jakościowa
Selekcja badań	
Kryteria włączenia	<p><u>Rodzaj badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT, podwójnie zaślepienie, okres trwania leczenia ≥ 2 tygodnie; liczba uczestników w grupie ≥ 10 - publikacje pełnotekstowe, z wyjątkiem podsumowań wyników badań klinicznych dostępnych online, wyników nieopublikowanych badań klinicznych i abstraktów z wystarczającą do analizy liczbą danych <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby dorosłe, w wieku ≥ 18 lat - pacjenci z przynajmniej jednym z poniższych rodzajów bólu: <ul style="list-style-type: none"> • bólowa neuropatia cukrzycowa / bólowa polineuropatia cukrzycowa • nerwoból wywołany półpaścem (PHN) • nerwoból nerwu trójdzielnego • ból fantomowy • ból pooperacyjny lub pourazowy • ból neuropatyczny związany z nowotworem • nerwobóle wywołane chemioterapią / radioterapią • bóle twarzy nietypowe • kompleksowy zespół bólu regionalnego (inaczej zespół Sudecka, zespół algodystroficzny, zespół odruchowej dystrofii współczulnej, zespół ramię-ręka, kaulalgia) • uraz rdzenia kręgowego <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wenlafaksyna <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo lub inna substancja czynna
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> - abstrakty konferencyjne - badania bez randomizacji

	<ul style="list-style-type: none"> - badania eksperymentalnych terapii bólowych - badania obserwacyjne - opisy przypadków, serie przypadków
Punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - redukcja bólu \geq 30% - redukcja bólu \geq 50% - duże lub bardzo duże polepszenie mierzone w skali ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie pacjenta (ang. Patient's Global Impression of Change PGIC) - bardzo duże polepszenie mierzone w skali ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie pacjenta (ang. Patient's Global Impression of Change PGIC) <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dowolny punkt końcowy związany z odczuwaniem bólu wskazujący na zmniejszenie odczuwania bólu, - wycofanie uczestnika związane z brakiem skuteczności, - działanie niepożądane - ciężkie/poważne działanie niepożądane - wycofanie uczestnika związane z działaniami niepożądanymi - określone działania niepożądane, w szczególności senność i zawroty głowy.
Ekstrakcja danych	
Przeszukane bazy danych	<p>Cochrane, PubMed, Embase</p> <p>Do przeglądu włączono badania opublikowane do 14.08.2014 r.</p> <p>Przeszukano także stronę internetową www.clinicaltrials.gov oraz rejestry mRCT (www.controlled-trials.com/mrct) i WHO ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/).</p>
Parametrybrane pod uwagę przy ekstrakcji danych	<p>Informacje na temat rodzaju bólu, liczby leczonych pacjentów, zastosowanego leczenia i dawki leku, zastosowanego komparatora (placebo lub inna substancja czynna), okresu trwania badania, okresu po zakończeniu leczenia, punktów końcowych związanych z bólem i wyników dla tych punktów końcowych, wycofania uczestników z badania oraz o wystąpieniu działań niepożądanych (jakichkolwiek lub o ciężkim nasileniu).</p>
Informacje dodatkowe	
Źródła finansowania	<p><u>Zewnętrzne źródła finansowania:</u></p> <p>Zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p> <p><u>Wewnętrzne źródła finansowania:</u></p> <p>Health Research Board, Irlandia.</p>
Konflikt interesów	Zadeklarowano brak konfliktu.
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	wenlafaksyna
Wyniki dla całego przeglądu	
Selekcja badań	<p>Odnaleziono 6 badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych pacjentów (n=460). Do przeglądu włączono 4 badania przekrojowe (Jia 2006, Forssell 2004, Sindrup 2003, Tasmuth 2002) i 2 badania przeprowadzone w grupach równoległych (Yucel 2005, Rowbotham 2004).</p>
Charakterystyka badań	<p>Niniejszy przegląd systematyczny stanowi aktualizację przeglądu systematycznego Saarto 2007, który został opisany w uprzednim raporcie Agencji.</p> <p>Ogółem w niniejszym przeglądzie dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego u 460 dorosłych pacjentów, w tym 377 pacjentów z bólową neuropatią cukrzycową.</p> <p>Badania włączone do przeglądu dotyczyły:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu twarzy nietypowego: Forssell 2004 (n=30); - <u>stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej: Jia 2006 (n=132) i Rowbotham 2004 (n=245);</u> - stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólowej polineuropatii: Sindrup 2003 (n=40); - leczenia wenlafaksyną bólu neuropatycznego związanego z nowotworem: Tasmuth 2002 (n=15); - stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego: Yucel 2005 (n=60). <p><u>Uwagi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Badania dotyczące oceny skuteczności wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego, w tym bólowej polineuropatii cukrzycowej, włączone do niniejszego przeglądu zostały uwzględnione w 3 wcześniejszych przeglądach systematycznych opisanych w uprzednim raporcie Agencji: w przeglądzie systematycznym Griebeler 2014 oceniającym skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej uwzględniono badania Rowbotham 2004, Jia 2006; w przeglądzie systematycznym Snedecor 2013 oceniającym skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej uwzględniono badania Rowbotham 2004; w przeglądzie systematycznym Saarto 2007 oceniającym skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego uwzględniono badania Tasmuth 2002, Sindrup 2003, Forssell 2004, Yucel 2004. - Streszczenie głównych wyników i wniosków z wcześniejszych przeglądów systematycznych Griebeler 2014, Snedecor 2013, Saarto 2007 zostało zamieszczone w poniższych tabelach.

Wyniki dla wenlafaksyny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej	
Selekcja badań	Ostatecznie do niniejszego przeglądu włączono 2 badania (Rowbotham 2004, Jia 2006) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wenlafaksyny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych pacjentów (n=377).
Charakterystyka badań	- Badania Rowbotham 2004 i Jia 2006, włączone do niniejszego przeglądu, zostały także uwzględnione w przeglądach systematycznych opisanych w uprzednim raporcie Agencji, mianowicie w przeglądzie systematycznym Snedecor 2013 uwzględniono badania: Rowbotham 2004, w przeglądzie Griebler 2014 badania: Rowbotham 2004 i Jia 2006. - Streszczenie głównych wyników i wniosków z wcześniejszych przeglądów systematycznych Griebler 2014 i Snedecor 2013 zostało zamieszczone w poniższych tabelach.
Skuteczność kliniczna substancji czynnej wenlafaksyna	
W niniejszym przeglądzie nie przedstawiono wyników zbiorczych dla wenlafaksyny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej.	
Wyniki dla bezpieczeństwa substancji czynnej wenlafaksyna	
W niniejszym przeglądzie nie przedstawiono wyników zbiorczych dla wenlafaksyny w leczeniu bólowej neuropatii cukrzycowej.	
Wnioski autorów przeglądu systematycznego dla substancji czynnej wenlafaksyna	
Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy wskazali na brak dowodów (pierwszego i drugiego rzędu), mogących spowodować zrewidowanie i zmianę dotychczasowych wytycznych dotyczących stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego. Odnaleziono kilka dowodów trzeciego rzędu wskazujących na efektywność kliniczną stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego. Ponadto autorzy przeglądu zauważają, że badania włączone do przeglądu miały ograniczenia metodologiczne i były obciążone ryzykiem błędów. We wniosku odnoszącym się do bezpieczeństwa stosowania wenlafaksyny autorzy przeglądu wskazują na występowanie działań niepożądanych tj. zmęczenie, senność, nudności i zawroty głowy.	

