

Analiza efektywności klinicznej dla  
produktu leczniczego  
**Formetic® (*Metformini  
hydrochloridum*)**  
w leczeniu zespołu policystycznych  
jajników

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, sierpień 2017



## SPIS TREŚCI

Spis Treści .....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy .....	4
Indeks skrótów .....	6
Streszczenie .....	8
<b>1. Metodyka .....</b>	<b>14</b>
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej .....	14
1.2. Pytanie kliniczne .....	15
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	15
1.4. Metody identyfikacji badań .....	17
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	17
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....	18
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	19
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	20
1.6. Ocena jakości danych .....	20
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	20
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	21
1.7. Analiza ilościowa .....	22
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej .....	22
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	22
1.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń .....	22
1.8. Metaanaliza statystyczna .....	23
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy .....	23
1.8.2. Analiza heterogeniczności .....	23
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu .....	24
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich .....	24
<b>2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....</b>	<b>26</b>
<b>3. Analiza efektywności klinicznej metforminy w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z PCOS ....</b>	<b>27</b>
3.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna .....	28
3.2. Skuteczność kliniczna .....	29
3.3. Bezpieczeństwo .....	42
<b>4. Analiza efektywności praktycznej metforminy względem placebo w populacji pacjentek z PCOS .....</b>	<b>44</b>
<b>5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>45</b>
5.1. Cel .....	45
5.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	45
5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Formetic® .....	45
5.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL .....	49
<b>6. Wnioski .....</b>	<b>50</b>
6.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej .....	50

6.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa .....	53
<b>7.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>55</b>
8.1.	Wyszukiwanie .....	55
8.2.	Wybór komparatora .....	55
8.3.	Wiarygodność zewnętrzna .....	56
8.4.	Wiarygodność wewnętrzna .....	57
8.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami .....	58
<b>9.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>59</b>
9.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....	59
9.2.	Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna .....	62
9.3.	Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	80
9.4.	Diagram wyszukiwania publikacji .....	81
9.5.	Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy .....	82
9.6.	Formularze ekstrakcji danych .....	87
9.6.1.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2) .....</i>	<i>87</i>
9.6.2.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2) .....</i>	<i>88</i>
9.6.3.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2) .....</i>	<i>89</i>
9.6.4.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2) .....</i>	<i>89</i>
9.6.5.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2) .....</i>	<i>90</i>
9.6.1.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2) .....</i>	<i>90</i>
<b>10.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>92</b>
<b>11.</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>96</b>
<b>12.</b>	<b>Spis Wykresów .....</b>	<b>97</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

### Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metodyka analizy</li> <li>• Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>• Selekcja badań do analizy</li> <li>• Ekstrakcja danych</li> <li>• Analiza wyników</li> <li>• Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li> <li>• Dyskusja i ograniczenia</li> <li>• Ocena wiarygodności badań</li> <li>• Opracowanie dokumentu</li> <li>• Kontrola poprawności danych</li> <li>• Dyskusja wyników i wnioski</li> <li>• Poszerzona analiza skuteczności praktycznej</li> <li>• Streszczenie</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekstrakcja danych</li> <li>• Korekta językowa</li> <li>• Opracowanie dokumentu</li> <li>• Kontrola poprawności danych</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>• Selekcja badań do analizy</li> <li>• Analiza wyników</li> <li>• Poszerzona ocena bezpieczeństwa</li> <li>• Poszerzona analiza skuteczności praktycznej</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> <li>• Koncepcja analizy</li> <li>• Koordynator prac</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>

### Lista ekspertów klinicznych udzielających konsultacji w ramach analizy

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
---------------	---------------

Data zakończenia analizy: sierpień 2017 r.

**Dane kontaktowe:**

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

**Raport wykonano na zlecenie firmy: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.**

## INDEKS SKRÓTÓW

AMSTAR	ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CNA	Współczynnik wchłaniania białka/azotu (ang. <i>coefficient of nitrogen absorption</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i> )
FAI	Współczynnik wolnych androgenów (ang. <i>free androgen index</i> )
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IGR	Współczynnik stosunku glukozy do insuliny (ang. <i>Insulin-Glucose Ratio</i> )
IR	Insulinooporność (ang. <i>Insulin-resistance</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PCOS	Zespół policystycznych jajników, ang. <i>polycystic ovary syndrome</i>
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency

PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
SAE	Poważne działania niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
SHBG	Białko wiążące hormony płciowe (ang. <i>sex hormone binding globulin</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Formetic® 500 mg oraz 1000 mg (*Metformini hydrochloridum*) stosowanego w leczeniu zespołu policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*, PCOS). Analiza obejmuje porównanie z najbardziej adekwatnym komparatorem, na który w tym przypadku wybrano brak aktywnego leczenia/placebo. Wybór ten podyktowany został aktualną praktyką kliniczną w tym wskazaniu w Polsce.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Formetic® (*Metformini hydrochloridum*) wskazaniami do stosowania leku są:

- leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii;
- stan przedcukrzycowy: nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG - ang. *Impaired Fasting Glycaemia*) i (lub) nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT - ang. *Impaired Glucose Tolerance*), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii;
- zespół policystycznych jajników.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią kobiety z zespołem policystycznych jajników. Wnioskowane wskazanie jest więc zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Formetic®, choć jest wobec tych wskazań zawężone [18].

Obecnie w Polsce nie istnieją żadne technologie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu: zespół policystycznych jajników (PCOS). Ponadto, jedynym lekiem posiadającym zarejestrowane w Polsce wskazanie w leczeniu PCOS jest metformina pod postacią Produktu Leczniczego Formetic®.

Analizę kliniczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.*

### Tło kliniczne

Zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*, PCOS, ICD-10: E28.2) jest powszechnie występującym, heterogennym zaburzeniem charakteryzującym się hiperandrogenizmem, zaburzeniami owulacji oraz policystycznością jajników. Kliniczne objawy PCOS mogą obejmować zaburzenia miesiączkowania, objawy nadmiaru androgenów (głównie hirsutyzm i trądzik) oraz otyłość.

Zgodnie z obowiązującymi kryteriami rozpoznania PCOS podstawę rozpoznania stanowi występowanie 2 z 3 poniższych kryteriów:

- Brak lub rzadkie owulacje,
- Kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizmu,
- Obecność policystycznych jajników w obrazie USG.

Zespół policystycznych jajników często charakteryzuje się występowaniem insulinooporności i związanej z nią hiperinsulinemii oraz nadwagi. Czynniki te przyczyniają się do zwiększenia ryzyka wystąpienia niebezpiecznych chorób metabolicznych, takich jak nietolerancja glukozy i cukrzyca typu 2 u pacjentek z PCOS. Ponadto związane z chorobą zmiany, zwłaszcza w wyglądzie, zaburzenia miesiączkowania oraz niepłodność przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia oraz pogorszenia stanu psychicznego chorych kobiet.

W związku z powyższym można stwierdzić, że **obecnie brak dostępnych opcji terapeutycznych refundowanych ze środków publicznych nie zaspokaja potrzeb dotyczących jakości życia pacjentek z PCOS, a poprawę w tym zakresie można osiągnąć poprzez zastosowanie terapii metforminą.**



## **Metodyka**

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”). Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (via PubMed), EMBASE i *Cochrane Library* oraz rejestry trwających badań klinicznych *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu* w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*Evidence-based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013.

## **Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych**

W procesie wyszukiwania odnaleziono siedem randomizowanych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (metforminy) z wybranym komparatorem (placebo) we wskazaniu PCOS (*Agarwal 2010, Chou 2003, Eisenhardt 2006, Kelly 2002, Lord 2006, Moghetti 2000, Zahra 2017*). Wszystkie z odnalezionych badań były badaniami z randomizacją (RCT), w których zastosowano podwójne zaślepienie (typ IIA). Badania *Agarwal 2010* oraz *Kelly 2002* były badaniami przeprowadzonymi w układzie grup naprzemiennych (ang. *crossover*), natomiast pozostałe badania (*Chou 2003, Eisenhardt 2006, Lord 2006, Moghetti 2000, Zahra 2017*) przeprowadzono w schemacie grup równoległych (ang. *parallel*).

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniach *Agarwal 2010, Chou 2003, Eisenhardt 2006, Lord 2006* oraz *Zahra 2017* odnoszą się do 3 miesięcy leczenia, natomiast w badaniach *Kelly 2002* oraz *Moghetti 2000* okres leczenia metforminą wyniósł 6 miesięcy. Wszystkie badania były zbliżone pod względem liczebności populacji (od kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentek w każdym ramieniu) i zastosowano w nich dawkę metforminy wynoszącą 1500 mg na dobę (w podzieleniu na 3 dawki po 500 mg), a więc dawkowanie zgodne było z Charakterystyką Produktu Leczniczego Formetic®.

Nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy czterema badaniami: *Chou 2003, Eisenhardt 2006, Lord 2006* oraz *Zahra 2017* a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Przeprowadzono metaanalizę danych dla wybranych punktów końcowych z tych badań.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa w oparciu o identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani badań z zakresu efektywności praktycznej, spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

## **Analiza efektywności klinicznej**

W oparciu o wyniki metaanalizy dwóch badań (*Chou 2003* oraz *Eisenhardt 2006*) dla okresu obserwacji wynoszącego 3 miesiące wykazano istotną przewagę metforminy w regulowaniu cykli miesięczkowych kobiet z PCOS względem placebo. W przypadku leczenia metforminą, ryzyko braku miesiączkowania było istotnie statystycznie niższe niż w przypadku placebo. Dla prawdopodobieństwa wystąpienia regularnych cykli miesięczkowych, terapia metforminą również wykazała przewagę nad placebo w metaanalizie badań *Chou 2003* oraz *Eisenhardt 2006*, choć wynik testu statystycznego wykazał tendencję na granicy istotności (jednak już w badaniu *Eisenhardt 2006* analizowanym samodzielnie, metformina wykazywała istotną przewagę nad placebo pod względem poprawy regulacji miesiączek). Metaanalizie poddano również punkt końcowy

określony jako prawdopodobieństwo wystąpienia rzadkich miesiączek, w tym wypadku nie uzyskano jednakże istotności statystycznej na korzyść metforminy – co mogło wynikać z odmiennego początkowego stanu analizowanych populacji (u niektórych kobiet odzyskanie chociaż częściowej regularności cykli mogło być korzyścią z terapii, u pozostałych natomiast oczekiwano poprawy od rzadkich miesiączek do przywrócenia pełnej regularności cykli, stąd rozbieżności w ocenie tego punktu końcowego).

Ponadto, poprawę regularności występowania cykli miesięczkowych oceniano również w badaniu *Moggetti 2000*. W badaniu tym dla powyższego punktu końcowego uzyskano istotną przewagę metforminy nad placebo w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Poprawę regularności cykli odnotowano również w kolejnym z badań włączonych do analizy głównej – *Kelly 2002*. W badaniu tym odnotowano zmianę średniej liczby cykli menstruacyjnych w okresie 6-miesięcznego leczenia metforminą, jednak tendencja ta została potwierdzona statystycznie w ramach obliczeń autorów publikacji.

Dodatkowo, autorzy badania *Eisenhardt 2006* przeprowadzili subanalizę dla punktu końcowego poprawy regularności cykli miesięczkowych w zależności od statusu insulinooporności pacjentek, w której odnotowali, iż znacząca poprawa w tym zakresie uzyskiwana jest u pacjentek o potwierdzonej insulinooporności towarzyszącej PCOS, poprawy natomiast nie odczuwały pacjentki z normalną wrażliwością na insulinę.

Metaanalizie poddano również takie punkty końcowe jak: średnia zmiana BMI i średnia zmiana poziomu glukozy na czczo (badania *Chou 2003*, *Lord 2006* oraz *Zahra 2017*), średnia zmiana insuliny na czczo, średnia zmiana współczynnika HOMA-IR (*Lord 2006* oraz *Zahra 2017*) oraz średnia zmiana całkowitego testosteronu (*Chou 2003* i *Lord 2006*), jednakże w zakresie tych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznych na korzyść żadnej z analizowanych interwencji, choć to metformina wykazywała większe korzyści terapeutyczne dla pacjentek. Brak potwierdzenia istotności statystycznej w obrębie tych punktów końcowych może wynikać z małej liczebności prób, a co za tym idzie – wysokich zmienności w obrębie poszczególnych grup i dużych wartości odchylenia standardowego, przez co nie uzyskano istotności, pomimo widocznych tendencji.

Pod względem zmian BMI i masy ciała pacjentek, jedynie w badaniu *Agarwal 2010* wykazano istotną przewagę metforminy nad placebo w poprawie tych parametrów. W pozostałych badaniach efektywność metforminy w ocenie tych punktów końcowych nie została potwierdzona, pomimo wykazywanych tendencji po stronie interwencji wnioskowanej. Rozbieżności w obrębie tych wyników sugerują, iż ocena parametrów związanych z masą ciała pacjentek powinna zostać oceniona w ramach długotrwałych badań w większej populacji kobiet z PCOS.

W badaniu *Moggetti 2000* wykazano poprawę parametrów takich jak insulinooporność oraz poziom glukozy i insuliny na czczo w 6-miesięcznym okresie leczenia i obserwacji w grupie pacjentek leczonych metforminą, jednakże istotność statystyczną wykazano tylko w zakresie obliczeń przeprowadzonych przez autorów publikacji dla punktu końcowego zmiany insulinooporności. Obliczenia przeprowadzone w ramach niniejszego raportu nie potwierdziły tych wyników, choć były bliskie istotności na korzyść metforminy, co może wynikać z odmiennych testów statystycznych zastosowanych przez autorów publikacji *Moggetti 2000*. Również na podstawie obliczeń z innych badań oceniających parametry takie jak poziom insuliny i glukozy na czczo czy też zmiany współczynników IGR oraz HOMA-IR (związanych z insulinoopornością) nie potwierdzono statystycznej przewagi metforminy nad placebo (w badaniach *Agarwal 2010*, *Chou 2003*, *Lord 2006*, *Moggetti 2000* oraz *Zahra 2017*).

W ocenie skuteczności terapii metforminą względem placebo w ramach niniejszego raportu HTA brano również pod uwagę surogatowe punkty końcowe dotyczące poziomu androgenów wśród pacjentek leczonych z powodu PCOS, ponieważ jest to jedno z podstawowych kryteriów rozpoznania tej jednostki chorobowej. Podwyższenie parametru SHBG, a co za tym idzie, zakładaną poprawę stanu pacjentek z PCOS, zaobserwowano po 6-miesięcznej terapii metforminą względem stosowania placebo w badaniu *Kelly 2002*. Również współczynnik wolnego testosteronu wykazał znaczne obniżenie pod wpływem stosowania metforminy w tym badaniu, jednak wynik przewagi metforminy nad placebo nie był istotny statystycznie. Ponadto, obliczenia zamieszczone w publikacji *Moggetti 2000* wskazują na istotną statystycznie poprawę pod względem zmiany poziomu wolnego testosteronu po 6-miesięcznej terapii metforminą w porównaniu z placebo. W pozostałych analizowanych badaniach nie odnotowano istotnych zmian świadczących o poprawie poziomu androgenów we krwi u kobiet z PCOS leczonych metforminą.

Dodatkowo, w badaniu *Kelly 2002* oceniano parametry związane z nasileniem hirsutyizmu (czyli jednego z dominujących i najbardziej uciążliwych objawów PCOS, wynikającego z podwyższonego poziomu androgenów u pacjentek, bezpośrednio

wpływającego na jakość życia). Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi przez autorów publikacji do badania, zarówno zmiana wyniku w skali Ferrimana-Gallwey'a, jak i samoocena pacjentek po 6 miesiącach leczenia wskazały na istotną statystycznie przewagę metforminy względem placebo. Obliczenia przedstawione w ramach niniejszego raportu HTA potwierdziły istotną statystycznie przewagę metforminy nad placebo pod względem redukcji nasilenia hirsutyzmu w samoocenie pacjentek.

Ponadto, w badaniu *Zahra 2017* oceniano wpływ leczenia metforminą na rozmiar jajników pacjentek z PCOS. W okresie 3 miesięcy leczenia metformina wpłynęła na znaczące zmniejszenie wielkości jajników w porównaniu ze stosowaniem placebo, przy czym istotność statystyczną wykazano dla rozmiaru prawego jajnika. W przypadku lewego jajnika również odnotowano zmniejszenie rozmiaru, choć nie potwierdzone testem statystycznym.

Tolerancja i profil bezpieczeństwa metforminy na podstawie badań włączonych do raportu została oceniona jako bardzo dobra. W analizowanych próbach klinicznych raportowano bardzo małą liczbę zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia, a dla żadnego punktu końcowego z zakresu profilu bezpieczeństwa metforminy nie wykazano istotnie statystycznie wyższego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych względem placebo. Również w żadnym z analizowanych badań nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE – ang. *serious adverse events*), jak i poważnych (ang. *severe*) zdarzeń niepożądanych. Wyniki badań wskazują zatem, że metformina jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym podczas stosowania zgodnie z zaleconym dawkowaniem, a działanie niepożądane podczas leczenia występują sporadycznie i mają łagodne nasilenie.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej substancji, jaką jest metformina (produkt leczniczy Formetic®) w leczeniu kobiet z PCOS potwierdziła, że preparat ten jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym i bezpiecznym dla pacjentów.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Formetic® (*Metformini hydrochloridum*), najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii metforminą są dolegliwości ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha oraz utrata apetytu (występują bardzo często tj.  $\geq 1/10$ ) oraz zaburzenia smaku (często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ). Pozostałe działania niepożądane związane ze stosowaniem metforminy występują bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Na stronach internetowych takich organizacji jak: FDA, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (metforminy).

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Formetic® stosowany w terapii PCOS jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym i bezpiecznym.

### **Wnioski**

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Formetic® (*Metformini hydrochloridum*) stosowanego w leczeniu PCOS. Analiza obejmuje porównanie z najbardziej adekwatnym komparatorem, na który w tym przypadku wybrano placebo. Wybór ten podyktowany został aktualną praktyką kliniczną w tym wskazaniu w Polsce.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W procesie wyszukiwania odnaleziono siedem badań bezpośrednio porównujących skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (metforminy) z wybranym komparatorem (placebo) w leczeniu PCOS (*Agarwal 2010, Chou 2003, Eisenhardt 2006, Kelly 2002, Lord 2006, Moghetti 2000, Zahra 2017*). Wszystkie z odnalezionych badań były badaniami z randomizacją (RCT), w których zastosowano podwójne zaślepienie (typ IIA). Badania *Agarwal 2010* oraz *Kelly 2002* były badaniami przeprowadzonymi w układzie grup naprzemiennych (ang. *crossover*), natomiast pozostałe badania (*Chou 2003, Eisenhardt 2006, Lord 2006, Moghetti 2000, Zahra 2017*) przeprowadzono w schemacie grup równoległych (ang. *parallel*).

Nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy 4 zidentyfikowanymi badaniami: *Chou 2003, Eisenhardt 2006, Lord 2006* oraz *Zahra 2017* a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej



utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników tych badań i przeprowadzono metaanalizę dla wybranych punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji (metformina) w porównaniu z placebo.

W okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące wykazano istotną przewagę metforminy w regulowaniu cykli miesięczkowych kobiet z PCOS względem placebo. W przypadku leczenia metforminą, ryzyko braku miesiączkowania było istotnie statystycznie niższe niż w przypadku placebo. Dla prawdopodobieństwa wystąpienia regularnych cykli miesięczkowych, terapia metforminą również wykazała przewagę nad placebo w metaanalizie badań *Chou 2003* oraz *Eisenhardt 2006*, choć wynik testu statystycznego wykazał tendencję na granicy istotności (jednak już w badaniu *Eisenhardt 2006* analizowanym samodzielnie, metformina wykazywała istotną przewagę nad placebo pod względem poprawy regulacji miesiączek). Metaanalizie poddano również punkt końcowy określony jako prawdopodobieństwo wystąpienia rzadkich miesiączek, w tym wypadku nie uzyskano jednakże istotności statystycznej na korzyść metforminy – co mogło wynikać z odmiennego początkowego stanu analizowanych populacji (u niektórych kobiet odzyskanie chociaż częściowej regularności cykli mogło być korzyścią z terapii, u pozostałych natomiast oczekiwano poprawy od rzadkich miesiączek do przywrócenia pełnej regularności cykli, stąd rozbieżności w ocenie tego punktu końcowego).

Ponadto, poprawę regularności występowania cykli miesięczkowych oceniano również w badaniu *Moggetti 2000*. W badaniu tym dla powyższego punktu końcowego uzyskano istotną przewagę metforminy nad placebo. Poprawę regularności cykli odnotowano również w kolejnym z badań włączonych do analizy głównej - *Kelly 2002*. W badaniu tym odnotowano zmianę średniej liczby cykli menstruacyjnych podczas leczenia metforminą, jednak tendencja ta została potwierdzona statystycznie w ramach obliczeń autorów publikacji.

Metaanalizie poddano również takie punkty końcowe jak: średnia zmiana BMI i średnia zmiana poziomu glukozy na czczo (badania *Chou 2003*, *Lord 2006* oraz *Zahra 2017*), średnia zmiana insuliny na czczo, średnia zmiana współczynnika HOMA-IR (*Lord 2006* oraz *Zahra 2017*) oraz średnia zmiana całkowitego testosteronu (*Chou 2003* i *Lord 2006*), jednakże w zakresie tych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznych na korzyść żadnej z analizowanych interwencji, choć to metformina wykazywała większe korzyści terapeutyczne dla pacjentek. Brak potwierdzenia istotności statystycznej w obrębie tych punktów końcowych może wynikać z małej liczebności prób, a co za tym idzie – wysokich zmienności w obrębie poszczególnych grup i dużych wartości odchylenia standardowego, przez co nie uzyskano istotności, pomimo widocznych tendencji.

Pod względem oceny zmian BMI i masy ciała pacjentek w pojedynczych badaniach, w badaniu *Agarwal 2010* wykazano istotną przewagę metforminy nad placebo w poprawie tych parametrów. W pozostałych badaniach, pomimo wykazywanych tendencji po stronie interwencji wnioskowanej, efektywność metforminy w ocenie tych punktów końcowych nie została potwierdzona. Rozbieżności w obrębie tych wyników sugerują, iż ocena parametrów związanych z masą ciała pacjentek powinna zostać oceniona w ramach długotrwałych badań w większej populacji kobiet z PCOS.

W badaniu *Moggetti 2000* wykazano poprawę parametrów takich jak insulinowrażliwość oraz poziom glukozy i insuliny na czczo w grupie pacjentek leczonych metforminą, jednakże istotność statystyczną wykazano tylko w zakresie własnych obliczeń przeprowadzonych przez autorów publikacji dla punktu końcowego zmiany insulinowrażliwości. Obliczenia przeprowadzone w ramach niniejszego raportu nie potwierdziły tych wyników, choć były bliskie istotności na korzyść metforminy, co może wynikać z odmiennych testów statystycznych zastosowanych przez autorów publikacji *Moggetti 2000*. Również na podstawie obliczeń z innych badań oceniających parametry takie jak poziom insuliny i glukozy na czczo czy też zmiany współczynników IGR oraz HOMA-IR (związanych z insulinopornością) nie potwierdzono statystycznej przewagi metforminy nad placebo (w badaniach *Agarwal 2010*, *Chou 2003*, *Lord 2006*, *Moggetti 2000* oraz *Zahra 2017*). Wyniki parametrów związanych z gospodarką węglowodanową są niejednoznaczne. Należy jednakże zauważyć i podkreślić, że populacje wyjściowe pacjentek biorących udział w próbach klinicznych włączonych do raportu HTA były zróżnicowane pod względem problemów z parametrami takimi jak nietolerancja glukozy, insulinowrażliwość czy insulinoporność. U części pacjentek zaburzenia równowagi węglowodanowej występowały, u niektórych jednak nie, stąd uśrednione wyniki nie do końca odzwierciedlają stan rzeczywisty, co należy brać pod uwagę w końcowej ocenie analizowanej interwencji. Ponadto, parametry te są surogatowymi punktami końcowymi, a więc cechuje je mniejsza siła dowodowa.

W badaniu *Kelly 2002* oceniano parametry związane z nasileniem hirsutyzmu (czyli jednego z dominujących i najbardziej uciążliwych objawów PCOS, wynikającego z podwyższonego poziomu androgenów u pacjentek, bezpośrednio wpływającego na jakość życia). Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi przez autorów publikacji do badania, zarówno zmiana wyniku w skali F-G (Ferrimana-Gallwey'a), jak i samoocena pacjentek wskazywały na istotną statystycznie przewagę metforminy względem

placebo. Obliczenia przedstawione w ramach niniejszego raportu HTA potwierdziły istotną statystycznie przewagę metforminy nad placebo pod względem redukcji nasilenia hirsutyzmu w samoocenie pacjentek.

W badaniu *Zahra 2017* oceniano wpływ leczenia metforminą na rozmiar jajników pacjentek z PCOS. Metformina wpłynęła na znaczące zmniejszenie wielkości jajników w porównaniu ze stosowaniem placebo, przy czym istotność statystyczną wykazano dla rozmiaru prawego jajnika. W przypadku lewego jajnika również odnotowano zmniejszenie rozmiaru, choć nie potwierdzone testem statystycznym.

Tolerancja i profil bezpieczeństwa metforminy na podstawie badań włączonych do raportu została oceniona jako bardzo dobra. W analizowanych próbach klinicznych raportowano bardzo małą liczbę zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia, a dla żadnego punktu końcowego z zakresu profilu bezpieczeństwa metforminy nie wykazano istotnie statystycznie wyższego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych względem placebo.

**Podsumowując wyniki analizy skuteczności, w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych tj. regulacji cykli miesięczkowych (ocenianych jako prawdopodobieństwo pojawienia się regularnych miesiączek, ryzyko braku wystąpienia miesiączki czy też poprawa regularności cykli miesięczkowych) oraz oceny związanego z jakością życia nasilenia hirsutyzmu metformina wykazywała znaczącą przewagę nad placebo u pacjentek z PCOS. Leczenie metforminą wpływało również na zmniejszenie wielkości jajników, a więc bezpośredni objaw diagnostyczny zespołu policystycznych jajników. Pod względem surogatowych punktów końcowych (o niższej wartości dowodowej), oceniających biochemiczne parametry laboratoryjne związane z gospodarką węglowodanową oraz poziomem androgenów we krwi, uzyskane wyniki nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o skuteczność metforminy.**

Dodatkowo, sugestie wyrażone poprzez poparte długoletnim doświadczeniem opinie ekspertów klinicznych [30, 33] potwierdzają użyteczność metforminy stosowanej w PCOS i rekomendują jej refundację w tym wskazaniu. Równocześnie, warto podkreślić, że metformina w formie Produktu Leczniczego Formetic® jest jedynym lekiem w Polsce posiadającym oficjalnie zarejestrowane wskazanie w leczeniu zespołu policystycznych jajników. Ponadto, jest to interwencja uniwersalna, mogąca przynieść korzyści w całej populacji kobiet dotkniętych PCOS, także tych, które planują ciążę, co jest szczególnie ważne, biorąc pod uwagę fakt, że schorzenie to dotyka kobiet młodych, w wieku prokreacyjnym.

**Podsumowując, wyniki badań i opinie ekspertów klinicznych wskazują, że metformina jest lekiem skutecznym w poprawie istotnych klinicznie punktów końcowych, oraz bardzo dobrze tolerowanym i bezpiecznym podczas stosowania zgodnie z zaleconym dawkowaniem.**

**Można zatem założyć, że pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Formetic® wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentek z analizowanej populacji oraz jakość ich życia, szczególnie ważną w algorytmach postępowania medycznego wymagających długofalowych terapii, przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne grupie kobiet dotkniętych zespołem policystycznych jajników.**

## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [9] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [11]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT analiza powinna zawierać następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [14];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [24].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [12].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Formetic® (*Metformini hydrochloridum*) z brakiem aktywnego leczenia/placebo w leczeniu zespołu policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome, PCOS*).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.

## 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja (wskazanie)</b>	Dorośle (ogółem - w wieku rozrodczym) pacjentki z zespołem policystycznych jajników.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
		Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia lub ciąży.
<b>Interwencja</b>	Metformina w postaci tabletek 500 lub 1000 mg, stosowana doustnie (zgodnie z ChPL zalecana dawka to 1500 mg w podziale na 3 dawki po 500 mg)	Inna substancja czynna, inna forma leku, inny schemat podawania, dawkowanie niezgodne z ChPL (dawkowanie stanowiące 850 mg metforminy lub jej wielokrotność nie było uwzględniane z uwagi na zarejestrowane w PCOS dawki 500 oraz 1000 mg – których nie da się podzielić ani zwiększyć do uzyskania wielokrotności liczby 850)
<b>Komparatory</b>	Placebo	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej: inna substancja czynna, inny schemat podawania, brak grupy kontrolnej).
<b>Wyniki</b>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ zmiany wagi i BMI,</li> <li>➤ nasilenie hirsutyzmu wg. skali Ferrimana i Gallweya,</li> <li>➤ wskaźniki płodności i ciąży,</li> <li>➤ zaburzenia miesiączkowania (brak miesiączki, występowanie regularnych bądź rzadkich miesiączek),</li> <li>➤ zmiany w obrazie USG jajników (zmiany rozmiaru jajników),</li> <li>➤ nasilenie trądziku,</li> <li>➤ ryzyko zachorowania na cukrzycę,</li> <li>➤ zmiany stężenia glukozy we krwi (glukoza na czczo, glikemia poposiłkowa, test obciążenia glukozą, glikemia przygodna, pole powierzchni pod krzywą),</li> <li>➤ zmiany wskaźników insulinooporności: stosunek glukozy do insuliny (współczynnik IGR -ang. <i>Insulin-Glucose Ratio</i>), HOMA-IR (ang. <i>homeostatic model assessment</i>),</li> <li>➤ zmiany parametrów związanych z poziomem androgenów we krwi (stanowiących jedno z kryteriów diagnostycznych PCOS) tj. stężenia wolnego i całkowitego testosteronu we krwi, współczynnika wolnych androgenów (FAI, ang. <i>free androgen index</i>) oraz białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, ang. <i>sex hormone binding globulin</i>);</li> </ul> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy AEs);</li> <li>➤ rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.
<b>Typ badań</b>	Badania z randomizacją	➤ Okres leczenia <3 miesięcy* (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	Badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne, jednoramienne (w przypadku braku badań z randomizacją)	próby kliniczne z okresem leczenia <3 miesięcy); ➤ Badania wtórne, ➤ Badania przedkliniczne, ➤ Liczba pacjentów <10 w ramieniu (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne <10 pacjentów);
Status publikacji	➤ Badania opublikowane; ➤ Publikacja pełnotekstowa; ➤ Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)	➤ Badania nieopublikowane; ➤ Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz.

\* - zgodnie z opinią eksperta klinicznego [30], minimalny okres terapii metforminą z zespołem policystycznych jajników powinien wynosić 3 miesiące;

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej – badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, jednak w istotny sposób przedstawiające punkty końcowe dla bezpośredniego porównania analizowanych interwencji;
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
  - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
  - opublikowane badania RCT – wykluczone z analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [9] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność interwencji w postaci metforminy podawanej drogą doustną.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach.

Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - EMBASE;
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych”.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 28 lipca 2017 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (MD, RS). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (IP).

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono - przeglądy systematyczne. Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.

#### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:

- Medline przez PubMed;
- Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- EMBASE;
- serwisy internetowe:
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
  - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
  - EMA (*European Medicine Agency*);
  - FDA (*Food and Drug Administration*);
  - URPLW MiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*).
- rejestry badań klinicznych:
  - [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
  - [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 28 lipca 2017 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych”.

### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (MD, RS). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (IP). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia opublikowane w języku angielskim lub polskim (wytyczne HTA).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [12].

#### 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okien dialogowych wpisano słowo kluczowe: metformin.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono odpowiednio 101 i 24 rekordy dla wyszukiwania "metformin" AND "polycystic ovary syndrome", jednak tylko 4 z nich spełniały wstępnie predefiniowane kryteria włączenia do analizy oparte o schemat PICOS i zostały scharakteryzowane w Załączniku niniejszego raportu (9.3).

Szczegółowe informacje zamieszczono w załączniku „Wyszukiwanie badań nieopublikowanych”.

## 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

## 1.6. Ocena jakości danych

### 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [14]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.



Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności:  $\geq 5$  punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania),  $< 3$  punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [9]. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Dodatkowo wykorzystano skale Newcastle - Ottawa Scale (NOS) – narzędzie do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych oraz AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [15, 16]. W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1)  $< 5$  punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3)  $\geq 9$  punktów – przegląd o wysokiej jakości [9].

Aktualny formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR zamieszczono w Załączniku 9.5.

### 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);

- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

## 1.7. Analiza ilościowa

### 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [9].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [14, 25, 26, 27]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [14, 25]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [28].

### 1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [14], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [14].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

### 1.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

## 1.8. Metaanaliza statystyczna

### 1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [14]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

### 1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [14] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I<sup>2</sup> [14]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości  $p < 0,1$ . Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

### 1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [14]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [14].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników, jednego lub większej liczby z włączonych badań, błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

### 1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [14]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pól zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił  $\leq 1\%$ , przy względnie małym efekcie interwencji, tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ , to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.



Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem populacji, komparatora i punktów końcowych, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE przez Pubmed, EMBASE oraz Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*).

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych w pełni odpowiadających kryteriom założonym w ramach niniejszego raportu (odnaleziono jeden przegląd systematyczny oceniający skuteczność metforminy względem placebo w populacji kobiet z zespołem policystycznych jajników – Patel 2017 [34], jednakże w przeglądzie tym zastosowano odmienne kryteria dotyczące dawkowania metforminy, zastosowanych interwencji oraz liczebności grup biorących udział w badaniach).

### 3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ METFORMINY W PORÓWNANIU Z PLACEBO W POPULACJI PACJENTEK Z PCOS

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano siedem następujących badań klinicznych porównujących ocenianą interwencję (metforminę) z komparatorem (placebo):

- *Agarwal 2010* [1],
- *Chou 2003* [2],
- *Eisenhardt 2006* [3],
- *Kelly 2002* [4],
- *Lord 2006* [5],
- *Moggetti 2000* [6],
- *Zahra 2017* [7].