W poniższej tabeli przedstawiono streszczenie opisów oraz głównych wyników przeglądów systematycznych uwzględnionych w uprzednim raporcie Agencji.

Tabela 13. Zestawienie wyników z przeglądów systematycznych opisanych w uprzednim raporcie Agencji.

Wyniki z przeglądów systematycznych opisanych w uprzednim raporcie Agencji
<p>Griebler 2014</p> <p><u>Włączone badania:</u> 65 badań RCT oceniających 27 interwencji, których łączna populacja wynosiła 12 632 pacjentów. W ocenie skuteczności SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna) uwzględniono 8 badań (6: SNRI vs placebo, 2: SNRI vs leki przeciwdrgawkowe), w tym do oceny wenlafaksyny 4 badania (Jia 2006, Simpson 2001, Rowbotham 2004, Kadiroglu 2008).</p> <p><u>Kluczowe wyniki**:</u> Metaanaliza wyników badań dotyczących stosowania SNRI wykazała i.s. wyższą skuteczność w redukcji bólu w porównaniu do leków przeciwdrgawkowych (SMD* = -0,34, [95% CI: -0,63; -0,05]) oraz do placebo (SMD = -2,1 [95% CI: -3,41; -0,79]).</p> <p>Wyniki metaanalizy dla wenlafaksyny wskazują istotną statystycznie przewagę VEN względem placebo w ocenie kontroli bólu dla 3-miesięcznego okresu obserwacji (SMD = -1,53 [CI, -2,41; -0,65]). Dodatkowo odnotowano i.s. przewagę wenlafaksyny (SMD = -0,99 [CI: -1,96; -0,02]) oraz duloksetyny (SMD = -0,79, [95% CI: -1,38; -0,2]) nad pregabalina.</p> <p>Senność i zawroty głowy były najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie TCA, SNRI oraz leków przeciwdrgawkowych.</p> <p>Najczęściej występujące działania niepożądane w grupie SNRI to: nudności (10%–32%), senność (8%–28%), zawroty głowy (6%–25%), zaparcia (7%–19%), niestrawność (9%–18%)</p>
<p>Snedecor 2013</p> <p><u>Włączone badania:</u> 58 badań RCT oceniających 29 interwencji, których łączna populacja wynosiła 11 883 pacjentów. Do oceny wenlafaksyny włączono 2 badania oceniające skuteczność VEN względem placebo (Rowbotham 2004, Kadiroglu 2008).</p> <p><u>Kluczowe wyniki:</u> Średnie wyniki oceny natężenia bólu na podstawie 11-stopniowej numerycznej skali oceny bólu (NRS) wahały się od -3,29 (95% CI: [4,21, 2,36]) dla walproinianu sodu do 0,61 (95% CI: [-0,47; 1,68]) dla leku Sativex. Średnie wyniki oceny natężenia bólu w skali VAS wahały się od -21,88 (95% CI: [-27,06; -16,68]) dla pregabaliny ≥ 300mg do -3,09 (95% CI: [-3,99; -2,18]) dla topiramatu.</p> <p>Wyniki dla wenlafaksyny vs placebo***:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i.s. przewaga w ocenie średniej redukcji bólu w skali NRS: -2,20 [95% CI: -2,95; -1,45]; - i.s. przewaga w ocenie średniej redukcji bólu w skali VAS: -9,43 [95% CI: -11,7; -7,2]; - redukcja natężenia bólu, o co najmniej 30%: RR=2,3 [95% CI: 2,25; 0,97] (brak i.s.) - znamienna redukcja natężenia bólu, o co najmniej 50%: RR=1,54 [95% CI 2,07, 1,01]. <p>Ryzyko względne przerwania leczenia w grupie wenlafaksyny względem grupy placebo wyniosło 1,45 [95% CI: 0,79; 2,25]. Nie uzyskano istotności statystycznej.</p>
<p>Saarto 2007</p> <p><u>Włączone badania:</u> ogółem do przeglądu włączono 61 badań RCT. Wenlafaksynę w leczeniu bólu neuropatycznego oceniano w 6 badaniach (Reuben 2004; Forssell 2004; Tasmuth 2002; Simpson 2001; Sindrup 2003, Yucel 2004). Do oceny wenlafaksyny włączono 3 badania oceniające skuteczność VEN względem placebo.</p> <p><u>Kluczowe wyniki:</u> Na podstawie wyników 3 badań (Yucel 2004, Sindrup 2003, Reuben 2004) dla wenlafaksyny vs. placebo wykazano i.s. przewagę wenlafaksyny w ocenie redukcji bólu neuropatycznego (RR=2,2 [95%CI: 1,5; 3,1]). Wartość NNT wyniosła 3,1 (95% CI: 2,2; 5,1) i była porównywalna z lekami z grupy TCA. Wartość NNH dla oceny poważnych działań niepożądanych (def. działania prowadzące do wyłączenia z badania) oszacowano na poziomie 16,2 [95% CI: 8; 436]. Dla pozostałych AE dla wenlafaksyny NNH oszacowano na</p>

poziomie 9,6 [95% CI: 3,5; 13].

*standaryzowana średnia różnic

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono streszczenie charakterystyki i wyników badania RCT Razazian 2014, które zostało uwzględnione w uprzednim raporcie Agencji:

Tabela 14. Zestawienie opisu i wyników z badania RCT uwzględnionego w uprzednim raporcie Agencji.