Wszystkie z odnalezionych badań były badaniami z randomizacją (RCT), w których zastosowano podwójne zaślepienie (typ IIA). Badania *Agarwal 2010* oraz *Kelly 2002* były badaniami przeprowadzonymi w układzie grup naprzemiennych (ang. *crossover*), natomiast pozostałe badania (*Chou 2003*, *Eisenhardt 2006*, *Lord 2006*, *Moggetti 2000*, *Zahra 2017*) przeprowadzono w schemacie grup równoległych (ang. *parallel*).

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniach *Agarwal 2010*, *Chou 2003*, *Eisenhardt 2006*, *Lord 2006* oraz *Zahra 2017* odnoszą się do 3 miesięcy leczenia, natomiast w badaniach *Kelly 2002* oraz *Moggetti 2000* okres leczenia metforminą wyniósł 6 miesięcy.

Wszystkie badania były zbliżone pod względem liczebności populacji (od kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentek w każdym ramieniu). W identyfikacji dokładnej liczebności grup w badaniu *Moggetti 2000* posłużono się dodatkowo przeglądem systematycznym *Patel 2017* [34], gdyż na podstawie pracy oryginalnej kwestia ta pozostawała niejasna.

Wyniki oceny punktów końcowych we wszystkich z odnalezionych badań przedstawiono dla populacji PP (ang. *per protocol*). Ponadto, ocenę głównego punktu końcowego w próbie klinicznej *Eisenhardt 2006* – regulacji cykli miesięczkowych – przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention to treat* - dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji).

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach stosowano dawkę metforminy wynoszącą 1500 mg na dobę (w podzieleniu na 3 dawki po 500 mg), a więc dawkowanie zgodne było z Charakterystyką Produktu Leczniczego Formetic®.

W tekście publikacji *Eisenhardt 2006*, pomimo, iż badanie przeprowadzono w układzie dwóch grup równoległych, wyniki dla większości punktów końcowych przedstawiono i opisano dla grupy pacjentów leczonych metforminą względem stanu początkowego (*baseline*). Wyników tych nie prezentowano w ramach niniejszego raportu HTA.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration. Przeprowadzona ocena wykazała, iż większość prób klinicznych włączonych do analizy głównej cechowała się niskim lub umiarkowanym ryzykiem błędu (badania o wysokiej lub średniej wiarygodności). Jedynie badanie *Moggetti 2000* zostało ocenione niżej (badanie o niskiej wiarygodności).

Szczegółowe charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej, szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki

interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

### 3.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

W ramach przeprowadzonej metaanalizy dla wybranych punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji (metformina) w porównaniu z komparatorem (placebo), uwzględniono 4 badania kliniczne: *Chou 2003*, *Eisenhardt 2006*, *Lord 2006* oraz *Zahra 2017*.

Badania te zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem, w układzie grup równoległych (*parallel*). Badanie *Chou 2003* było badaniem wieloośrodkowym, natomiast pozostałe dwa badania przeprowadzono w pojedynczych ośrodkach badawczych. W badaniu *Chou 2003* w celu randomowego przydziału pacjentów do grup posłużono się tablicą liczb losowych, w badaniu *Lord 2006* zastosowano randomizację blokową, natomiast w badaniu *Zahra 2017* nie podano szczegółowego opisu losowego przydziału pacjentów do grup. Informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu obserwacji wraz z przyczynami utraty z badania przedstawiono w sposób wyczerpujący we wszystkich wymienionych badaniach.

Badania, których wyniki poddano metaanalizie, tj. *Chou 2003*, *Lord 2006* oraz *Zahra 2017* cechowały się ponadto zbliżonymi charakterystykami populacji pacjentów w postaci kluczowych parametrów klinicznych takich jak wiek pacjentów, zalecane dawkowanie, definicje punktów końcowych oraz okres obserwacji, które stanowiły zarazem ujednolicone kryteria włączenia do metaanalizy. Kryteria te zostały również spełnione w próbie klinicznej *Eisenhardt 2006*, jednakże autorzy publikacji do badania większość wyników przedstawili w postaci mediany wraz zakresem międzykwartylowym, co wykluczyło większość punktów końcowych tego badania z porównania w metaanalizie w ramach niniejszego raportu HTA. Możliwe były przeprowadzenie metaanalizy tylko dla wybranych dychotomicznych punktów końcowych z tej próby klinicznej (dokładnie: pomiędzy tożsamymi punktami dychotomicznymi z badania *Eisenhardt 2006* oraz *Chou 2003*, ponieważ nie zidentyfikowano wspólnych punktów końcowych z innymi badaniami uwzględnionymi w analizie).

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami *Chou 2003*, *Eisenhardt 2006*, *Lord 2006* oraz *Zahra 2017* a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

Badaniami niekwalifikującymi się do uwzględnienia w ramach metaanalizy wyników były następujące próby kliniczne: *Agarwal 2010* – brak metaanalizy z powodu odmiennego układu badania – badanie typu *crossover*, podczas gdy pozostałe próby były badaniami w układzie grup równoległych (*parallel*); drugim badaniem tego typu (tj. *crossover*) uwzględnionym w ramach analizy efektywności klinicznej było badanie *Kelly 2002*, jednakże tutaj przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe z uwagi na rozbieżność okresów leczenia (3 miesiące w badaniu *Agarwal 2010* oraz 6 miesięcy w badaniu *Kelly 2002*). Do metaanalizy nie zakwalifikowano również badania *Moggetti 2000*, w tym wypadku powodem wykluczenia był również dłuższy niż w pozostałych próbach czas leczenia (6 miesięcy w porównaniu z 3 miesiącami dla pozostałych badań). W analizie uwzględniono co prawda badanie *Kelly 2002*, w którym okres leczenia również wyniósł 6 miesięcy, jednakże odmienny był układ badania – *crossover* w zestawieniu z układem *parallel*, zastosowanym w badaniu *Moggetti 2000*.

Podsumowując, zidentyfikowano istotne różnice w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami *Agarwal 2010*, *Kelly 2002* oraz *Moggetti 2000*, a tym samym niemożliwe było przeprowadzenie procesu agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

### 3.2. Skuteczność kliniczna

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku 9.2.

W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności metforminy w porównaniu z placebo w analizowanym wskazaniu.

Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania metformina (MET) vs placebo (PLB) w populacji pacjentek z zespołem policystycznych jajników

Punkt końcowy	Badanie	Inter w.	N	Okres obserw.	Wartość baseline średnia (SD lub SE <sup>†</sup> )	Wartość końcowa, średnia (SD lub SE <sup>†</sup> )	Zmiana względem baseline, średnia (SE)	MD (95% CI)*	Wynik metaanalizy, WMD (95% CI)*	Ocena heterogeniczności	Wartość p**
Masa ciała [kg]	Lord 2006	MET	16		92,4 (16,5)	94,7 (27,1)	2,30 (5,91)	5,20 (-8,90; 19,30)	nd	nd	0,47
		PLB	15	3 m-ce	97,8 (16,2)	94,9 (15,5)	-2,90 (4,10)				
	Agarwal 2010	MET	25		nd	nd	nd	-2,05 (-2,9; -1,2) <sup>^</sup>	nd	nd	<0,001 <sup>^</sup>
		PLB	25		nd	nd	nd				
	Kelly 2002	MET	10		94,3 (9,1) <sup>+</sup>	91,5 (7,6) <sup>+</sup>	-2,80 (8,45)	-2,50	nd	nd	0,84
		PLB	10	6 m-cy	94,3 (9,1) <sup>+</sup>	94,0 (9,8) <sup>+</sup>	-0,30 (9,47)	(-27,4; 22,4)			
Chiu 2003	MET	14		35,6 (4,9)	34,9 (5,0)	-0,70 (1,32)	-0,50				
	PLB	16		37,4 (6,0)	37,2 (6,4)	-0,20 (1,55)	(-4,49; 3,49)				
Lord 2006	MET	16		33,7 (6,7)	34,6 (9,1)	0,90 (2,04)	2,00				
	PLB	15	3 m-ce	36,4 (7,5)	35,3 (6,5)	-1,10 (1,82)	(-3,36; 7,36)				
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Zahra 2017	MET	20		26,7 (6,5)	25,3 (5,7)	-1,40 (1,37)	-1,50			
		PLB	20		29,6 (9,9)	29,7 (9,7)	0,10 (2,19)	(-6,56; 3,56)			
Agarwal 2010	MET	25		nd	nd	nd	-0,75 (-1,06; -0,43)	nd	nd	<0,001 <sup>^</sup>	
	PLB	25		nd	nd	nd					
Moghetti 2000	Moghetti 2000	MET	11	6 m-cy	27,1 (1,5) <sup>+</sup>	26,0 (1,4) <sup>+</sup>	-1,10 (1,45)	-0,40			
		PLB	12		32,6 (1,1) <sup>+</sup>	31,9 (1,1) <sup>+</sup>	-0,70 (1,10)	(-3,97; 3,17)			0,83



Insulino-wrażliwość [μmol/kg x min/μU/ml]	MET	11	0,14 (0,02)*	0,20 (0,02)*	0,06 (0,02)	0,06 (-0,005; 0,125)	nd	nd	0,07
	PLB	12	0,15 (0,02)*	0,15 (0,03)*	0,00 (0,03)				
Glikemia w teście OGTT [mmol/l]	MET	11	6,3 (0,6)*	5,6 (0,5)*	-0,70 (0,56)	-0,70 (-2,04; 0,64)	nd	nd	0,31
	PLB	12	6,1 (0,4)*	6,1 (0,4)*	0,00 (0,40)				
Insulinemia w teście OGTT [μU/ml]	MET	11	109 (28)*	84 (27)*	-25,00 (27,51)	-21,00 (-93,55; 51,55)	nd	nd	0,57
	PLB	12	99 (19)*	95 (28)*	-4,00 (24,76)				
Czhou 2003	MET	14	40,3 (29,2-50,6)**	39,7 (29,7-49,1)**	nd	nd	nd	nd	0,23^
	PLB	16	33,4 (22,0-57,2)**	32,0 (25,0-36,4)**					
Lord 2006	MET	16	21,6 (15,5)	17,3 (8,9)	-4,30 (3,37)	-0,90 (-8,2; 6,4)			
	PLB	15	18,8 (6,0)	15,4 (6,3)	-3,40 (1,59)				
Zahra 2017	MET	20	17,2 (9,2)	14,1 (9,3)	-3,10 (2,07)	-3,10 (-8,2; 1,99)			
	PLB	20	18,6 (7,5)	18,6 (6,4)	0,00 (1,57)				
Agarwal 2010	MET	25	nd	nd	nd	-0,08 (-4,75; 4,58)^	nd	nd	0,97^
	PLB	25	nd	nd	nd				
Moghetti 2000	MET	11	15,2 (4,6)*	10,2 (2,2)*	-5,00 (3,98)	-6,20 (-17,2; 4,8)	nd	nd	0,27
	PLB	12	20,1 (4,0)*	21,3 (3,9)*	1,20 (3,95)				
Chou 2003	MET	14	5,66 (1,21)#	5,02 (0,68)#	-0,64 (0,28)	-0,29 (-0,94; 0,36)			
	PLB	16	5,43 (0,79)#	5,08 (0,61)#	-0,35 (0,18)				
Lord 2006	MET	16	5,06 (0,55)	5,03 (0,53)	-0,03 (0,14)	0,09 (-0,26; 0,44)			
	PLB	15	5,17 (0,42)	5,05 (0,48)	-0,12 (0,12)				
Zahra 2017	MET	20	5,57 (0,53)	5,60 (0,29)	0,03 (0,10)	-0,25 (-0,51; 0,01)			
	PLB	20	5,59 (0,41)	5,87 (0,34)	0,28 (0,08)				

Agarwal 2010	MET	25	nd	nd	nd	-0,13 (-0,46; 0,21) <sup>^</sup>	nd	nd	0,43 <sup>^</sup>
	PLB	25							
Moghetti 2000	MET	11	4,7 (0,1) <sup>+</sup>	4,4 (0,1) <sup>+</sup>	-0,3 (0,1)	-0,20	nd	nd	0,16
	PLB	12	5,0 (0,1) <sup>+</sup>	4,9 (0,1) <sup>+</sup>	-0,1 (0,1)	(-0,48; 0,08)			
Współczynnik IGR na czczo [mIU/mg]	MET	14	41 (27-62) <sup>**</sup>	44 (34-54) <sup>**</sup>	nd	nd	nd	nd	0,16 <sup>^</sup>
	PLB	16	35 (24-56) <sup>**</sup>	33 (28-44) <sup>**</sup>					
Lord 2006	MET	16	4,91 (3,72)	3,86 (1,92)	-1,05 (0,81)	-0,14 (-1,87; 1,59)	Inverse variance fixed effects model	Cochran Q=0,48(df=1) p=0,487	0,22
	PLB	15	4,35 (1,51)	3,44 (1,29)	-0,91 (0,36)			WMD=-0,64(-1,66; 0,38) I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%	
Współczynnik HOMA-IR	MET	20	4,2 (2,3)	3,5 (2,3)	-0,70 (0,51)	-0,90 (-2,17; 0,37)			
	PLB	20	4,6 (1,8)	4,8 (1,7)	0,20 (0,39)				
Agarwal 2010	MET	25	nd	nd	nd	-0,46 (-2,21; 1,30) <sup>^</sup>	nd	nd	0,58 <sup>^</sup>
	PLB	25							
Chou 2003	MET	14	58,0 (20,0)	46,0 (19,4)	-12,00 (5,27)	-7,80 (-25,4; 9,8)	Inverse variance fixed effects model	Cochran Q=2,74(df=1) p=0,098	0,48
	PLB	16	69,1 (31,8)	64,9 (25,0)	-4,20 (7,25)			WMD=3,92(-6,86; 14,70) I <sup>2</sup> (inconsistency)=63,53%	
Lord 2005	MET	16	75 (22)	72 (18)	-3,00 (5,07)	11,00 (-2,7; 24,7)			
	PLB	15	79 (19)	65 (18)	-14,00 (4,78)				
Agarwal 2010	MET	25	nd	nd	nd	-0,81 (-2,48; 0,86) <sup>^</sup>	nd	nd	0,31 <sup>^</sup>
	PLB	25							
Kelly 2002	MET	10	92 (9) <sup>***</sup>	92 (9) <sup>***</sup>	0 (9)	-6,00			
	PLB	10	92 (9) <sup>***</sup>	98 (14) <sup>***</sup>	6 (12,29)	(-35,85; 23,85)			0,69
Współczynnik Testosteron całkowity [ng/dl]	MET	11	11,6 (1,8) <sup>+</sup>	8,7 (1,5) <sup>+</sup>	-2,90 (1,67)	-2,60	nd	nd	0,26
	PLB	12	10,7 (1,4) <sup>+</sup>	10,4 (1,7) <sup>+</sup>	-0,30 (1,57)	(-7,1; 1,9)			
Współczynnik Testosteron wolny [pmol/l]	MET	25	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0,22 <sup>^</sup>
	PLB	25							

	Agarwal 2010	PLB 25	nd	nd	-1,26 (-3,34; 0,82)^		
FAI (Free Androgen Index)	Kelly 2002	MET 10	15,5 (1,4) <sup>+</sup>	10,6 (1,7) <sup>+</sup>	-4,9 (1,57)	-4,1	nd
		PLB 10	15,5 (1,4) <sup>+</sup>	14,7 (2,1) <sup>+</sup>	-0,8 (1,85)	(-8,86; 0,66)	nd
	Lord 2006	MET 16	11,07 (5,26)	10,36 (4,75)	-0,71 (1,26)	0,91	nd
		PLB 15	9,56 (3,21)	7,94 (2,73)	-1,62 (0,77)	(-1,98; 3,8)	nd
Agarwal 2010	MET 25	nd	nd	nd	-3,31 (-17,25; 10,63)^	nd	
	PLB 25	3 m-ce	nd	nd	nd	nd	
Chou 2003	MET 14		26,1 (17,3- 36,7)**	23,4 (16,4- 30,8)**	nd	nd	nd
			27,8 (20,0- 40,6)**	21,5 (16,3- 27,2)**	nd	nd	0,92^
	Kelly 2002	MET 10	20,5 (1,2) <sup>+</sup>	37 (5,8) <sup>+</sup>	16,50 (5,30)	13,20 (2,43; 24,0)	nd
		PLB 10	20,5 (1,2) <sup>+</sup>	23,8 (1,6) <sup>+</sup>	3,30 (1,44)		nd
Lord 2006	MET 16	36,74 (44,3)	27,41 (9,98)	-9,33 (10,06)	-9,02 (-29,2; 11,21)	nd	
	PLB 15	30,58 (8,41)	30,27 (9,35)	-0,31 (2,30)		0,38	
Mogfrett 2000	MET 11	35,6 (8,2) <sup>+</sup>	44,6 (10,6) <sup>+</sup>	9,00 (9,63)	8,10 (-13,8; 30,0)	nd	
	PLB 12	33,5 (5,7) <sup>+</sup>	34,4 (5,7) <sup>+</sup>	0,90 (5,70)		0,47	
Kelly 2002	MET 10	17,7 (1,4) <sup>+</sup>	15,8 (1,4) <sup>+</sup>	-1,9 (1,4)	-1,70	nd	
	PLB 10	17,7 (1,4) <sup>+</sup>	17,5 (1,2) <sup>+</sup>	-0,20 (1,31)	(-5,46; 2,06)	0,375	
Hirsutyzm (samocena pacjentek)	MET 10	3	2,4 (0,1) <sup>+</sup>	-0,60 (0,10)	-0,90	nd	
	PLB 10	3	3,3 (0,3) <sup>+</sup>	0,30 (0,30)	(-1,52; -0,28)	<0,01	
Częstotliwość cykli (cykle/miesiąc)	Kelly 2002	MET 10	0,30 (0,08) <sup>+</sup>	0,53 (0,12) <sup>+</sup>	0,23 (0,11)	0,18	nd
		PLB 10	0,30 (0,08) <sup>+</sup>	0,35 (0,08) <sup>+</sup>	0,05 (0,08)	(-0,08; 0,44)	0,17
	Zehra 2017	MET 20	9,8 (3,8)	8,6 (2,1)	-1,20 (0,74)	-1,30	nd
							0,16



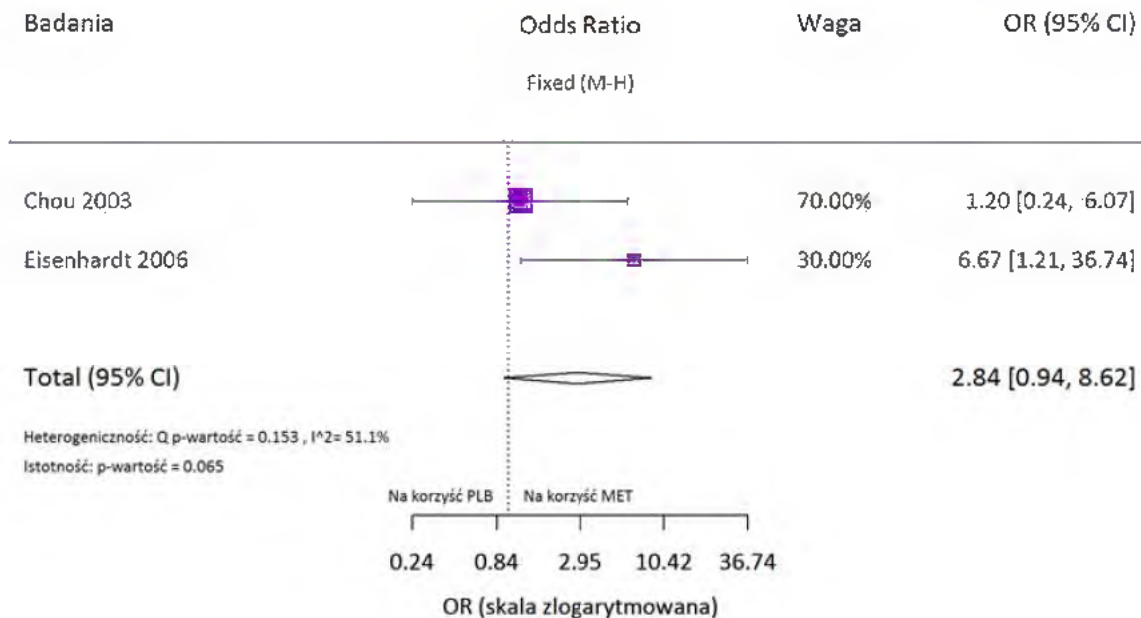
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	Wynik metaanalizy, OR [95% CI]* i ocena heterogeniczności	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Rozmiar lewego jajnika [mm]	PLB 20		10,5 (2,5)	10,6 (2,6)	0,10 (0,57)	(-3,13; 0,53)			
Rozmiar prawego jajnika [mm]	MET 20		10,6 (2,9)	9,1 (1,5)	-1,50 (0,56)	-1,80		nd	0,03
	PLB 20		10,8 (2,9)	11,1 (2,4)	0,30 (0,60)	(-3,41; -0,19)			
Częstotliwość cykli (cykle/miesiąc)	MET 10	6 m-cy	0,30 (0,08)*	0,53 (0,12)+	0,23 (0,11)	0,18		nd	0,17
	PLB 10		0,30 (0,08)*	0,35 (0,08)*	0,05 (0,08)	(-0,08; 0,44)			
<p><b>Prawdopodobieństwo występowania regularnych miesiączek</b></p> <p>Mantel-Haenszel fixed effects model</p> <p>OR=2,84 (0,94; 8,62)</p> <p>Cochran Q=2,05(df=1) p=0,153</p> <p>I<sup>2</sup>(inconsistency)=51,13%</p>									
	Chou 2003	MET		14	4 (28,6)	1,20			
	PLB			16	4 (25,0)	(0,24; 6,07)			
	Eisenhardt 2006	MET		20	8 (40)	6,67		nd	0,06
	PLB			22	2 (9)	(1,21; 36,74)			
<p><b>Prawdopodobieństwo występowania rzadkich miesiączek</b></p> <p>Mantel-Haenszel fixed effects model</p> <p>OR=1,49 (0,57; 3,91)</p> <p>Cochran Q=4,67(df=1) p=0,031</p> <p>I<sup>2</sup>(inconsistency)=78,59%</p>									
	Chou 2003	MET		14	6 (42,8)	11,25			
	PLB			16	1 (6,25)	(1,15; 110,47)			
	Eisenhardt 2006	MET	3 m-ce	20	8 (40)	0,67		nd	0,41
	PLB			22	11 (50)	(0,20; 2,27)			
<p><b>Ryzyko braku miesiączek</b></p> <p>Mantel-Haenszel fixed effects model</p> <p>OR=0,27 (0,10; 0,76)</p> <p>Cochran Q=0,41(df=1) p=0,521</p> <p>I<sup>2</sup>(inconsistency)=0,00%</p>									
	Chou 2003	MET		14	4 (28,6)	0,18			
	PLB			16	11 (68,7)	(0,04; 0,87)			
	Eisenhardt 2006	MET		20	4 (20)	0,36		nd	0,013
	PLB			22	9 (41)	(0,09; 1,44)			
<p><b>Poprawa regularności cykli miesiączkowych</b></p>									
	Moggetti 2000	MET	6 m-cy	11	5 (45)	20,30		nd	0,049
	PLB			12	0 (0)	(1,02; 405,21)			
<p><b>Prawdopodobieństwo wystąpienia owulacji</b></p>									
	Lord 2016	MET	3 m-ce	19	9 (47,4)	0,90		nd	0,87
	PLB			18	9 (50)	(0,25; 3,27)			

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	Wynik metaanalizy, OR [95% CI]* i ocena heterogeniczności	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Prawdopodobieństwo ciąży		MET		19	3 (15,8)	1,50			
		PLB		18	2 (11,1)	(0,22; 10,22)	nd	-	0,68
Liczba pacjentek wykazujących co najmniej 1 owulację w ciągu 3 m-cy terapii	Eisenhardt	MET		22	15 (67)	2,79			
		PLB	3 m-ce	23	10 (45)	(0,82; 9,42)	nd	-	0,10
Ryzyko utraty z okresu obserwacji	2006	MET		22	1 (4,5)	0,32			
		PLB		23	3 (13,0)	(0,03; 3,31)	nd	-	0,34
Subanaliza w zależności od statusu insulinooporności pacjentek (na podstawie badania Eisenhardt 2006)									
Poprawa regulacji cyklu miesiączkowego wśród pacjentek z IR	Eisenhardt	MET		15	12 (80)	18,67			
		PLB		17	3 (18)	(3,16; 110,29)	nd	2 (2; 4)	0,001
Poprawa regulacji cyklu miesiączkowego wśród pacjentek bez IR	2006	MET		7	3 (42,9)	1,50			
		PLB	3 m-ce	6	2 (33,3)	(0,16; 14,42)	nd	-	0,72

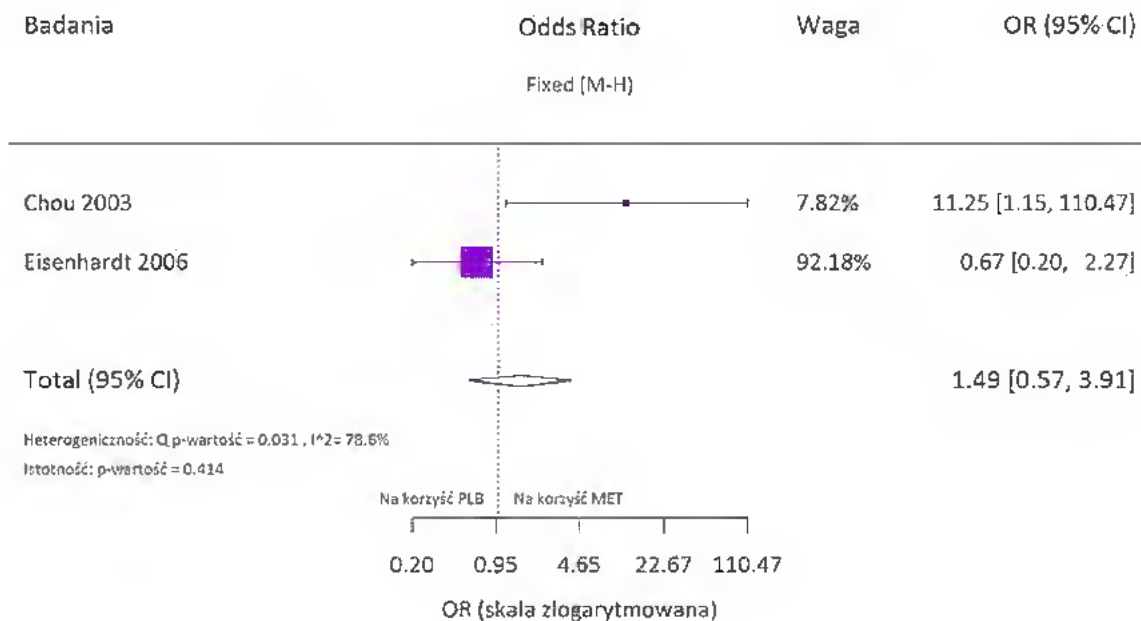
\* - oszacowano na podstawie dostępnych danych; \*\* - mediana i zakres międzykwartylowy; ^ - wartość na podstawie publikacji źródłowej; + - wartość SE; # - wyniki w publikacji źródłowej zaprezentowano w jednostce mg/dl; w celu ujednolicenia jednostek stężenia glukozy we krwi zastosowano przelicznik 1 mmol/L = 18 mg/dl; ## - wyniki dla cholesterolu przekonwertowano do wartości mg/dl do wartości mmol/l stosując konwerter jednostek online (<http://www.onlineconversion.com/cholesterol.htm>) natomiast dla testosteronu przekonwertowano z jednostek mmol/l do jednostek ng/dl stosując konwerter online (<https://www.nebido.com/en/hcp/research/testosterone-tools/conversion-tool.php>); & - jednostki stężenia insuliny we krwi: µU/ml oraz mIU/l to jednostki równoważne).

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz przedstawiono poniżej w formie graficznej.

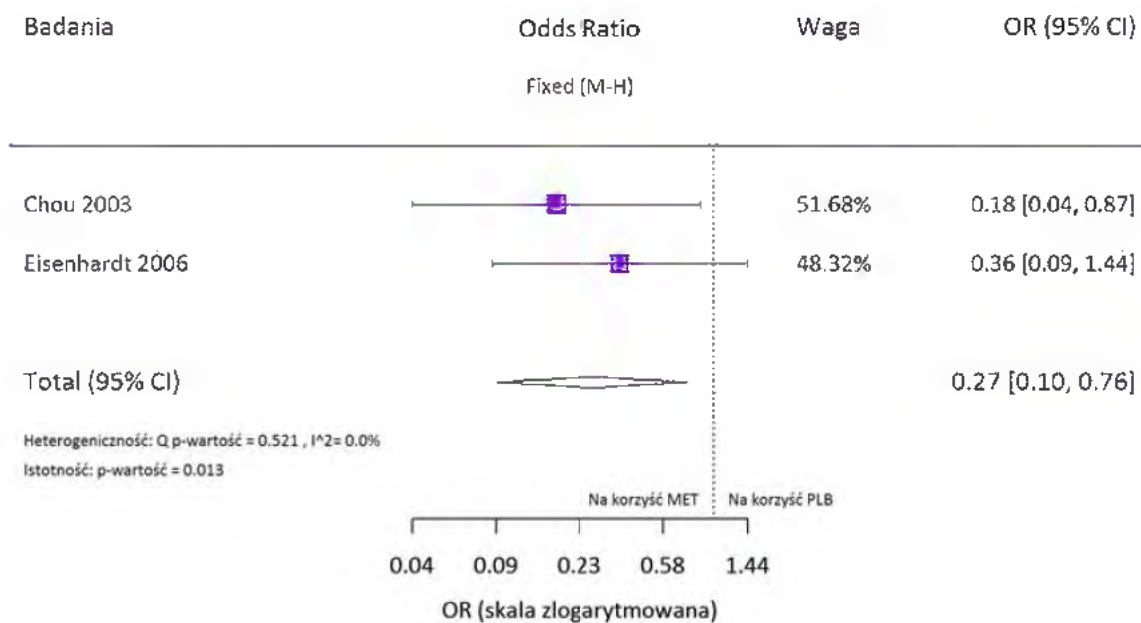
Wykres 1. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia regularnych miesiączek (MET vs PLB)



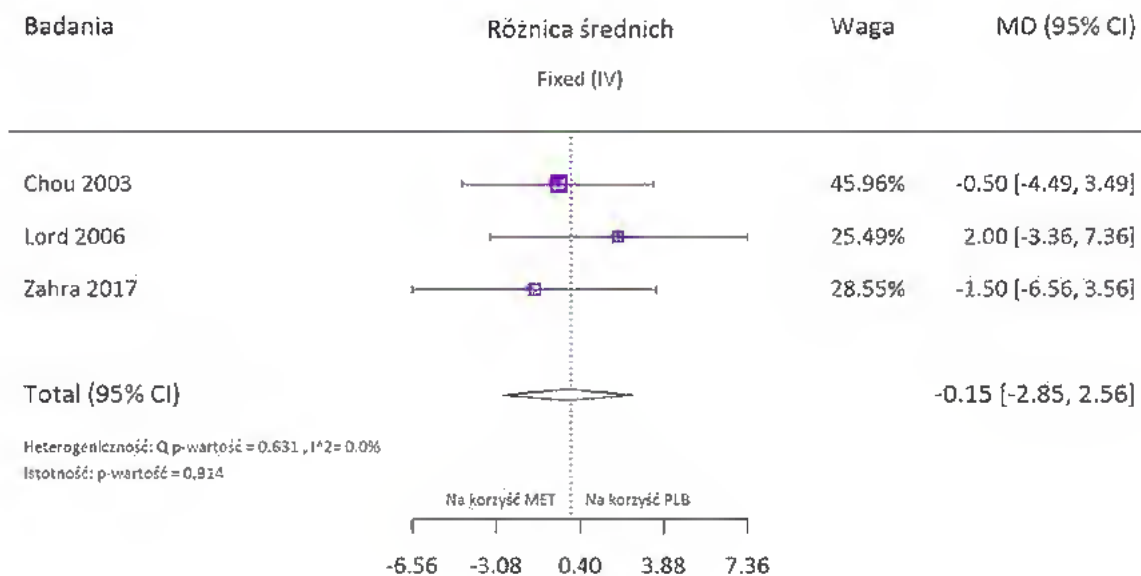
Wykres 2. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia rzadkich miesiączek (MET vs PLB)



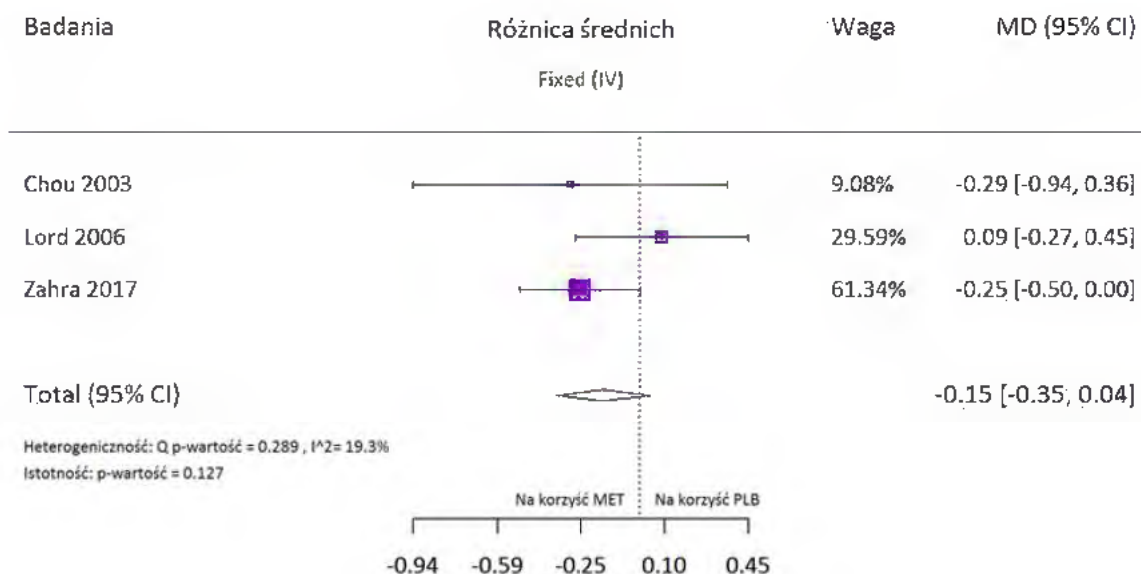
Wykres 3. Metaanaliza ryzyka wystąpienia braku miesiączek (MET vs PLB)