Wyniki badania RCT opisanego w uprzednim raporcie Agencji
<p>Razazian 2014</p> <p><u>Badanie:</u> Ogółem w badaniu uczestniczyło 257 pacjentów losowo włączono do trzech grup, w których stosowano terapię wenlafaksyną (n=86), pregabalina (n=86) oraz karbamazepiną (n=85) przez okres 4 tygodni. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena bólu w skali VAS (średnia).</p> <p><u>Wyniki:</u> Po zastosowaniu ocenianych interwencji, we wszystkich badanych grupach odnotowano i.s. (p=0,0001) redukcję bólu względem wartości początkowych. Nie odnotowano znamiennych różnic w porównaniu wenlafaksyny i karbamazepiny. Wykazano i.s. przewagę pregabaliny w redukcji natężenia bólu (skala VAS) oraz odpowiedzi na leczenie (≥50% redukcja średniej oceny bólu) względem karbamazepiny i wenlafaksyny (p=0,004). Działania niepożądane raportowano u 11 (12,9%) pacjentów w grupie karbamazepiny, u 55 (63,9%) w grupie wenlafaksyny oraz 63 (73,2%) w grupie pregabaliny. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie wenlafaksyny były: zawroty głowy, senność i nudności. Z grup wenlafaksyny, pregabaliny i karbamazepiny badania wykluczono odpowiednio 17, 9 i 7 pacjentów, głównie w wyniku występowania działań niepożądanych.</p>

3.2. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL Venlectine 2012

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest wenlafaksyna, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy zwiększonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich pojawienia się, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Produkt Venlectine nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze i gniew) obserwowano częściej w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne, niż w grupie, otrzymującej placebo. Jeśli mimo to, ze względu na wskazania kliniczne, podjęta zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych.

Ponadto, nie ma długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w odniesieniu do wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i behawioralnego.

Zespół serotoninowy

W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie jak i innymi substancjami działającymi serotoninergicznie, może wystąpić potencjalnie zagrażający życiu stan zwany zespołem serotoninowym, zwłaszcza gdy jednocześnie stosowane są inne leki mogące wpływać na system neuroprzebieżników serotoninergicznych [w tym tryptany, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor), inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRI, Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors), lit, sybutramina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), fentanyl oraz jego odpowiedniki, tramadol, dekstrometorfan, tapentadol, petydyna, metadon i pentazocyna], z produktami leczniczymi zaburzającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO, np. błąkit metylenowy), z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) lub z lekami przeciwpsychotycznymi, lub innymi antagonistami dopaminy.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), objawy chwiejności układu autonomicznego (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy dotyczące przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka). Najbardziej ciężka postać zespołu serotoninowego może przypominać NMS, z objawami hipertermii, sztywności mięśni, niestabilności autonomicznej z możliwą szybką fluktuacją objawów życiowych i zmianami stanu psychicznego.

Jeśli leczenie wenlafaksyną w skojarzeniu z inną substancją, która może wpływać na system neuroprzebieżnictwa serotoninergicznego i (lub) dopaminergicznego, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i po zwiększeniu dawki.

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane.

Jaskra z wąskim kątem przesączania

Podczas stosowania wenlafaksyny może wystąpić rozszerzenie źrenic. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz pacjentów z ryzykiem wystąpienia ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania (jaskra z zamkniętym kątem).

Ciśnienie krwi

U pacjentów leczonych wenlafaksyną często zgłaszano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. U niektórych pacjentów po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki bardzo zwiększonego ciśnienia krwi, wymagającego natychmiastowego leczenia. U pacjentów leczonych wenlafaksyną zaleca się regularne monitorowanie ciśnienia krwi. Przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną należy uzyskać kontrolę istniejącego nadciśnienia. Ciśnienie tętnicze należy kontrolować okresowo, po rozpoczęciu leczenia oraz po zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą ulec pogorszeniu w następstwie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, np. pacjenci z zaburzeniami czynności serca).

Częstość akcji serca

W trakcie leczenia może wystąpić przyspieszenie czynności serca, szczególnie po zastosowaniu dużych dawek. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą się zaostrzyć w następstwie przyspieszenia czynności serca.

Choroby serca i ryzyko arytmii

Nie oceniono stosowania wenlafaksyny u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub niestabilną chorobą wieńcową serca. Dlatego w przypadku tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania wenlafaksyny.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc, częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes, tachykardii komorowej oraz zaburzeń rytmu serca zakończonych zgonem podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QTc lub częstoskurczu typu torsade de pointes. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz wydłużenia odstępu QTc, należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Drgawki

W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Pacjentów tych należy ściśle monitorować. W razie wystąpienia drgawek, leczenie należy przerwać.

Hiponatremia

Podczas leczenia wenlafaksyną może wystąpić hiponatremia i (lub) zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). Przypadki te obserwowano częściej u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub odwodnionych. Ryzyko wystąpienia tych zaburzeń może być zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku, przyjmujących leki moczopędne oraz u pacjentów, u których objętość krwi krążącej jest zmniejszona z innego powodu.

Nieprawidłowe krwawienia

Produkty lecznicze hamujące wychwyt serotoniny mogą powodować zaburzenia czynności płytek krwi. Przypadki krwawienia związanego z przyjmowaniem SSRI i SNRI obejmowały: od siniaków, krwiaków, krwawienia z nosa i wybroczyn po zagrażające życiu krwawienia z przewodu pokarmowego. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę może wystąpić zwiększone ryzyko krwotoku. Podobnie jak inne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u osób z predyspozycjami do krwawień, w tym u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i inhibitory płytek.

Stężenie cholesterolu w surowicy

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, w których leczenie trwało co najmniej 3 miesiące, istotne zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy odnotowano u 5,3% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę i 0,0% pacjentów przyjmujących placebo. Podczas długotrwałego leczenia wenlafaksyną należy rozważyć wykonywanie okresowych pomiarów stężenia cholesterolu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie z produktami zmniejszającymi masę ciała

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i produktów zmniejszających masę ciała (w tym fenterminy). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i produktów zmniejszających masę ciała. Wenlafaksyna nie jest wskazana w leczeniu otyłości ani w monoterapii, ani w terapii skojarzonej z innymi produktami.

Mania/hipomania

U niewielkiego odsetka pacjentów z zaburzeniami nastroju przyjmujących leki przeciwdepresyjne (w tym wenlafaksynę) może wystąpić mania lub hipomania. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi w wywiadzie (w tym również w wywiadzie rodzinnym).

Zachowania agresywne

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, mogą wystąpić zachowania agresywne. Zgłaszane przypadki wystąpiły podczas rozpoczynania leczenia, zmiany dawki oraz przerwania leczenia.

Podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zachowaniami agresywnymi w wywiadzie.

Przerwanie leczenia

Po przerwaniu leczenia występują często objawy odstawienia, zwłaszcza po nagłym przerwaniu terapii. W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z przerywaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki i po zmniejszeniu dawki) obserwowano u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 17% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu trwania leczenia, dawki stosowanej podczas terapii i tempa jej zmniejszania. Do najczęściej obserwowanych objawów odstawienia należały zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie oraz ból głowy. Objawy te mają zwykle charakter łagodny lub umiarkowany, jednak u niektórych pacjentów mogą być mieć ciężki przebieg. Objawy odstawienia zwykle występują w trakcie kilku pierwszych dni po przerwaniu leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zwykle ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednak u niektórych pacjentów mogą trwać dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W związku z tym, w przypadku przerywania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od odpowiedzi pacjenta.

Akatyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie wenlafaksyny związane jest z wystąpieniem akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem oraz potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niemożność spokojnego siedzenia lub stania. Ryzyko wystąpienia tego stanu jest największe podczas kilku pierwszych tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Suchość w jamie ustnej

Suchość w jamie ustnej zgłasza 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może ona zwiększać ryzyko wystąpienia próchnicy. Należy poinformować pacjentów o konieczności dbania o higienę jamy ustnej.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny lub wenlafaksyny może wpływać na kontrolę stężenia glukozy we krwi. Konieczne może być dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę opisywano przypadki fałszywie dodatnich wyników immunologicznych testów przesiewowych na obecność fencyklidyny i amfetaminy w moczu. Jest to spowodowane brakiem swoistości testów przesiewowych. Fałszywie dodatnich wyników można się spodziewać jeszcze przez kilka dni po zakończeniu terapii wenlafaksyną. Testy potwierdzające, takie jak chromatografia gazowa lub spektrometria mas, pozwolą odróżnić wenlafaksynę od fencyklidyny i amfetaminy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 15. Działania niepożądane wywołane stosowaniem wenlafaksyny na podstawie ChPL Venlectine 2016

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia, zaburzenia krwi (w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, pancytopenia)
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne					Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH)
Zaburzenia		Zmniejszenie apetytu			Hiponatremia

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
metabolizmu i odżywiania					
Zaburzenia psychiczne		Stan splątania, depersonalizacja, brak orgazmu, obniżone libido, nerwowość, bezsenność, nietypowe sny	Omamy, uczucie oderwania (lub oddzielenia) od rzeczywistości, pobudzenie, zaburzenia orgazmu (kobiety), apatia, hipomania, bruksizm	Mania	Myśli i zachowania samobójcze*, majaczenie (delirium), agresja**
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy ***	Senność, parestezje, drżenie, hipertonia	Akatyzja/ niepokój psychoruchowy, omdlenia, skurcze miokloniczne mięśni, nieprawidłowa koordynacja, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku	Drgawki	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS), zespół serotoninowy, zaburzenia pozapiramidowe (w tym dystonia i dyskineza), dyskineza późna
Zaburzenia oka		Osłabienie widzenia, w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji			Jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Zaburzenia ucha i błędnika		Szum w uszach			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	Częstoskurcz		Migotanie komór, częstoskurcz komorowy (w tym torsade de pointes)
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń (głównie nagłe zaczerwienienie)	Niedociśnienie ortostatyczne		Niedociśnienie tętnicze, krwawienia (krwawienie z błon śluzowych)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ziewanie	Duszność		Eozynofilia płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, suchość w jamie ustnej	Wymioty biegunka zaparcia	Krwawienie z przewodu pokarmowego		Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne pocenie się (w tym poty nocne)		Obrzęk naczynioruchowy, reakcje nadwrażliwości na światło, siniaki, wysypka, łysienie		Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, świąd, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dyzuria (głównie słaby strumień moczu),	Zatrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
		Częstomocz			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia krwawienia miesięczkowego związane z nasileniem krwawienia lub nieregularnym krwawieniem (np. krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny), zaburzenia ejakulacji, zaburzenia erekcji			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, osłabienie, dreszcze			
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała		Wydłużenie odstępu QT, wydłużony czas krwawienia, zwiększone stężenie prolaktyny we krwi
<p>* W trakcie leczenia wenlafaksyną lub zaraz po przerwaniu leczenia zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych.</p> <p>** W części ChPL dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania.</p> <p>*** Sumarycznie w badaniach klinicznych częstość wystąpienia bólu głowy po wenlafaksynie była podobna jak po placebo.</p>					

Dzieci i młodzież

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

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

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

3.3. Ograniczenia

Włączone przeglądy systematyczne stanowią syntezę jakościową badań, które zostały już uwzględnione w przeglądach systematycznych opisanych w poprzednim opracowaniu Agencji. Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim.

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację Raportu AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną wenlafaksyna¹, określonych zleceniem MZ, dostępnych w w ramach katalogu A1, z wyszczególnieniem wskazań pozarejestryjnych.

Produkty zawierające substancję czynną wenlafaksyna są obecnie wydawane pacjentom za odpłatnością 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 187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne.

Tabela 16. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną wenlafaksyna 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 pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., 5909990047895	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	18,14	19,05	23,73	19,51	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bólowa polineuropatia cukrzycowa	30%	10,07
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), 5909990047901		9,13	9,59	12,47	9,75				5,65
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., 5909990047956		36,29	38,1	45,36	39,01				18,05

¹ [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)

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 60 tabl., 5909991197728		38,12	40,03	47,62	41,8				18,36
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 tabl., 5909991197735		76,25	80,06	91,36	83,59				32,85
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., 5909991265694		11,34	11,91	16,59	16,59		-		4,98
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., 5909991265717		22,68	23,81	31,07	31,07		-		9,32
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), 5909990660636		9,46	9,93	12,81	9,75		bólowa polineuropatia cukrzycowa		5,99
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), 5909990660643		18,92	19,87	24,55	19,51			10,89	
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), 5909990660650		36,94	38,79	46,05	39,01			18,74	
	Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu,		34,99	36,74	44	39,01			16,69	

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	twarde, 150 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), 5909990494019									
	Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), 5909990493913		19,5	20,48	25,16	19,51				11,5
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt., 5909990715299		9,07	9,52	12,39	9,75				5,57
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., 5909990715350		18,37	19,29	23,97	19,51				10,31
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., 5909990715374		36,74	38,58	45,84	39,01				18,53
	Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., 5909990721528		30,24	31,75	39,01	39,01				11,7
	Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt., 5909990721498		7,56	7,94	10,82	9,75				4
	Faxigen XL 75 mg, kaps. o		15,12	15,88	20,56	19,51				6,9

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., 5909990721504									
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt., 5909990691760		9,07	9,52	12,39	9,75				5,57
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., 5909990691883		36,29	38,1	45,36	39,01				18,05
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., 5909990691906		17,71	18,6	23,28	19,51				9,62
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg, 28 szt., 5909990673728		9,5	9,98	12,86	9,75				6,04
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., 5909990673766		19,06	20,01	24,69	19,51				11,03
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., 5909990673803		38,18	40,09	47,35	39,01				20,04
	Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 28 szt., 5909990663507		18,14	19,05	23,73	19,51				10,07

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., 5909990795789		12,96	13,61	18,29	18,29				5,49
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 98 szt., 5909990795796		43,2	45,36	55,42	55,42				16,63
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt., 5909990795802		6,48	6,8	9,68	9,68				2,9
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 98 szt., 5909990795819		22,14	23,25	29,92	29,92				8,98
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., 5909990795826		22,68	23,81	31,07	31,07				9,32
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 98 szt., 5909990795833		78,84	82,78	96,84	96,84				29,05
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990727490		9,75	10,24	13,12	9,75				6,3
	Prefaxine, kaps. o		19,5	20,48	25,16	19,51				11,5