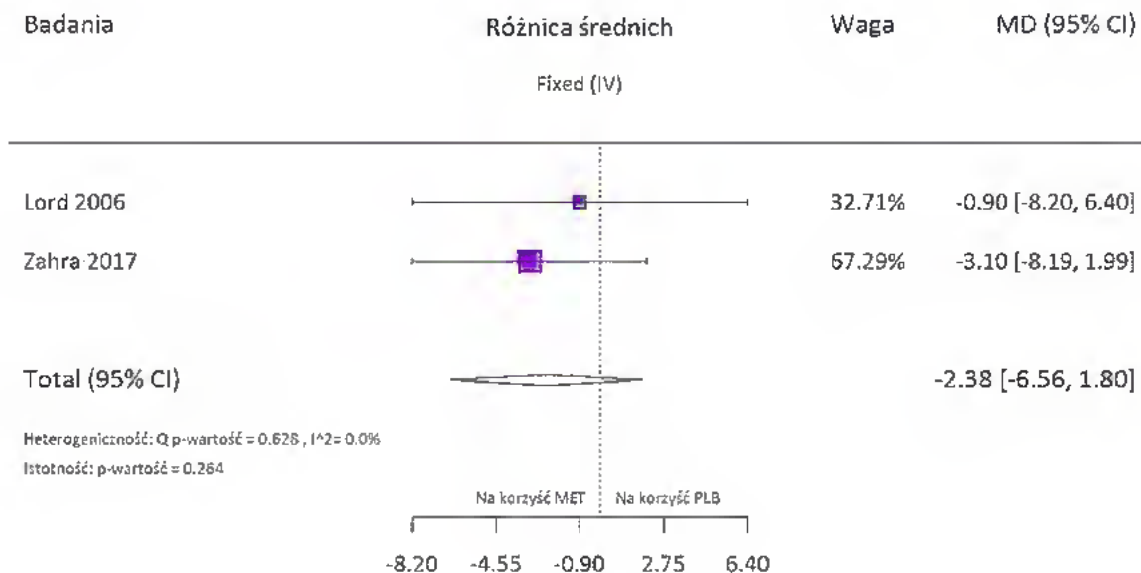
Wykres 4. Metaanaliza średniej zmiany BMI (MET vs PLB)



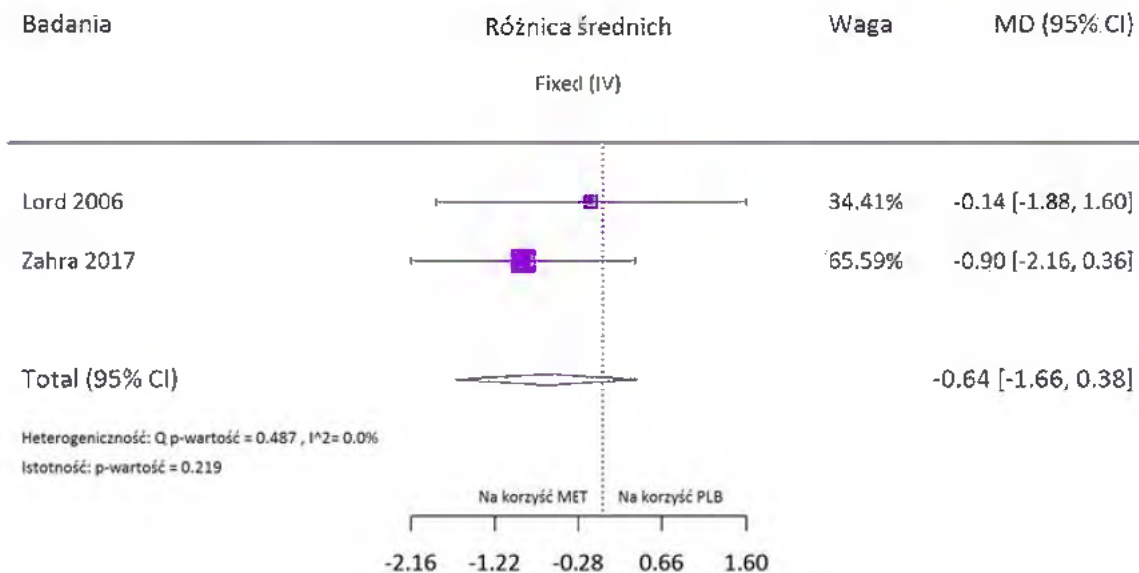
Wykres 5. Metaanaliza średniej zmiany glukozy na czczo (MET vs PLB)



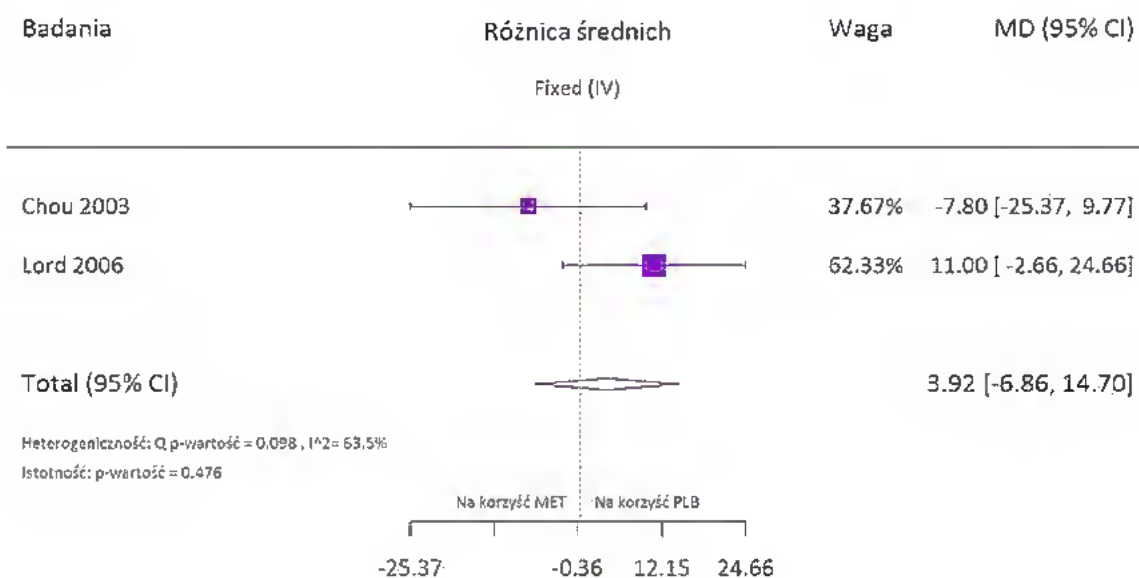
Wykres 6. Metaanaliza średniej zmiany insuliny na czczo (MET vs PLB)



Wykres 7. Metaanaliza średniej zmiany współczynnika HOMA-IR (MET vs PLB)



Wykres 8. Metaanaliza średniej zmiany testosteronu całkowitego (MET vs PLB)





W oparciu o wyniki metaanalizy dwóch badań (*Chou 2003* oraz *Eisenhardt 2006*) dla okresu obserwacji wynoszącego 3 miesiące wykazano **istotną przewagę metforminy w regulowaniu cykli miesięczkowych** kobiet z zespołem policystycznych jajników względem placebo. W przypadku leczenia metforminą, ryzyko braku miesiączkowania było istotnie statystycznie niższe niż w przypadku braku aktywnego leczenia (placebo) (**OR=0,27 [95%CI: 0,10; 0,76]; p=0,013**). W przypadku punktu końcowego jakim było prawdopodobieństwo wystąpienia regularnych cykli miesięczkowych, również **terapia metforminą wykazała przewagę nad placebo** w metaanalizie badań *Chou 2003* oraz *Eisenhardt 2006*, choć **wynik testu statystycznego wykazał tendencję na granicy istotności (OR=2,84 [95%CI: 0,94; 8,62]; p=0,065)** (należy podkreślić, że w badaniu *Eisenhardt 2006* analizowanym samodzielnie, metformina wykazywała przewagę nad placebo pod względem poprawy regulacji miesiączek potwierdzoną testem statystycznym). Metaanalizie poddano również punkt końcowy określony jako prawdopodobieństwo wystąpienia rzadkich miesiączek, w tym wypadku nie uzyskano jednakże istotności statystycznej na korzyść metforminy (OR=1,49 [95%CI: 0,57; 3,91]; p=0,414) – fakt ten mógł wynikać z odmiennego początkowego stanu analizowanych populacji (u niektórych kobiet odzyskanie chociaż częściowej regularności cykli mogło być korzyścią z terapii, u pozostałych natomiast oczekiwano poprawy od rzadkich miesiączek do przywrócenia pełnej regularności cykli, stąd rozbieżności w ocenie tego punktu końcowego). W przypadku badania *Chou 2003* analizowanego samodzielnie odnotowano istotną statystycznie przewagę metforminy w przywracaniu przynajmniej częściowej regularności cykli – przywrócenie rzadkich miesiączek u pacjentek, które wykazywały całkowity brak miesiączek przed leczeniem.

Ponadto, poprawę regularności występowania cykli miesięczkowych oceniano również w badaniu *Moggetti 2000*, które nie zostało włączone do metaanalizy. W badaniu tym dla powyższego punktu końcowego uzyskano **istotną przewagę metforminy nad placebo w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (OR=20,3 [95%CI: 1,02; 405,2]; p=0,049)**. Poprawę regularności cykli odnotowano również w kolejnym z badań włączonych do analizy głównej, choć nie uwzględnionym w metaanalizie w ramach niniejszego raportu - *Kelly 2002*. W badaniu tym odnotowano **zmianę średniej liczby cykli menstruacyjnych w okresie 6-miesięcznego leczenia metforminą**, jednak tendencja ta **została potwierdzona statystycznie w ramach obliczeń autorów publikacji (p=0,008)**, natomiast obliczenia przeprowadzone przez Autorów niniejszego raportu nie wykazały istotności statystycznej (MD=0,18 (-0,08; 0,44); p=0,17). Różnice te mogą wynikać z odmiennej siły testów statystycznych zastosowanych w obliczeniach.

Dodatkowo, autorzy badania *Eisenhardt 2006* przeprowadzili subanalizę dla punktu końcowego poprawy regularności cykli miesięczkowych w zależności od statusu insulinooporności pacjentek, w której odnotowali, iż znacząca poprawa w tym zakresie uzyskiwana jest u pacjentek o potwierdzonej insulinooporności towarzyszącej PCOS (p=0,001), poprawy natomiast nie odczuwały pacjentki, które nie były insulinooporne (p=0,72).

**Podsumowując, w zakresie punktów końcowych dotyczących regulacji cykli menstruacyjnych wśród kobiet z zespołem policystycznych jajników w próbach klinicznych włączonych do niniejszego raportu HTA, metformina wykazywała znaczącą przewagę nad placebo pod względem poprawy cykliczności miesiączek pacjentek z PCOS.**

Metaanalizie poddano również takie punkty końcowe jak: średnia zmiana BMI i średnia zmiana poziomu glukozy na czczo (badania *Chou 2003*, *Lord 2006* oraz *Zahra 2017*), średnia zmiana insuliny na czczo, średnia zmiana współczynnika HOMA-IR (*Lord 2006* oraz *Zahra 2017*) oraz średnia zmiana całkowitego testosteronu (*Chou 2003* i *Lord 2006*), jednakże w zakresie tych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznych na korzyść żadnej z analizowanych interwencji, choć to metformina wykazywała większe korzyści terapeutyczne dla pacjentek. Brak potwierdzenia istotności statystycznej w obrębie tych punktów końcowych może wynikać z małej liczebności prób, a co za tym idzie – wysokich zmienności w obrębie poszczególnych grup i dużych wartości odchylenia standardowego, przez co nie uzyskano istotności, pomimo widocznych tendencji.

Pod względem zmian BMI i masy ciała pacjentek, jedynie w badaniu *Agarwal 2010* wykazano istotną przewagę metforminy nad placebo w poprawie tych parametrów ( $p < 0,001$  na podstawie obliczeń zamieszczonych przez autorów publikacji do badania). W pozostałych badaniach efektywność metforminy w ocenie tych punktów końcowych nie została potwierdzona. Rozbieżności w obrębie tych wyników sugerują, iż ocena parametrów związanych z masą ciała pacjentek powinna zostać oceniona w ramach długotrwałych badań w większej populacji kobiet z PCOS.

W badaniu *Moggetti 2000* wykazano poprawę parametrów takich jak insulinowrażliwość oraz poziom glukozy i insuliny na czczo w 6-miesięcznym okresie leczenia i obserwacji w grupie pacjentek leczonych metforminą, jednakże istotność statystyczną wykazano tylko w zakresie obliczeń przeprowadzonych przez autorów publikacji dla punktu końcowego zmiany insulinowrażliwości ( $p = 0,024$ ). Obliczenia przeprowadzone w ramach niniejszego raportu nie potwierdziły tych wyników, choć były bliskie istotności na korzyść metforminy, co może wynikać z odmiennych testów statystycznych zastosowanych przez autorów publikacji *Moggetti 2000*. Również na podstawie obliczeń z innych badań oceniających parametry takie jak poziom insuliny i glukozy na czczo czy też zmiany współczynników IGR oraz HOMA-IR (związanych z insulinooopornością) nie potwierdzono statystycznej przewagi metforminy nad placebo (w badaniach *Agarwal 2010*, *Chou 2003*, *Lord 2006*, *Moggetti 2000* oraz *Zahra 2017*).

Wyniki parametrów związanych z gospodarką węglowodanową są niejednoznaczne. Należy jednakże zauważyć i podkreślić, że populacje wyjściowe pacjentek biorących udział w próbach klinicznych włączonych do raportu HTA były zróżnicowane pod względem problemów z parametrami takimi jak nietolerancja glukozy, insulinowrażliwość czy insulinoooporność. U części pacjentek zaburzenia równowagi węglowodanowej występowały, u niektórych jednak nie, stąd uśrednione wyniki nie do końca odzwierciedlają stan rzeczywisty, co należy brać pod uwagę w końcowej ocenie analizowanej interwencji.

W ocenie skuteczności terapii metforminą względem placebo w ramach niniejszego raportu HTA brano również pod uwagę surogatowe punkty końcowe dotyczące poziomu androgenów wśród pacjentek leczonych z powodu PCOS, ponieważ jest to jedno z podstawowych kryteriów rozpoznania tej jednostki chorobowej. Oprócz takich punktów końcowych jak poziom wolnego i całkowitego testosteronu we krwi oraz wskaźnik wolnych androgenów (FAI) zdecydowano uwzględnić w analizie marker poziomu androgenów jakim jest SHBG (ang. *sex hormone binding globulin*). SHBG jest kluczowym białkiem wiążącym krążący we krwi testosteron przez co wpływa na biodostępność tego androgeny. Insulina wywiera hamujący wpływ na wątrobową syntezę SHBG. Stąd niskie SHBG stanowi surogatowy marker insulinoooporności i nadmiaru androgenów, który wskazuje na podatność na rozwinięcie zespołu metabolicznego lub cukrzycy ciężarnych u kobiet z PCOS [31, 32].

Podwyższenie parametru SHBG, a co za tym idzie, zakładaną poprawę stanu pacjentek z PCOS, zaobserwowano po 6-miesięcznej terapii metforminą względem stosowania placebo w badaniu *Kelly 2002* (MD=13,2 (2,43; 24,0);  $p = 0,02$ ). Również współczynnik wolnego testosteronu wykazał znaczne obniżenie pod wpływem stosowania metforminy w tym badaniu, jednak wynik przewagi metforminy nad placebo nie był istotny statystycznie ( $p = 0,09$ ). Ponadto, obliczenia zamieszczone w publikacji *Moggetti 2000* wskazują na istotną statystycznie poprawę pod względem zmiany poziomu wolnego testosteronu ( $p = 0,04$ ) po 6-miesięcznej terapii metforminą w porównaniu z placebo. W pozostałych analizowanych badaniach nie odnotowano istotnych zmian świadczących o poprawie poziomu androgenów we krwi u kobiet z zespołem policystycznych jajników leczonych metforminą.

Dodatkowo, w badaniu *Kelly 2002* oceniano parametry związane z nasileniem hirsutyizmu (czyli jednego z dominujących i najbardziej uciążliwych objawów PCOS, wynikającego z podwyższonego poziomu androgenów u pacjentek, bezpośrednio wpływającego na jakość życia). Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi przez autorów publikacji do badania, zarówno zmiana wyniku w skali F-G (Ferrimana-Gallwey'a), jak i samoocena pacjentek po 6 miesiącach leczenia wskazały na istotną statystycznie przewagę metforminy względem placebo. Obliczenia przedstawione w ramach niniejszego raportu HTA potwierdziły **istotną statystycznie przewagę metforminy nad**



placebo pod względem redukcji nasilenia hirsutyzmu w samoocenie pacjentek (MD=-0,90 [-1,52; -0,28]; p<0,01).