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt. (4 blis. po 7 szt.), 5909990727506									
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt. (4 blis. po 7 szt.), 5909990727520		39,01	40,96	48,22	39,01				20,91
	Symfaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., 5909991091996		12,85	13,49	18,17	18,17				5,45
	Symfaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., 5909991092030		22,14	23,25	30,51	30,51				9,15
	Symfaxin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 kaps., 5909991135096		6,37	6,69	9,57	9,57				2,87
	Velafax, tabl., 37,5 mg, 28 szt., 5909991093815		9,72	10,21	13,09	9,75				6,27
	Velafax, tabl., 37,5 mg, 56 szt., 5909991093822		19,44	20,41	25,09	19,51				11,43
	Velafax, tabl., 75 mg, 28 szt., 5909991093914		19,44	20,41	25,09	19,51				11,43
	Velafax, tabl., 75 mg, 56 szt., 5909991093921		38,88	40,82	48,08	39,01				20,77

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), 5909990626670		19,44	20,41	25,09	19,51				11,43
	Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), 5909990626724		38,88	40,82	48,08	39,01				20,77
	Velaxin ER 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), 5909990056293		37,8	39,69	46,95	39,01				19,64
	Velaxin ER 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), 5909990055982		9,72	10,21	13,09	9,75				6,27
	Velaxin ER 75 mg, , kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), 5909990056279		18,9	19,85	24,53	19,51				10,87
	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., 5909990767601		8,64	9,07	13,75	13,75				4,13
	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym		17,28	18,14	25,4	25,4				7,62

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ (zł)
	uwalniani, twarde, 150 mg, 28 szt., 5909990767625									
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalniani, 37,5 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990040971		8,91	9,36	12,24	9,75				5,42
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalniani, 75 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990040995		17,82	18,71	23,39	19,51				9,73
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalniani, 150 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990424672		35,64	37,42	44,68	39,01				17,37

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono wydatki płatnika publicznego poniesione na leki uwzględnione w zleceniu MZ, zawierające substancję czynną wenlafaksyna, w ramach katalogu A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wnioskowanym wskazaniu pozarejestryjnym w latach 2014–2016. Poniższe dane zostały przekazane z NFZ pismem znak 036.14.2017 (2017.9553.MB) z 21.02.2017 r. W tabeli uwzględniono wskazanie oznaczone kodem ICD 10: G63.2 - Polineuropatia cukrzycowa oraz dodatkowo kody E10-E14 zwykle ze wspólnym czwartym znakiem kodu .4, w tym: E10.4 – Cukrzyca insulinozależna (z powikłaniami neurologicznymi), E11.4 – Cukrzyca insulinozależna (z powikłaniami neurologicznymi), E12.4 – Cukrzyca związana z niedożywieniem (z powikłaniami neurologicznymi), E13.4 – Inne określone postacie cukrzycy (z powikłaniami neurologicznymi), E14.4 – Cukrzyca nie określona (z powikłaniami neurologicznymi).

Łączny koszt refundacji wenlafaksyny we wskazaniach określonych kodami G63.2, E10.4, E11.4, E12.4, E13.4 i E14.4 w 2014 r. wynosił ok. 29,2 tys. zł (336 pacjentów), w 2015 r. ok. 33,5 tys. zł (436 pacjentów), a w 2016 r. ok. 39,0 tys. zł (468 pacjentów). Całkowite koszty refundacji poniesione w latach 2014-2016 przez płatnika publicznego na substancję czynną wenlafaksyna w wymienionych powyżej wskazaniach wynosiły ok. 1,0 mln zł u 1,2 tys. pacjentów.

Tabela 17. Liczba pacjentów stosujących substancję czynną wenlafaksyna oraz koszty jej finansowania w refundacji aptecznej u pacjentów w rozpoznaniach określonych kodami G63.2 oraz E10.4, E11.4, E12.4, E13.4, E14.4 w latach 2014-2016 [NFZ, pismo znak: 036.14.2017 (2017.9553.MB) z 21.02.2017 r.].

Rozpoznanie	Rok					
	2014		2015		2016	
	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14 □ ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)						
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAMI NEUROLOGICZNYMI)						
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAMI NEUROLOGICZNYMI)						
E12.4 - CUKRZYCA ZWIĄZANA Z NIEDOŻYWIENIEM (Z POWIKŁANIAMI NEUROLOGICZNYMI)						
E13.4 - INNE OKREŚLONE POSTACIE CUKRZYCY (Z POWIKŁANIAMI NEUROLOGICZNYMI)						
E14.4 - CUKRZYCA NIE OKREŚLONA (Z POWIKŁANIAMI NEUROLOGICZNYMI)						
Suma końcowa						

Szczegółowe informacje dotyczące wydatków płatnika publicznego poniesionych na leki uwzględnione w zleceniu MZ, zawierające substancję czynną wenlafaksyna, w ramach katalogu A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wnioskowanym wskazaniu pozarejestryjnym w latach 2014–2016

z podziałem na kody EAN w rozpoznaniach określonych kodami G63.2, E10.4, E11.4, E12.4, E13.4 i E14.4 przedstawiono w poniższej tabeli. Poniższe dane zostały przekazane z NFZ pismem znak 036.14.2017 (2017.9553.MB) z 21.02.2017 r.

Tabela 18. Liczba pacjentów stosujących substancję czynną venlafaksyna oraz koszty jej finansowania w refundacji aptecznej z podziałem na kody EAN u pacjentów w rozpoznaniach określonych kodami G63.2 oraz E10.4, E11.4, E12.4, E13.4, E14.4 w latach 2014-2016 [NFZ, pismo znak: 036.14.2017 (2017.9553.MB) z 21.02.2017 r.].

KOD EAN	2014		2015		2016	
	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)
5909990040971	■	■	■	■	■	■
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
E12.4 - CUKRZYCA ZWIĄZANA Z NIEDOŻYWIENIEM (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14 □ ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)	■	■	■	■	■	■
5909990040995	■	■	■	■	■	■
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
E12.4 - CUKRZYCA ZWIĄZANA Z NIEDOŻYWIENIEM (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
E13.4 - INNE OKREŚLONE POSTACIE CUKRZYCY (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14 □ ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)	■	■	■	■	■	■
5909990047895	■	■	■	■	■	■
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
E13.4 - INNE OKREŚLONE POSTACIE CUKRZYCY (Z POWIKŁANIAM	■	■	■	■	■	■

NEUROLOGICZNYMI)						
E14.4 - CUKRZYCA NIE OKREŚLONA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14 ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)						
5909990047901						
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
E13.4 - INNE OKREŚLONE POSTACIE CUKRZYCY (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14 ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)						
5909990047956						
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
E13.4 - INNE OKREŚLONE POSTACIE CUKRZYCY (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14 ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)						
5909990055982						
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
E13.4 - INNE OKREŚLONE POSTACIE CUKRZYCY (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14 ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)						
5909990056279						
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM						