Ponadto, w badaniu *Zahra 2017* oceniano wpływ leczenia metforminą na rozmiar jajników pacjentek z PCOS. W okresie 3 miesięcy leczenia metformina wpłynęła na znaczący spadek wielkości jajników w porównaniu ze stosowaniem placebo, przy czym istotność statystyczną wykazano dla rozmiaru prawego jajnika (MD=-1,80 [-3,41; -0,19]; p=0,029). W przypadku lewego jajnika również odnotowano zmniejszenie rozmiaru, choć nie potwierdzone testem statystycznym.

Podsumowując, w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych tj. regulacji cykli miesięczkowych (ocenianych jako prawdopodobieństwo pojawienia się regularnych miesiączek, ryzyko braku wystąpienia miesiączki czy też poprawa regularności cykli miesięczkowych) oraz oceny związanego z jakością życia nasilenia hirsutyzmu metformina wykazywała znaczącą przewagę nad placebo u pacjentek z PCOS. Leczenie metforminą wpływało również na zmniejszenie wielkości jajników, a więc bezpośredni objaw diagnostyczny zespołu policystycznych jajników. Pod względem surogatowych punktów końcowych (o niższej wartości dowodowej), oceniających biochemiczne parametry laboratoryjne związane z gospodarką węglowodanową oraz poziomem androgenów we krwi, uzyskane wyniki były rozbieżne i nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o skuteczność metforminy w tym wskazaniu.

W związku z rozbieżnościami wyników badań klinicznych, jak również ich ograniczenia wynikające z małej liczebności populacji oraz krótkiego okresu obserwacji, warto polegać na popartej długoletnim doświadczeniem opinii ekspertów klinicznych [30, 33], którzy zgodnie potwierdzają użyteczność metforminy stosowanej w zespole policystycznych jajników i rekomendują jej refundację w tym wskazaniu. Równocześnie, warto podkreślić, że metformina w formie Produktu Leczniczego Formetic® jest jedynym lekiem posiadającym zarejestrowane w Polsce wskazanie w leczeniu zespołu policystycznych jajników. Ponadto, jest to interwencja uniwersalna, mogąca przynieść korzyści w całej populacji kobiet dotkniętych PCOS, także tych, które planują ciążę, co jest szczególnie ważne, biorąc pod uwagę fakt, że schorzenie to dotyka kobiet młodych, w wieku prokreacyjnym.

### 3.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania metforminy w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z zespołem policystycznych jajników uwzględniono trzy randomizowane badania kliniczne, tj. *Agarwal 2010*, *Eisenhardt 2006* oraz *Moghetti 2000*. W pozostałych badaniach klinicznych włączonych do analizy głównej nie oceniano profilu bezpieczeństwa analizowanych interwencji.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku 9.2.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania metforminy w porównaniu z placebo w analizowanym wskazaniu.

Tabela 3. Ocena bezpieczeństwa dla porównania metformina (MET) vs placebo (PLB) w w populacji pacjentek z zespołem policystycznych jajników

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*			
Zdarzenia niepożądane ogółem		MET		11	5 (45,4)	4,17 (0,61; 28,62)	-	0,15			
		PLB		12	2 (16,7)						
Nudności		MET		11	5 (45,4)	4,17 (0,61; 28,62)	-	0,15			
		PLB		12	2 (16,7)						
Zgaga	<i>Moghetti 2000</i>	MET	6 m-cy	11	1 (9,1)	3,39 (0,13; 88,30)	-	0,46			
		PLB		12	0 (0)						
Ból nadbrzusza	<i>Moghetti 2000</i>	MET	6 m-cy	11	1 (9,1)	3,39 (0,13; 88,30)	-	0,46			
		PLB		12	0 (0)						
Układowe zawroty głowy		MET		11	0 (0)	0,32 (0,01; 9,00)	-	0,50			
		PLB		12	1 (8,3)						
		MET		11	0 (0)				0,32 (0,01; 9,00)	-	0,50
		PLB		12	1 (8,3)						
Ból głowy	<i>Agarwal 2010</i>	MET	3 m-ce	25	1 (4,0)	3,12 (0,12; 80,40)	-	0,49			
		PLB		25	0 (0)						

\* - obliczono na podstawie dostępnych danych

Dodatkowo, w badaniu *Eisenhardt 2006* odnotowano, że większość pacjentek nie raportowała żadnych działań niepożądanych związanych z leczeniem. Wszystkie kobiety, które przerwały leczenie, zrobiły to z powodów socjo-ekonomicznych, a nie z powodów związanych z zastosowanym leczeniem.

W badaniu *Agarwal 2010* obydwie terapie (metformina i placebo) były dobrze tolerowane. W badaniu raportowano liczbę działań niepożądanych, a nie liczbę pacjentek, u których te działania wystąpiły, stąd część danych nie została uwzględniona w obliczeniach. Łącznie wystąpiło 5 działań niepożądanych, z których 3 były zgodne z oczekiwaniami (dyskomfort żołądkowo-jelitowy podczas aktywnej fazy leczenia) i miały nasilenie łagodne i samoczynnie ustępowały. W grupie stosującej metforminę wystąpił również jeden przypadek bólu głowy o łagodnym nasileniu, który ustąpił samoczynnie. Jedna pacjentka (stosująca placebo) zaszła podczas terapii w ciążę, w związku z czym terapię natychmiastowo przerwano (ciąża i poród przebiegły bez komplikacji u tej pacjentki).

Profil bezpieczeństwa metforminy w analizowanych badaniach można ocenić jako bardzo dobry. W analizowanych próbach klinicznych raportowano bardzo małą liczbę zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia, a dla żadnego punktu końcowego z zakresu profilu bezpieczeństwa metforminy nie wykazano istotnie statystycznie wyższego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych względem placebo. Również w żadnym z analizowanych badań nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE – ang. *serious adverse events*), jak i poważnych (ang. *severe*) zdarzeń niepożądanych. Wyniki badań wskazują zatem, że metformina jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym podczas stosowania zgodnie z zaleconym dawkowaniem.

#### **4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ METFORMINY WZGLĘDEM PLACEBO W POPULACJI PACJENEK Z PCOS**

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań, które mogłyby zostać wykorzystane jako podstawa do oceny efektywności praktycznej Produktu Leczniczego Formetic® względem placebo w populacji pacjentek z zespołem policystycznych jajników – tj. pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, baz danych (z uwzględnieniem rejestrów płatnika) czy też baz danych płatnika i innych podmiotów.

## 5. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

### 5.1.Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest metformina (produkt leczniczy Formetic®) w leczeniu zespołu policystycznych jajników, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [9] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Formetic® w leczeniu pacjentek z PCOS.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Formetic® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 28.08.2017, pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

### 5.2.Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Formetic® (metformina).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [9] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [11] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Formetic® (metformina), raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Formetic® (metformina) [18].

### 5.3.Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Formetic®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Formetic® [18].



Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii metforminą są dolegliwości ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha oraz utrata apetytu (występują bardzo często tj.  $\geq 1/10$ ) oraz zaburzenia smaku (często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ). Pozostałe działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Formetic® występują bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Formetic® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [18]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (ICD10: R43.2)		+			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności i wymioty (ICD10: R11)	+				
	Biegunka (ICD10: K52.9)	+				
	Bóle brzucha (ICD10: R10)	+				
	Utrata apetytu (ICD10: R63.01)	+				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje skórne: rumień (ICD10: R21)					+
	Reakcje skórne: świąd (ICD10: L21)					+
	Reakcje skórne: pokrzywka (ICD10: L50)					+
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Kwasica mleczanowa (ICD10: E87.2)					+
	Zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 i zmniejszenie jej stężenia w surowicy u pacjentów stosujących długotrwale metforminę					+
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	W pojedynczych przypadkach nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych lub zapalenie wątroby ustępujące po odstawieniu metforminy					+

Zaburzenia żołądka i jelit występują częściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się podawanie metforminy 2 lub 3 razy na dobę, w czasie posiłków lub bezpośrednio po posiłkach. Stopniowe zwiększanie dawki może również poprawić tolerancję preparatu ze strony przewodu pokarmowego.

#### Dzieci i młodzież

Ograniczone dane wskazują, że działania niepożądane u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 16 lat miały podobny charakter i nasilenie jak u dorosłych.

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

### Kwasica mleczanowa:

Kwasica mleczanowa jest rzadko występującym, ale ciężkim powikłaniem metabolicznym (obarczonym dużą śmiertelnością w przypadku braku natychmiastowego leczenia), mogącym wystąpić w wyniku kumulacji metforminy. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów przyjmujących metforminę, wystąpiły przede wszystkim u pacjentów z cukrzycą ze znaczną niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej można zmniejszyć dokładnie oceniając także inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej, takie jak: źle kontrolowana cukrzyca, kwasica ketonowa, długotrwałe głodzenie, nadmierne spożywanie alkoholu, niewydolność wątroby oraz niedotlenienie tkanek z jakiegokolwiek powodu.

### Rozpoznanie:

W przypadku niespecyficznych objawów takich jak skurcze mięśni z zaburzeniami trawienia, w tym ból brzucha i osłabienie mięśni, należy wziąć pod uwagę ryzyko kwasicy mleczanowej.

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się występowaniem duszności, bólami brzucha oraz hipotermią, a następnie śpiączką. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, zwiększenie stężenia mleczanów powyżej 5 mmol/l, zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów we krwi. W każdym przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej metforminę należy bezwzględnie odstawić, a pacjenta niezwłocznie umieścić w szpitalu.

### Czynność nerek:

Ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć klirens kreatyniny (może być określony na podstawie stężenia kreatyniny za pomocą wzoru Cockrofta-Gaulta) i następnie regularnie go kontrolować:

- u pacjentów z prawidłową czynnością nerek przynajmniej raz do roku,
- przynajmniej dwa do czterech razy w ciągu roku u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest bliski dolnej granicy normy, oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku pogorszenie czynności nerek występuje często i bezobjawowo. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których może dojść do zaburzenia czynności nerek, np. kiedy rozpoczyna się leczenie preparatem obniżającym ciśnienie tętnicze krwi lub lekiem moczopędnym lub kiedy rozpoczyna się leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

### Podawanie środka kontrastowego zawierającego jod:

Dożylnie podanie środków kontrastowych zawierających jod w badaniach radiologicznych może spowodować niewydolność nerek. To z kolei może doprowadzić do nagromadzenia się metforminy i zwiększenia ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Metforminę należy odstawić przed badaniem, i jego podawanie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po badaniu i tylko po oceniu czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa.

### Zabiegi chirurgiczne:

Podawanie metforminy należy przerwać na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym ze znieczuleniem ogólnym, rdzeniowym bądź zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu i odzyskaniu zdolności przyjmowania pokarmów drogą doustną, i tylko po stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa.

### Inne środki ostrożności:

Wszyscy pacjenci powinni przestrzegać zaleceń diety cukrzycowej z regularnym przyjmowaniem węglowodanów w czasie dnia. Pacjenci z nadwagą powinni ponadto kontynuować dietę niskokaloryczną. Należy regularnie wykonywać rutynowe badania monitorujące przebieg cukrzycy.

Metformina nie wywołuje hipoglikemii, jednak zaleca się ostrożność w przypadku stosowania jej jednocześnie z insuliną lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. sulfonilomocznikiem lub meglitynidami).

#### Dzieci i młodzież:

Przed rozpoczęciem stosowania metforminy należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2. Nie odnotowano wpływu metforminy na wzrost i dojrzewanie płciowe podczas rocznych badań klinicznych, jednak badania długoterminowe u dzieci i młodzieży w tym kierunku nie są dostępne. Z tego względu zaleca się uważną obserwację powyższych parametrów u dzieci w trakcie stosowania metforminy, szczególnie u dzieci przed okresem dojrzewania.

#### Dzieci w wieku od 10 do 12 lat:

W kontrolowanych badaniach klinicznych wzięło udział jedynie 15 dzieci w wieku od 10 do 12 lat. Choć skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u tych dzieci nie różniło się od skuteczności i bezpieczeństwa u starszych dzieci i młodzieży, należy zachować ostrożność stosując metforminę u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

#### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Metforminy nie należy stosować z następującymi substancjami:

#### Alkohol:

W ostrym zatruciu alkoholem wzrasta ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku: głodzenia lub niedożywienia, niewydolności wątroby.

Należy unikać spożywania alkoholu i leków zawierających alkohol.

#### Środek kontrastowy zawierający jod:

Dożylnie podanie środka kontrastowego zawierającego jod może prowadzić do niewydolności nerek, w wyniku czego dochodzi do kumulacji metforminy i zwiększenia ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Podawanie metforminy należy przerwać przed badaniem. Podawanie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po badaniu i tylko po ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa.

#### **Metforminę należy stosować ostrożnie z następującymi lekami**

Produkty lecznicze o działaniu hiperglikemizującym (jak glikokortykosteroidy (podanie ogólne i miejscowe) oraz leki sympatykomimetyczne). Może być wymagana częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli to konieczne, należy dostosować dawkę metforminy w trakcie leczenia takim produktem leczniczym. Leki moczopędne, szczególnie leki moczopędne pętlowe mogą zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, ze względu na ich tendencje do zmniejszenia czynności nerek.

#### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża:

Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej. Ograniczona ilość danych dotyczących stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój dziecka po urodzeniu.

U kobiet z cukrzycą planujących ciążę lub będących w ciąży nie należy stosować metforminy chlorowodoru, tylko insulinę w celu utrzymania stężeń glukozy we krwi jak najbardziej zbliżonych do wartości prawidłowych, pozwalających zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych płodu.

#### Karmienie piersią:

Metformina przenika do mleka kobiecego. U noworodków i niemowląt karmionych piersią nie obserwowano wystąpienia działań niepożądanych. Jednak, ze względu na dostępne ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia metforminą. Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią i potencjalne zagrożenie wystąpieniem działań niepożądanych u dziecka.

#### Płodność:

Płodność u samców i samic nie była zaburzona przez metforminę, podawaną w dawce aż 600 mg/kg mc./dobę, to znaczy około trzykrotnie więcej niż maksymalna zalecana dobową dawką u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

#### **Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- kwasica ketonowa, stan przedśpiączkowy w cukrzycy,
- niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min),
- ostre stany mogące prowadzić do zaburzeń czynności nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs,
- ostre i przewlekłe choroby, które mogą spowodować ostre niedotlenienie tkanek, takie jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, świeżo przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs,
- niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.

#### **5.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL**

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [9] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [11], przeprowadzono identyfikację zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [20], EMA (ang. *European Medicines Agency*) [19], MHRA (ang. *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*) [21], WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*) [22] oraz URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) [23].

Na stronach FDA, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (metformina).

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa metforminy, aktualne na dzień 18.08.2017 r.



## 6. WNIOSKI

### 6.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Formetic® (Metformini hydrochloridum) stosowanego w leczeniu zespołu policystycznych jajników. Analiza obejmuje porównanie z najbardziej adekwatnym komparatorem, na który w tym przypadku wybrano placebo. Wybór ten podyktowany został aktualną praktyką kliniczną w tym wskazaniu w Polsce.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Formetic® (Metformini hydrochloridum) wskazaniami do stosowania leku są:

- leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii;
- stan przedcukrzycowy: nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG - ang. *Impaired Fasting Glycaemia*) i (lub) nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT - ang. *Impaired Glucose Tolerance*), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii;
- zespół policystycznych jajników.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią kobiety z zespołem policystycznych jajników. Wnioskowane wskazanie jest więc zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Formetic®, choć jest wobec tych wskazań zawężone [18].

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W procesie wyszukiwania odnaleziono siedem badań bezpośrednio porównujących skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (metforminy) z wybranym komparatorem (placebo) w leczeniu zespołu policystycznych jajników (Agarwal 2010, Chou 2003, Eisenhardt 2006, Kelly 2002, Lord 2006, Moghetti 2000, Zahra 2017). Wszystkie z odnalezionych badań były badaniami z randomizacją (RCT), w których zastosowano podwójne zaślepienie (typ IIa). Badania Agarwal 2010 oraz Kelly 2002 były badaniami przeprowadzonymi w układzie grup naprzemiennych (ang. *crossover*), natomiast pozostałe badania (Chou 2003, Eisenhardt 2006, Lord 2006, Moghetti 2000, Zahra 2017) przeprowadzono w schemacie grup równoległych (ang. *parallel*).

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniach Agarwal 2010, Chou 2003, Eisenhardt 2006, Lord 2006 oraz Zahra 2017 odnoszą się do 3 miesięcy leczenia, natomiast w badaniach Kelly 2002 oraz Moghetti 2000 okres leczenia metforminą wyniósł 6 miesięcy.

Wszystkie badania były zbliżone pod względem liczebności populacji (od kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentek w każdym ramieniu) i zastosowano w nich dawkę metforminy wynoszącą 1500 mg na dobę (w podzieleniu na 3 dawki po 500 mg), a więc dawkowanie zgodne było z Charakterystyką Produktu Leczniczego Formetic®.