NEUROLOGICZNYMI)						
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
E13.4 - INNE OKREŚLONE POSTACIE CUKRZYCY (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
E14.4 - CUKRZYCA NIE OKREŚLONA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14 □ ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)	■	■	■	■	■	■
5909990056293	■	■	■	■	■	■
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14 □ ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)	■	■	■	■	■	■
5909990424672	■	■	■	■	■	■
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14 □ ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)	■	■	■	■	■	■
5909990493913	■	■	■	■	■	■
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14 □ ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)	■	■	■	■	■	■
5909990494019	■	■	■	■	■	■
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)	■	■	■	■	■	■
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM	■	■	■	■	■	■

NEUROLOGICZNYMI)						
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14□ ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)						
5909990626670						
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14□ ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)						
5909990626724						
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14□ ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)						
5909990660636						
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14□ ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)						
5909990660643						
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14□ ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)						
5909990660650						
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM NEUROLOGICZNYMI)						

E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAM I NEUROLOGICZNYMI)						
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14 ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)						
Suma końcowa						

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 01.04.2016 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: wenlafaksyna, w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym:

- Bólowa polineuropatia cukrzycowa.

Dodatkowe informacje:

We wskazaniu pozarejestacyjnym – bólowa polineuropatia cukrzycowa – substancja czynna wenlafaksyna była oceniana w Agencji w marcu 2015 r.; raport nr AOTMiT-BOR-434-3/2015 pt. „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. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższego opracowania.

Problem zdrowotny

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Polineuropatia cukrzycowa jest jednym z najczęściej występujących późnych powikłań cukrzycy. Zazwyczaj przyjmuje postać polineuropatii czuciowo-ruchowej, będącej przyczyną dolegliwości bólowych zlokalizowanych w dystalnych częściach kończyn. Pacjenci zgłaszają najczęściej: symetryczne dolegliwości bólowe samoistne i napadowe, pieczenie, mrowienie – początkowo w okolicy stóp, następnie obejmujące także dłonie (w postaci „skarpetek i rękawiczek”), nasilające się bądź pojawiające się w nocy i pod wpływem stresu. Zespół objawów uzupełniają: allodynia, hiperalgezia, osłabienie siły mięśniowej oraz osłabienie lub zniesienie czucia wibracji, dotyku, bólu i temperatury. U 25% chorych na cukrzycę stwierdza się objawy podmiotowe. W badaniu neurologicznym neuropatię wykrywa się u 50%, a w badaniu neurofizjologicznym u 90% chorych.

Oceniana technologia medyczna

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Wenlafaksyna	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990047956
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 tabl.	5909991197735
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909991265717
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047901
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990047895
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	60 tabl.	5909991197728
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909991265694

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990660650
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990660636
	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990660643
	Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990494019
	Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990493913
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990715374
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909990715299
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990715350
	Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990721528
	Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909990721498
	Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990721504
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990691883
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909990691760
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990691906
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990673803
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 szt.	5909990673728
	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990673766
	Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt.	5909990663507
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	98 szt.	5909990795833
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990795826
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	98 szt.	5909990795819
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909990795802
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	98 szt.	5909990795796
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990795789
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt)	5909990727520
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt)	5909990727490
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt)	5909990727506
	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909991092030
	Symfaksin ER, kapsu ki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909991135096
	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909991091996
	Velafax, tabl., 37,5 mg	28 szt.	5909991093815
	Velafax, tabl., 37,5 mg	56 szt.	5909991093822
	Velafax, tabl., 75 mg	28 szt.	5909991093914
	Velafax, tabl., 75 mg	56 szt.	5909991093921
	Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990626724
	Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990626670
	Velaxin ER 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990056293
	Velaxin ER 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990055982
	Velaxin ER 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990056279
	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990767625
	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990767601
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt)	5909990424672
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt)	5909990040971
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt)	5909990040995

Podsumowanie technologii alternatywnych

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Na podstawie opisu problemu zdrowotnego, odnalezionych badań oraz rekomendacji klinicznych i opinii ekspertów głównymi komparatorami dla wenlafaksyny w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym są inne leki z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny: duloksetyna.

Do pozostałych technologii alternatywnych, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej należą pregabalina, gabapentyna, karbamazepina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina) oraz opioidy (tramadol) i leki działające miejscowo (kapsaicyna, lidokaina).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Przeprowadzono aktualizację opracowania Agencji nr AOTMiT-OT-434-3/2015. Do analizy włączono 2 wysokiej jakości opracowanie wtórne (przeglądy systematyczne) z jakościową syntezą wyników (Aiyer 2016, Gallagher 2015) dotyczące stosowania substancji czynnej wenlafaksyna w leczeniu bólu neuropatycznego, w tym bólowej polineuropatii cukrzycowej.

Badania włączone do najnowszych odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczące stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej były już przedmiotem oceny przeglądów systematycznych, które zostały uwzględnione we wcześniejszym opracowaniu Agencji.

Ostatecznie, w wyniku przeglądu (Aiyer 2016) autorzy dokonali oceny wenlafaksyny jako bezpiecznej terapii w leczeniu bólu neuropatycznego. Autorzy przeglądu wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań w celu odnalezienia dowodów potwierdzających skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego.

Natomiast w wyniku przeglądu (Gallagher 2015) autorzy wskazali na brak dowodów (pierwszego i drugiego rzędu), mogących spowodować zrewidowanie i zmianę dotychczasowych wytycznych dotyczących stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego. Odnaleziono kilka dowodów trzeciego rzędu wskazujących na efektywność kliniczną stosowania wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego. Ponadto autorzy przeglądu zauważają, że badania włączone do przeglądu miały ograniczenia metodologiczne i były obciążone ryzykiem błędów. We wniosku odnoszącym się do bezpieczeństwa stosowania wenlafaksyny autorzy przeglądu wskazują na występowanie działań niepożądanych tj. zmęczenie, senność, nudności i zawroty głowy.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Do opracowania włączono łącznie 8 najnowszych rekomendacji dotyczących leczenia bólowej neuropatii cukrzycowej, DPN, PDPN, bólu neuropatycznego (AAFP 2017, ACPA 2017, ADA 2017, AHRQ 2016, ICSI 2016, ISAP 2015, MPNP 2016, PTD 2017). Wytyczne ADA 2017, ISAP 2015 powstały na podstawie przeglądu systematycznego badań oraz konsensusu eksperckiego, natomiast pozostałe wytyczne – na podstawie przeglądu badań i konsensusu eksperckiego. Większość odnalezionych wytycznych pozytywnie odnosi się do zastosowania inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI), w tym wenlafaksyny, w leczeniu bólowej polineuropatii cukrzycowej.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Działania niepożądane wywołane stosowaniem wenlafaksyny dla populacji:

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

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Produkty zawierające substancję czynną wenlafaksyna są obecnie wydawane pacjentom za odpłatnością 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 187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne.

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

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr AOTMiT-BOR-434-3/2015.

W poniższej tabeli przedstawiono wydatki płatnika publicznego poniesione na leki uwzględnione w zleceniu MZ, zawierające substancję czynną wenlafaksyna, w ramach katalogu A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wnioskowanym wskazaniu pozarejestacyjnym w latach 2014–2016. Poniższe dane zostały przekazane z NFZ pismem znak 036.14.2017 (2017.9553.MB) z 21.02.2017 r. W tabeli uwzględniono wskazanie oznaczone kodem ICD 10: G63.2 - Polineuropatia cukrzycowa oraz dodatkowo kody E10-E14 zwykle ze wspólnym czwartym znakiem kodu .4, w tym: E10.4 – Cukrzyca insulinozależna (z powikłaniami neurologicznymi), E11.4 – Cukrzyca insulinozależna (z powikłaniami neurologicznymi), E12.4 – Cukrzyca związana z niedożywieniem (z powikłaniami neurologicznymi), E13.4 – Inne określone postacie cukrzycy (z powikłaniami neurologicznymi), E14.4 – Cukrzyca nie określona (z powikłaniami neurologicznymi).

Łączny koszt refundacji wenlafaksyny we wskazaniach określonych kodami G63.2, E10.4, E11.4, E12.4, E13.4 i E14.4 w 2014 r. wynosił ok. 29,2 tys. zł (336 pacjentów), w 2015 r. ok. 33,5 tys. zł (436 pacjentów), a w 2016 r. ok. 39,0 tys. zł (468 pacjentów). Całkowite koszty refundacji poniesione w latach 2014-2016 przez płatnika publicznego na substancję czynną wenlafaksyna w wymienionych powyżej wskazaniach wynosiły ok. 1,0 mln zł u 1,2 tys. pacjentów.

Tabela 19. Liczba pacjentów stosujących substancję czynną wenlafaksyna oraz koszty jej finansowania w refundacji aptecznej u pacjentów w rozpoznaniach określonych kodami G63.2 oraz E10.4, E11.4, E12.4, E13.4, E14.4 w latach 2014-2016 [NFZ, pismo znak: 036.14.2017 (2017.9553.MB) z 21.02.2017 r.].

Rozpoznanie	Rok					
	2014		2015		2016	
	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)
G63.2 - POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA (E10-E14 □ ZWYKLE ZE WSPÓLNYM CZWARTYM ZNAKIEM KODU .4)	127	8 261,04	178	10 606,47	211	16 464,06
E10.4 - CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAMI NEUROLOGICZNYMI)	65	6 781,03	91	8 754,77	92	8 551,36
E11.4 - CUKRZYCA INSULINONIEZALEŻNA (Z POWIKŁANIAMI NEUROLOGICZNYMI)	140	14 049,11	162	13 926,51	162	13 984,16
E12.4 - CUKRZYCA ZWIĄZANA Z NIEDOŻYWIENIEM (Z POWIKŁANIAMI NEUROLOGICZNYMI)	2	73,81				
E13.4 - INNE OKREŚLONE POSTACIE CUKRZYCY (Z POWIKŁANIAMI NEUROLOGICZNYMI)	2	25,15	3	82,97	3	45,22
E14.4 - CUKRZYCA NIE OKREŚLONA (Z POWIKŁANIAMI NEUROLOGICZNYMI)			2	83,8		
Suma końcowa	336	29 190,14	436	33 454,52	468	39 044,80

6. Źródła

- Gallagher 2015** Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD011091.
- Aiyer 2016** Aiyer R, Barkin R. L., and Bhatia A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review. Pain Medicine 2016; 00: 1–14
- Szczekli k 2016** Szczekli k A. Interna Szczeklika 2016. Medycyna Praktyczna 2016
- ChPL Venlectine 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Venlectine 2012
- Czupryniak 2010** Czupryniak L. Neuropatia cukrzycowa. Spojrzenie diabetologa. Wielka Interna. Diabetologia. Pod red. D. Moczulskiego. Medical Tribune Polska 2010; 148-157
- Łabuz-Roszak 2010** Łabuz Roszak B, Pierzchała K. Neuropatia cukrzycowa. Spojrzenie neurologa. Wielka Interna. Diabetologia. Pod red. D. Moczulskiego. Medical Tribune Polska 2010; 158-168
- Wordliczek 2011** J. Wordliczek, R. Zajączkowska, J. Dobrogowski, Farmakologiczne leczenie bólu neuropatycznego, Polski Przegląd Neurologiczny 2011; 7 (1): 39–48
- AAFP 2016** Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ. Treating painful Diabetic peripheral neuropathy: An update. Am Fam Physician. 2016 Aug 1;94(3):227-34.
- ACPA 2017** ACPA Resource Guide To Chronic Pain Management An Integrated Guide to Medical, Interventional, Behavioral, Pharmacologic and Rehabilitation Therapies 2017 Edition American Chronic Pain Association <https://www.dir.ca.gov/DWC/educonf24/Utilization-Review/ACPA-Resource-Guide-2017.pdf>
- ADA 2017** Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1)
- AHRQ 2016** Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Guideline Summary NGC:008504 2011 May 17 (reaffirmed 2016 Nov 22) <https://www.guideline.gov/summaries/summary/33038/evidencebased-guideline-treatment-of-painful-diabetic-neuropathy-report-of-the-american-academy-of-neurology-the-american-association-of-neuromuscular-and-electrodiagnostic-medicine-and-the-american-academy-of-physical-medicine-and-rehabilitation?q=Evidencebased+guideline+treatment+of+painful+diabetic+neuropathy>
- ICSI 2016** Pain: Assessment, Non-Opioid Treatment Approaches and Opioid Management Guideline Summary Revision Date: September 2016 Seventh Edition <https://www.icsi.org/asset/f8rj09/Pain.pdf>
- ISAP 2015** Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015; 162–73
- MPNP 2016** Ip WY. Multidisciplinary management of painful Diabetic peripheral neuropathy: Literature review and updated recommendation. Hong Kong Practitioner 2016; 38: 13-23.
- PTD 2017** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2017. Diabetologia Praktyczna 2017, tom 3, supl. A.

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

7.1.1. Bólowa neuropatia cukrzycowa

PUBMED 20.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
#15	Search (((((((((polyneuropathi* OR amyotrophi* OR amyotroph* OR mononeuropath* OR neuralgi*)) AND diabeti*)) OR "Diabetic Neuropathies"[Mesh]) OR ((neuropathi* AND diabeti*)) AND (((venlafaxin* OR (((((((((venlafaxin OR Wy 45030) OR Wy-45030) OR Wy-45,030) OR sila-venlafaxine) OR dobupal) OR effexor) OR trevilor) OR vandral) OR efexor)) OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh]) Filters: Publication date from 2015/02/01 to 2017/12/31	5
#14	Search (((((((((polyneuropathi* OR amyotrophi* OR amyotroph* OR mononeuropath* OR neuralgi*)) AND diabeti*)) OR "Diabetic Neuropathies"[Mesh]) OR ((neuropathi* AND diabeti*)) AND (((venlafaxin* OR (((((((((venlafaxin OR Wy 45030) OR Wy-45030) OR Wy-45,030) OR sila-venlafaxine) OR dobupal) OR effexor) OR trevilor) OR vandral) OR efexor)) OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh])	60
#13	Search (((((((((polyneuropathi* OR amyotrophi* OR amyotroph* OR mononeuropath* OR neuralgi*)) AND diabeti*)) OR "Diabetic Neuropathies"[Mesh]) OR ((neuropathi* AND diabeti*))	20903
#12	Search (((((((((polyneuropathi* OR amyotrophi* OR amyotroph* OR mononeuropath* OR neuralgi*)) AND diabeti*))	1607
#11	Search (((polyneuropathi* OR amyotrophi* OR amyotroph* OR mononeuropath* OR neuralgi*))	51388
#10	Search "Diabetic Neuropathies"[Mesh]	19251
#8	Search (neuropathi* AND diabeti*	15057
#7	Search neuropathi*	46006
#6	Search diabeti*	236754
#5	Search ((venlafaxin* OR (((((((((venlafaxin OR Wy 45030) OR Wy-45030) OR Wy-45,030) OR sila-venlafaxine) OR dobupal) OR effexor) OR trevilor) OR vandral) OR efexor)) OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh]	3725
#4	Search venlafaxin*	5
#3	Search (((((((((venlafaxin) OR Wy 45030) OR Wy-45030) OR Wy-45,030) OR sila-venlafaxine) OR dobupal) OR effexor) OR trevilor) OR vandral) OR efexor	60
#2	Search "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh]	2230

MEDLINE 20.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp venlafaxine/	18703
2	"venlafaxin*".af.	18932
3	efectin.af.	14
4	efexor.af.	257
5	effexor.af.	1627
6	trevilor.af.	115
7	trewilor.af.	2
8	vaxor.af.	2
9	venla.af.	17471
10	venlax.af.	0
11	viepax.af.	2
12	wy 45030.af.	11
13	wy45030.af.	1
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	18947
15	exp diabetic neuropathy/	19106

ID	Kwerenda	Trafienia
16	diabetes neuropathy.af.	94
17	diabetic neuritis.af.	5
18	diabetic neuropathies.af.	647
19	diabetic polyneuritis.af.	8
20	diabetic polyneuropathy.af.	1444
21	neuropathy, diabetic.af.	151
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	19467
23	14 and 22	485
24	limit 23 to yr="2015 -Current"	42

COCHRANE 20.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Venlafaxine Hydrochloride] explode all trees	459
#2	"venlafaxine" (Word variations have been searched)	1567
#3	#1 or #2	1567
#4	"effexor" (Word variations have been searched)	30
#5	efectin (Word variations have been searched)	0
#6	efexor (Word variations have been searched)	6
#7	trevilor (Word variations have been searched)	1
#8	venla (Word variations have been searched)	1
#9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8	37
#10	#3 or #9	1572
#11	MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees	1296
#12	diabeti* (Word variations have been searched)	22278
#13	neuropathi* (Word variations have been searched)	3051
#14	#12 and #13	1338
#15	#14 or #11	1743
#16	#10 and #15	25
#17	#10 and #15 Publication Year from 2015 to 2017	3

7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 20. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Juster-Switlyk K. Updates in Diabetic peripheral neuropathy. F1000Research 738; 5: 738.	Przegląd autorski badań.
Alabdali M. Choosing drugs for the treatment of Diabetic neuropathy. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2015; 16: 1805-14.	Przegląd autorski badań.
Cohen K. Pharmacological treatment of Diabetic peripheral neuropathy. P and T 2015; 40: 372-88.	Przegląd autorski badań.
Javed S. Treatment of painful Diabetic neuropathy. Therapeutic Advances in Chronic Disease 2015; 6: 15-28.	Przegląd autorski badań.
Aung-Din R. Therapeutic focus - direct effects(TM) Diabetic neuropathy therapy: Treating symptoms & modifying disease. Drug Development and Delivery 2015; 15: no.	Opis serii przypadków.
Yasuda H. Pharmacological interventions for painful Diabetic neuropathy:	Przegląd autorski. Analiza porównawcza.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Comparative analysis using network meta-analysis. Journal of Diabetes Investigation 2015; 6: 620-2.	
Ziegler D. From guideline to patient: A review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful Diabetic neuropathy. Journal of Diabetes and its Complications 2015; 29: 146-56.	Przegląd autorski badań./wytycznych.
Microvascular complications and foot care. Diabetes Care 2016; 39: January.	Odnaleziono nowszą wersję wytycznych ADA.
Beal BR. An Overview of Pharmacologic Management of Chronic Pain. Medical Clinics of North America 2016; 100: 65-79.	Przegląd autorski badań.
Tajti J. Alleviation of pain in painful Diabetic neuropathy. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology 2016; 12: 753-64.	Opinia ekspertów.
Vinik AI. Diabetic sensory and motor neuropathy. New England Journal of Medicine 2016; 374: 1455-64.	Opis przypadku (n=1) pacjentki z cukrzycą typu 2 i polineuropatią czuciową-ruchową.
Xu L. Advances in the treatment of neuropathic pain. Advances in Experimental Medicine and Biology 2016; 904: 01.	Przegląd autorski badań.
Le D. A cost-utility analysis of first-line treatment in neuropathic pain: Pregabalin versus venlafaxine. Value in Health 2016; Conference: A63.	Abstrakt konferencyjny.

7.3. Wykaz wcześniejszych opracowań Agencji

1. AOTMiT-BOR-434-3/2015, pt.: „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. Data ukończenia: marzec 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (KRKA, d.d., AXXON Sp. z o.o., Pfizer Europe MA EEIG, Actavis Group PTC ehf., Generics [UK] Ltd., Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A., Apotex Europe B.V., Orion Corporation, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA, SymPhar Sp. z o.o., Teva Pharmaceuticals Polska Sp z o.o., PROTERAPIA Spółka z o.o., Bluefish Pharmaceuticals AB, PharmaSwiss Česká republika s.r.o.).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: KRKA, d.d., AXXON Sp. z o.o., Pfizer Europe MA EEIG, Actavis Group PTC ehf., Generics [UK] Ltd., Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A., Apotex Europe B.V., Orion Corporation, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA, SymPhar Sp. z o.o., Teva Pharmaceuticals Polska Sp z o.o., PROTERAPIA Spółka z o.o., Bluefish Pharmaceuticals AB, PharmaSwiss Česká republika s.r.o.