Wyniki oceny punktów końcowych we wszystkich z odnalezionych badań przedstawiono dla populacji PP (ang. *per protocol*). Ponadto, ocenę głównego punktu końcowego w próbie klinicznej Eisenhardt 2006 – regulacji cykli miesięczkowych – przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention to treat* - dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji).

Nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy 4 zidentyfikowanymi badaniami: Chou 2003, Eisenhardt 2006, Lord 2006 oraz Zahra 2017 a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników tych badań i przeprowadzono metaanalizę dla wybranych punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji (metformina) w porównaniu z placebo.



W oparciu o wyniki metaanalizy dwóch badań (*Chou 2003* oraz *Eisenhardt 2006*) dla okresu obserwacji wynoszącego 3 miesiące wykazano istotną przewagę metforminy w regulowaniu cykli miesięczkowych kobiet z zespołem policystycznych jajników względem placebo. W przypadku leczenia metforminą, ryzyko braku miesiączkowania było istotnie statystycznie niższe niż w przypadku placebo. Dla prawdopodobieństwa wystąpienia regularnych cykli miesięczkowych, terapia metforminą również wykazała przewagę nad placebo w metaanalizie badań *Chou 2003* oraz *Eisenhardt 2006*, choć wynik testu statystycznego wykazał tendencję na granicy istotności (jednak już w badaniu *Eisenhardt 2006* analizowanym samodzielnie, metformina wykazywała istotną przewagę nad placebo pod względem poprawy regulacji miesiączek). Metaanalizie poddano również punkt końcowy określony jako prawdopodobieństwo wystąpienia rzadkich miesiączek, w tym wypadku nie uzyskano jednakże istotności statystycznej na korzyść metforminy – co mogło wynikać z odmiennego początkowego stanu analizowanych populacji (u niektórych kobiet odzyskanie chociaż częściowej regularności cykli mogło być korzyścią z terapii, u pozostałych natomiast oczekiwano poprawy od rzadkich miesiączek do przywrócenia pełnej regularności cykli, stąd rozbieżności w ocenie tego punktu końcowego).

Ponadto, poprawę regularności występowania cykli miesięczkowych oceniano również w badaniu *Moggetti 2000* (nie włączonym do metaanalizy). W badaniu tym dla powyższego punktu końcowego uzyskano istotną przewagę metforminy nad placebo w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Poprawę regularności cykli odnotowano również w kolejnym z badań włączonych do analizy głównej, choć nie uwzględnionym w metaanalizie w ramach niniejszego raportu – *Kelly 2002*. W badaniu tym odnotowano zmianę średniej liczby cykli menstruacyjnych w okresie 6-miesięcznego leczenia metforminą, jednak tendencja ta została potwierdzona statystycznie w ramach obliczeń autorów publikacji.

Dodatkowo, autorzy badania *Eisenhardt 2006* przeprowadzili subanalizę dla punktu końcowego poprawy regularności cykli miesięczkowych w zależności od statusu insulinooporności pacjentek, w której odnotowali, iż znacząca poprawa w tym zakresie uzyskiwana jest u pacjentek o potwierdzonej insulinooporności towarzyszącej PCOS, poprawy natomiast nie odczuwały pacjentki z insulinoopornością.

Metaanalizie poddano również takie punkty końcowe jak: średnia zmiana BMI i średnia zmiana poziomu glukozy na czczo (badania *Chou 2003*, *Lord 2006* oraz *Zahra 2017*), średnia zmiana insuliny na czczo, średnia zmiana współczynnika HOMA-IR (*Lord 2006* oraz *Zahra 2017*) oraz średnia zmiana całkowitego testosteronu (*Chou 2003* i *Lord 2006*), jednakże w zakresie tych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznych na korzyść żadnej z analizowanych interwencji, choć to metformina wykazywała większe korzyści terapeutyczne dla pacjentek. Brak potwierdzenia istotności statystycznej w obrębie tych punktów końcowych może wynikać z małej liczebności prób, a co za tym idzie – wysokich zmienności w obrębie poszczególnych grup i dużych wartości odchylenia standardowego, przez co nie uzyskano istotności, pomimo widocznych tendencji.

Pod względem zmian BMI i masy ciała pacjentek, jedynie w badaniu *Agarwal 2010* wykazano istotną przewagę metforminy nad placebo w poprawie tych parametrów. W pozostałych badaniach efektywność metforminy w ocenie tych punktów końcowych nie została potwierdzona. Rozbieżności w obrębie tych wyników sugerują, iż ocena parametrów związanych z masą ciała pacjentek powinna zostać oceniona w ramach długotrwałych badań w większej populacji kobiet z PCOS.

W badaniu *Moggetti 2000* wykazano poprawę parametrów takich jak insulinooporność oraz poziom glukozy i insuliny na czczo w 6-miesięcznym okresie leczenia i obserwacji w grupie pacjentek leczonych metforminą, jednakże istotność statystyczną wykazano tylko w zakresie obliczeń przeprowadzonych przez autorów publikacji dla punktu końcowego zmiany insulinooporności. Obliczenia przeprowadzone w ramach niniejszego raportu nie potwierdziły tych wyników, choć były bliskie istotności na korzyść metforminy, co może wynikać z odmiennych testów statystycznych zastosowanych przez autorów publikacji *Moggetti 2000*. Również na podstawie obliczeń z innych badań oceniających parametry takie jak poziom insuliny i glukozy na czczo czy też

zmiany współczynników IGR oraz HOMA-IR (związanych z insulinopornością) nie potwierdzono statystycznej przewagi metforminy nad placebo (w badaniach *Agarwal 2010, Chou 2003, Lord 2006, Moghetti 2000* oraz *Zahra 2017*).

Wyniki parametrów związanych z gospodarką węglowodanową są niejednoznaczne. Należy jednakże zauważyć i podkreślić, że populacje wyjściowe pacjentek biorących udział w próbach klinicznych włączonych do raportu HTA były zróżnicowane pod względem problemów z parametrami takimi jak nietolerancja glukozy, insulinowrażliwość czy insulinoporność. U części pacjentek zaburzenia równowagi węglowodanowej występowały, u niektórych jednak nie, stąd uśrednione wyniki nie do końca odzwierciedlają stan rzeczywisty, co należy brać pod uwagę w końcowej ocenie analizowanej interwencji. Ponadto, parametry te są surogatowymi punktami końcowymi, a więc cechuje je mniejsza siła dowodowa.

W ocenie skuteczności terapii metforminą względem placebo w ramach niniejszego raportu HTA brano również pod uwagę surogatowe punkty końcowe dotyczące poziomu androgenów wśród pacjentek leczonych z powodu PCOS, ponieważ jest to jedno z podstawowych kryteriów rozpoznania tej jednostki chorobowej. Podwyższenie parametru SHBG, a co za tym idzie, zakładaną poprawę stanu pacjentek z PCOS, zaobserwowano po 6-miesięcznej terapii metforminą względem stosowania placebo w badaniu *Kelly 2002*. Również współczynnik wolnego testosteronu wykazał znaczne obniżenie pod wpływem stosowania metforminy w tym badaniu, jednak wynik przewagi metforminy nad placebo nie był istotny statystycznie. Ponadto, obliczenia zamieszczone w publikacji *Moghetti 2000* wskazują na istotną statystycznie poprawę pod względem zmiany poziomu wolnego testosteronu po 6-miesięcznej terapii metforminą w porównaniu z placebo. W pozostałych analizowanych badaniach nie odnotowano istotnych zmian świadczących o poprawie poziomu androgenów we krwi u kobiet z zespołem policystycznych jajników leczonych metforminą.

Dodatkowo, w badaniu *Kelly 2002* oceniano parametry związane z nasileniem hirsutyizmu (czyli jednego z dominujących i najbardziej uciążliwych objawów PCOS, wynikającego z podwyższonego poziomu androgenów u pacjentek, bezpośrednio wpływającego na jakość życia). Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi przez autorów publikacji do badania, zarówno zmiana wyniku w skali F-G (Ferrimana-Gallwey'a), jak i samoocena pacjentek po 6 miesiącach leczenia wskazały na istotną statystycznie przewagę metforminy względem placebo. Obliczenia przedstawione w ramach niniejszego raportu HTA potwierdziły istotną statystycznie przewagę metforminy nad placebo pod względem redukcji nasilenia hirsutyizmu w samoocenie pacjentek.

Ponadto, w badaniu *Zahra 2017* oceniano wpływ leczenia metforminą na rozmiar jajników pacjentek z PCOS. W okresie 3 miesięcy leczenia metformina wpłynęła na znaczące zmniejszenie wielkości jajników w porównaniu ze stosowaniem placebo, przy czym istotność statystyczną wykazano dla rozmiaru prawego jajnika. W przypadku lewego jajnika również odnotowano zmniejszenie rozmiaru, choć nie potwierdzone testem statystycznym.

**Podsumowując wyniki analizy skuteczności, w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych tj. regulacji cykli miesięczkowych (ocenianych jako prawdopodobieństwo pojawienia się regularnych miesiączek, ryzyko braku wystąpienia miesiączki czy też poprawa regularności cykli miesięczkowych) oraz oceny związanego z jakością życia nasilenia hirsutyizmu metformina wykazywała znaczącą przewagę nad placebo u pacjentek z PCOS. Leczenie metforminą wpływało również na zmniejszenie wielkości jajników, a więc bezpośredni objaw diagnostyczny zespołu policystycznych jajników. Pod względem surogatowych punktów końcowych (o niższej wartości dowodowej), oceniających biochemiczne parametry laboratoryjne związane z gospodarką węglowodanową oraz poziomem androgenów we krwi, uzyskane wyniki były rozbieżne i nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o skuteczność metforminy.**

W związku z rozbieżnościami wyników badań klinicznych, jak również ich ograniczenia wynikające z małej liczebności populacji oraz krótkiego okresu obserwacji, warto polegać na popartej długoletnim doświadczeniem opinii ekspertów klinicznych [30, 33], którzy zgodnie potwierdzają użyteczność metforminy stosowanej w zespole

policystycznych jajników i rekomendują jej refundację w tym wskazaniu. **Równocześnie, warto podkreślić, że metformina w formie Produktu Leczniczego Formetic® jest jedynym lekiem posiadającym zarejestrowane w Polsce wskazanie w leczeniu zespołu policystycznych jajników. Ponadto, jest to interwencja uniwersalna, mogąca przynieść korzyści w całej populacji kobiet dotkniętych PCOS, także tych, które planują ciążę, co jest szczególnie ważne, biorąc pod uwagę fakt, że schorzenie to dotyka kobiet młodych, w wieku prokreacyjnym.**

Tolerancja i profil bezpieczeństwa metforminy na podstawie badań włączonych do raportu została oceniona jako bardzo dobra. W analizowanych próbach klinicznych raportowano bardzo małą liczbę zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia, a dla żadnego punktu końcowego z zakresu profilu bezpieczeństwa metforminy nie wykazano istotnie statystycznie wyższego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych względem placebo. Również w żadnym z analizowanych badań nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE – ang. *serious adverse events*), jak i poważnych (ang. *severe*) zdarzeń niepożądanych. Wyniki badań wskazują zatem, że metformina jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym podczas stosowania zgodnie z zaleconym dawkowaniem, a działania niepożądane podczas leczenia występują sporadycznie i mają łagodne nasilenie.

**Podsumowując, wyniki badań wskazują, że metformina jest lekiem skutecznym w poprawie istotnych klinicznie punktów końcowych, oraz bardzo dobrze tolerowanym i bezpiecznym podczas stosowania zgodnie z zaleconym dawkowaniem. Można zatem założyć, że pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Formetic® wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentek z analizowanej populacji oraz jakość ich życia, szczególnie ważną w algorytmach postępowania medycznego wymagających długofalowych terapii, przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne grupie kobiet dotkniętych zespołem policystycznych jajników.**

## 6.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej substancji, jaką jest metformina (produkt leczniczy Formetic®) w leczeniu kobiet z zespołem policystycznych potwierdziła, że preparat ten jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym i bezpiecznym dla pacjentów.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Formetic® (*Metformini hydrochloridum*), najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii metforminą są dolegliwości ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha oraz utrata apetytu (występują bardzo często tj.  $\geq 1/10$ ) oraz zaburzenia smaku (często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ). Pozostałe działania niepożądane związane ze stosowaniem metforminy występują bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Na stronach internetowych takich organizacji jak: FDA, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (metforminy).

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Formetic® stosowany w terapii zespołu policystycznych jajników jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym i bezpiecznym.



## 7. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Mała liczebność populacji w badaniach włączonych do analizy (od kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentek w ramieniu);
- Krótki okres leczenia i obserwacji w większości badań włączonych do analizy efektywności klinicznej, wynoszący 3 miesiące (*Agarwal 2010, Chou 2003, Eisenhardt 2006, Lord 2006* oraz *Zahra 2017*); tymczasem zgodnie z opinią eksperta klinicznego [30] terapia metforminą powinna być długotrwała i wynosić od 3 do 12 miesięcy, dla zaobserwowania właściwej poprawy klinicznej;
- Brak opisu metody losowego przydziału do grup (*Zahra 2017*) oraz opisu metody zaślepienia (*Chou 2003, Eisenhardt 2006, Kelly 2002, Lord 2006, Moghetti 2000, Zahra 2017*) w niektórych randomizowanych badaniach włączonych do analizy;
- Ze względu na heterogeniczność metodologiczną i/lub kliniczną badań zidentyfikowanych w ramach przeszukiwania systematycznego nie przeprowadzono agregacji danych dla wszystkich badań włączonych do analizy głównej, a jedynie dla wybranych badań spełniających kryteria;
- Ocena skuteczności terapii metforminą w większości badań oparta została głównie o surogatowe punkty końcowe, które charakteryzują się niższą wartością dowodową (biochemiczna ocena poziomu parametrów związanych z gospodarką węglowodanową organizmu bądź poziomu androgenów we krwi);
- Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration ocena jakości prób klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu wykazała, iż badanie *Moghetti 2000* cechowało się niską wiarygodnością; natomiast pozostałe badania randomizowane włączone do analizy głównej cechowały się umiarkowanym lub niskim ryzykiem błędu (badania o średniej lub wysokiej wiarygodności); niższa jakość badania *Moghetti 2000* wynika m.in. z braku opisu metody zaślepienia oraz braku opisu sposobu przeprowadzenia randomizacji. Wymienione parametry oceny wiarygodności nie powinny mieć jednak wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych, które miały największe znaczenie dla przebiegu i wnioskowania w niniejszej analizie klinicznej;
- Brak własnych obliczeń statystycznych autorów raportu dla niektórych punktów końcowych (z powodu zaprezentowania przez autorów publikacji danych liczbowych w postaci mediany bądź przeprowadzenie porównania tylko względem wartości *baseline*, a nie względem interwencji alternatywnej – w badaniach: *Eisenhardt 2006, Chou 2003*); lub z powodu przedstawienia tylko końcowych wyników średniej zmiany pomiędzy ramionami w badaniu – *Agarwal 2010*;
- Różnice w charakterystykach wyjściowych populacji biorących udział w poszczególnych próbach klinicznych pod względem wyjściowych parametrów oceny gospodarki węglowodanowej (pacjentki różniły się jeśli chodzi o insulinooporność, nie w każdym badaniu populacja wyjściowa miała stwierdzone zaburzenia równowagi glikemicznej związane z insulinoopornością bądź nietolerancją glukozy, stąd końcowy efekt dla tych punktów końcowych mógł różnić się pomiędzy badaniami);
- Niesprecyzowane liczebności grup w publikacji do badania *Moghetti 2000* – konieczność posłużenia się danymi z przeglądu systematycznego *Patel 2017*, do którego powyższe badanie zostało włączone.

## 8. DYSKUSJA

### 8.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych w pełni odpowiadających kryteriom założonym w ramach niniejszego raportu.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono siedem randomizowanych opublikowanych prób klinicznych z podwójnym zaślepieniem (typ IIA) (*Agarwal 2010, Chou 2003, Eisenhardt 2006, Kelly 2002, Lord 2006, Moghetti 2000, Zahra 2017*). Nie odnaleziono natomiast badań, które mogłyby zostać wykorzystane jako podstawa do oceny efektywności praktycznej metforminy w analizowanej populacji.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

### 8.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [10, 11] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [9].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [9]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami



medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [10, 11].

W oparciu o dane pochodzące z Analizy Problemu Decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Formetic® (metformina) właściwym komparatorem dla niniejszego preparatu jest placebo. Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii, jako komparatory, znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego [24].

### 8.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły pacjentek z zespołem policystycznych jajników. Ponieważ kryteria rozpoznania choroby opierają się w dużej mierze na cechach płciowych – zaburzeniach poziomu hormonów płciowych oraz zmianie regularności lub zatrzymaniu występowania cykli menstruacyjnych, populacją rozważaną były kobiety w wieku rozrodczym.

Populacje pacjentów uwzględnione we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych (*Agarwal 2010, Chou 2003, Eisenhardt 2006, Kelly 2002, Lord 2006, Moghetti 2000, Zahra 2017*) są zbieżne z populacjami docelowymi, zdefiniowanymi w Analizie Problemu Decyzyjnego (we wszystkich badaniach wiek leczonych kobiet mieścił się w granicach 16-40 lat). Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane. Również w większości przypadków kryteria włączenia, jak i wykluczenia z poszczególnych badań były precyzyjne.

Populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Formetic® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Analizowane badania charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji (od 3 do 6 miesięcy), który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Dokonując analizy statystycznej, w przypadkach pozwalających na agregację danych z kilku badań, metaanalizowano wyniki dla zbieżnych okresów obserwacji (np. 3 i 6 miesięcy).

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne oraz dostępne próby kliniczne. W związku z tym, do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej porównującej metforminę (produkt leczniczy Formetic®) z brakiem aktywnego leczenia/placebo wybrano następujące punkty końcowe oceniające:

- skuteczność kliniczną:
  - zmiany wagi i BMI,

- nasilenie hirsutyizmu wg. skali Ferrimana i Gallweya (hirsutyizm ocenia się 9 miejscach ciała, stopień owłosienia ocenia się przyznając od 0-4 pkt. w każdej lokalizacji, podstawę rozpoznania hirsutyizmu stanowi uzyskanie przez pacjentkę co najmniej 8 pkt.),
- wskaźniki płodności i ciąży,
- zaburzenia miesiączkowania (brak miesiączki, występowanie regularnych bądź rzadkich miesiączek),
- zmiany w obrazie USG jajników (zmiany rozmiaru jajników),
- nasilenie trądziku,
- ryzyko zachorowania na cukrzycę,
- zmiany stężenia glukozy we krwi (glukoza na czczo, glikemia poposiłkowa, test obciążenia glukozą, glikemia przygodna, pole powierzchni pod krzywą),
- zmiany wskaźników insulinooporności: stosunek glukozy do insuliny (współczynnik IGR –ang. *Insulin-Glucose Ratio*), HOMA-IR (ang. *homeostatic model assessment*),
- zmiany parametrów związanych z poziomem androgenów we krwi (stanowiących jedno z kryteriów diagnostycznych PCOS) tj. stężenia wolnego i całkowitego testosteronu we krwi, współczynnika wolnych androgenów (FAI, ang. *free androgen index*) oraz białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*);
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
  - zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych, klinicznie istotnych, związanych z leczeniem lub powodujących przerwanie leczenia);
  - zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych;
  - rezygnacji z leczenia.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, kiedy wyniki oceniane są na podstawie zastępczych punktów końcowych (tj. surogat), należy przedstawić związek pomiędzy użytymi surogatami, a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Powyższy związek został przedstawiony w osobnym dokumencie tj. w Analizie Problemu Decyzyjnego dla preparatu Formetic® [24].

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać reprezentatywność ocenianej interwencji za wysoką oraz że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

#### 8.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Formetic® (*Metformini hydrochloridum*) vs placebo w leczeniu zespołu policystycznych jajników.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTMiT) wszystkie z włączonych do analizy głównej badań klinicznych (*Agarwal 2010, Chou 2003, Eisenhardt 2006, Kelly 2002, Lord 2006, Moghetti 2000, Zahra 2017*) zakwalifikowano, jako badania o podtypie II A, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration. Przeprowadzona ocena wykazała, iż większość prób klinicznych włączonych do analizy głównej cechowała się niskim lub umiarkowanym ryzykiem błędu (badania o wysokiej lub średniej wiarygodności). Jedynie badanie *Moghetti 2000* zostało ocenione niżej (badanie o niskiej

wiarygodności). Niższa jakość badania *Moggetti 2000* wynika m.in. z braku opisu metody zaślepienia oraz braku opisu sposobu przeprowadzenia randomizacji. Wymienione parametry oceny wiarygodności nie powinny mieć jednak wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych, które miały największe znaczenie dla przebiegu i wnioskowania w niniejszej analizie klinicznej.

### 8.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem populacji, komparatora i punktów końcowych, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE przez Pubmed, EMBASE oraz Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*). W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych w pełni odpowiadających kryteriom założonym w ramach niniejszego raportu (odnaleziono jeden przegląd systematyczny oceniający skuteczność metforminy względem placebo w populacji kobiet z zespołem policystycznych jajników – *Patel 2017* [34], jednakże w przeglądzie tym zastosowano odmienne kryteria dotyczące dawkowania metforminy, zastosowanych interwencji oraz liczebności grup biorących udział w badaniach).

## 9. ZAŁĄCZNIKI

### 9.1.Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Polycystic Ovary Syndrome"[Mesh]	12214
2.	Polycystic Ovary Syndrome	14616
3.	(„cystic ovary” OR „polycystic ovary” OR „micropolycystic ovary” OR „multiple follicle cyst” OR „polycystic ovarian disease” OR „polycystic ovary disease” OR „stein cohen leventhal syndrome” OR „stein leventhal disease” OR „Stein Leventhal syndrome” OR „Sclerocystic Ovarian Degeneration” OR „Sclerocystic Ovary Syndrome” OR „Polycystic Ovarian Syndrome” OR „Sclerocystic Ovaries” OR „Sclerocystic Ovary”)	15724
4.	#1 OR #2 OR #3	15744
5.	"Metformin"[Mesh]	9947
6.	Metformin	16107
7.	(dimethylbiguanide OR apophage OR aron or benofomin OR dabex OR denkaform OR deson OR dextin OR diabetase OR diabetformin OR diabetmin OR diabetosan OR diabex OR diafat OR diaformin OR diaformina OR diametin OR diamin OR dianben OR diformin OR dimefor OR dimethylbiguanide OR dimethyldiguanide OR Dimethylguanylguanidine OR dybis)	18151
8.	{eraphage OR „espa-formin” OR „euform retard” OR fluamine OR flumamine OR fornidd OR fortamet OR glaformil OR glibudon OR glifage OR gliguanid OR glucaminol OR glucofage OR glucofago OR glucoform OR glucoformin OR glucohexal OR glucoless OR glucomet OR glucomin OR glucomine OR gluconil OR glucophage OR glucostop OR glucotika OR gludepatic OR glufor OR gluformin OR glukophage OR glumeformin OR glumet OR glumetza OR glupa OR glustress OR glyciphage OR glycomet OR glycon OR glycoran OR glyformin OR glymet)	27807
9.	(haurymellin OR hipoglucin OR islotin OR juformin OR la6023 OR maformin OR meglucon OR meguan OR melbin OR melformin OR mellittin OR merckformin OR mescorit OR metaformin OR metfogamma OR metforal OR metformax OR „metformin hydrochloride” OR „Metformin HCl” OR metformine OR methformin OR metiguanide OR metomin OR metphormin OR miformin OR neoform OR riomet OR risidon OR siamformet OR siofor OR thiabet OR vimetrol OR walaphage)	16185
10.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	29929
11.	#4 AND #10	1409
12.	#4 AND #10	852

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Review; Humans	

Data wyszukiwania: 27.07.2017 r.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Polycystic Ovary Syndrome]	1031
2.	Polycystic Ovary Syndrome	1972
3.	'cystic ovary' OR 'polycystic ovary' OR 'micropolycystic ovary' OR 'multiple follicle cyst' OR 'polycystic ovarian disease' OR 'polycystic ovary disease' OR 'stein cohen leventhal syndrome' OR 'stein leventhal disease' OR 'Stein Leventhal syndrome' OR 'Sclerocystic Ovarian Degeneration' OR 'Sclerocystic Ovary Syndrome' OR 'Polycystic Ovarian Syndrome' OR 'Sclerocystic Ovaries' OR 'Sclerocystic Ovary'	2279
4.	#1 OR #2 OR #3	2279
5.	MeSH descriptor: [Metformin]	2132
6.	Metformin	5567
7.	'1, 1 dimethylbiguanide' OR apophage OR aron or benofomin OR dabex OR denkaform OR deson OR dextin OR diabetase OR 'diabetase s' OR diabetformin OR diabetmin OR 'diabetmin retard' OR diabetosan OR diabex OR diafat OR diaformin OR diaformina OR 'diaformina lp' OR diametin OR diamin OR dianben OR diformin OR 'diformin retard' OR dimefor OR dimethylbiguanide OR dimethyldiguanide OR Dimethylguanylguanidine OR dmgg OR dybis	114
8.	eraphage OR 'espa-formin' OR 'euform retard' OR fluamine OR flumamine OR formidd OR fortamet OR glaformil OR glibudon OR glifage OR gliguanid OR glucaminol OR glucofage OR glucofago OR glucoform OR glucoformin OR glucohexal OR glucoless OR glucomet OR glucomin OR glucomine OR gluconil OR glucophage OR 'glucophage forte' OR 'glucophage retard' OR 'glucophage sr' OR 'glucophage xr' OR 'glucophage xr extended release' OR 'glucophage-mite' OR glucostop OR glucotika OR gludepatic OR glufor OR gluformin OR glukophage OR glumeformin OR glumet OR glumetza OR glupa OR glustress OR glyciphage OR glycomet OR glycon OR glycoran OR glyformin OR glymet	47
9.	haurymellin OR hipoglucin OR 'i-max' OR islotin OR jufornin OR 'la 6023' OR la6023 OR maformin OR meglucon OR meguan OR melbin OR melfornin OR mellittin OR merckformin OR mescorit OR metaformin OR metfogamma OR metforal OR metformax OR 'metformin hydrochloride' OR 'Metformin HCl' OR metformine OR methformin OR metiguanide OR metomin OR methormin OR miformin OR 'n dimethylguanylguanide' OR 'n, n dimethyldiguanide' OR 'n, n dimethyl biguanidine' OR 'n, n dimethylbiguanide' OR 'n, n dimethylbiguanide retard' OR 'n, n dimethylbiguanidine' OR 'n, n dimethyldiguanide' OR 'n, n dimethylguanylguanidine' OR neofornin	189



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	OR nndg OR 'reglus-500' OR riomet OR risidon OR siamformet OR siofor OR thiabet OR vimetrol OR walaphage	
10.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	5688
11.	#4 AND #10	720

Data wyszukiwania: 27.07.2017 r.

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'ovary polycystic disease'/exp	22895
2.	'polycystic ovary syndrome'	13775
3.	'cystic ovary' OR 'polycystic ovary' OR 'micropolycystic ovary' OR 'multiple follicle cyst' OR 'polycystic ovarian disease' OR 'polycystic ovary disease' OR 'stein cohen leventhal syndrome' OR 'stein leventhal disease' OR 'stein leventhal syndrome' OR 'sclerocystic ovarian degeneration' OR 'sclerocystic ovary syndrome' OR 'polycystic ovarian syndrome' OR 'sclerocystic ovaries' OR 'sclerocystic ovary'	18687
4.	#1 OR #2 OR #3	25017
5.	'metformin'/exp	48512
6.	metformin	50548
7.	'1, 1 dimethylbiguanide' OR apophage OR aron OR benofomin OR dabex OR denkaform OR deson OR dextin OR diabetase OR 'diabetase s' OR diabetformin OR diabetmin OR 'diabetmin retard' OR diabetosan OR diabex OR diafat OR diaformin OR diaformina OR 'diaformina lp' OR diametin OR diamin OR dianben OR diformin OR 'diformin retard' OR dimefor OR dimethylbiguanide OR dimethyldiguanide OR dimethylguanylguanidine OR dmgg OR dybis	6522
8.	eraphage OR 'espa-formin' OR 'euform retard' OR fluamine OR flumamine OR fornidd OR fortamet OR glaformil OR glibudon OR glifage OR gliguanid OR glucaminol OR glucofage OR glucofago OR glucoform OR glucoformin OR glucohexal OR glucoless OR glucomet OR glucomin OR glucomine OR gluconil OR glucophage OR 'glucophage forte' OR 'glucophage retard' OR 'glucophage sr' OR 'glucophage xr' OR 'glucophage xr extended release' OR 'glucophage-mite' OR gluco-stop OR gluco-tika OR gludepatic OR glufor OR gluformin OR glukophage OR glumeformin OR glumet OR glumetza OR glupa OR glustress OR glyciphage OR glycomet OR glycon OR glycoran OR glyformin OR glymet	1935
9.	haurymellin OR hipoglucin OR 'i-max' OR islotin OR juformin OR 'la 6023' OR la6023 OR maformin OR meglucon OR meguan OR melbin OR melformin OR mellittin OR merckformin OR mescorit OR metaformin OR metfogamma OR metforal OR metformax OR 'metformin hydrochloride' OR 'metformin hcl' OR metformine OR methformin OR metiguanide OR metomin OR metphormin OR	2068

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	miformin OR 'n dimethylguanylguanide' OR 'n, n dimethyl biguanidine' OR 'n, n dimethylbiguanide' OR 'n, n dimethylbiguanide retard' OR 'n, n dimethylbiguanidine' OR 'n, n dimethyldiguanide' OR 'n, n dimethylguanylguanidine' OR neoform OR nndg OR 'reglus-500' OR riomet OR risidon OR siamformet OR siofor OR thiabet OR vimetrol OR walaphage	
10.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	57633
11.	#4 AND #10	3389
12.	#11 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	1314
13.	#11 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de OR 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	1203
14.	#11 AND [embase]/lim	3210
15.	#14 AND [animals]/lim	106
16.	#14 NOT #15	3104
17.	#16 AND ([editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim)	1247
18.	#16 NOT #17	1857

Data wyszukiwania: 27.07.2017 r.

## 9.2. Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie głównej.

**Badania dla porównania:** metforminaa vs placebo w populacji pacjentek z PCOS to: *Agarwal 2010, Chou 2003, Eisenhardt 2006, Kelly 2002, Lord 2006, Moghetti 2000, Zahra 2017.*

Tabela 8. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (*Agarwal 2010*)

Badanie		<i>Agarwal 2010</i>
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		5
Liczba ośrodków		Badanie jednoośrodkowe (Wielka Brytania)
Metod	Typ badania	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami naprzemiennymi (ang. crossover) (podtyp II A)

<b>Randomizacja</b>	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (metformina vs placebo) w stosunku 1:1 przy użyciu listy wygenerowanej komputerowo
<b>Zaślepienie</b>	Badanie podwójnie zaślepione (ang. <i>double-blind</i> ) (zarówno pacjenci jak i lekarze prowadzący badanie nie wiedzą jaka interwencja została przydzielona w grupie)
<b>Hipoteza badawcza</b>	Nie zdefiniowano
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	I-rzędowe: zmiany w sztywności aorty (Aix, T <sub>R</sub> , bPWV, aPWV), funkcjonowaniu śródbłonna i ciśnieniu tętniczym (centralnym i obwodowym)  II-rzędowe: zmiany w stężeniu androgenów w surowicy krwi (testosteron, SHBG, FAI), składzie ciała (masa ciała, BMI, zawartość tkanki tłuszczowej, obwód w talii i w biodrach) oraz biochemiczne parametry związane z metabolizmem (całkowity cholesterol, HDL, LDL, poziom triglicerydów, adiponektyny, CRP, inhibitora aktywatora plazminogenu 1, glukoza na czczo, insulina na czczo oraz HOMA-IR)  Profil bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (wyniki przedstawiono dla pacjentów którzy ukończyli badanie).
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Utracono 5 pacjentek, jedną z powodu zajścia w ciążę, 4 z powodu nie stawienia się na badania
<b>Źródła finansowania</b>	Royal College of Physicians
<b>Publikacje do badania</b>	Agarwal 2010

#### Kryteria włączenia

- Pacjentki ze zdiagnozowanym zespołem policystycznych jajników zgodnie z kryteriami Rotterdamskimi
- Pacjentki z nadmiarem androgenów (kliniczne objawy hiperandrogenizmu i/lub podwyższony poziom testosteronu) i z zaburzeniami owulacji (mniej niż 6 cykli na rok)
- Wiek pomiędzy 18-35 lat

#### Kryteria wykluczenia

- Ciąża lub planowanie ciąży
- Karmienie piersią
- Wrodzony przerost nadnerczy, zespół Cushinga, nowotwór wydzielający androgeny, hiperprolaktynemia, choroby tarczycy
- Stosowanie w ciągu ostatnich 6 miesięcy doustnej antykoncepcji, leków przeciwcukrzycowych lub antiandrogenów
- Przeciwwskazania co do stosowania metforminy, włączając niewydolność nerek lub wątroby
- Nadciśnienie, hiperlipidemia lub cukrzyca w historii

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	łącznie
<b>Liczebność, n</b>	30
<b>Włączeni do oceny efektywności</b>	25
<b>Mediana wieku (zakres), lata*</b>	30 (18-35)
<b>Średnia masa ciała (SD), kg</b>	96,5 (23,4)
<b>Średnie BMI (SD), kg/m<sup>2</sup></b>	34,9 (6,8)

Mediana insuliny na czczo (zakres), pmol/l	20,7 (5,1-42,2)
Średnia glukoza na czczo (SD), mmol/l	5,1 (0,5)
Mediana HOMA-IR (zakres)	2,5 (0,7-4,8)
Średni testosteron (SD), nmol/l	2,6 (0,8)
Mediana SHBG (zakres), nmol/l	33,2 (18,5-174,3)
Mediana FAI (zakres)	7,6 (0,8-18,4)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Metformina:	Placebo:
	I tydzień: 500 mg 1x dziennie II tydzień: 500 mg 2x dziennie Kolejne tygodnie: 500 mg 3x dziennie	I tydzień: 1x dziennie II tydzień: 2x dziennie Kolejne tygodnie: 3x dziennie
	Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami naprzemiennymi (ang. crossover). Pacjentki (n=30) przydzielone zostały do dwóch grup po 15 uczestniczek, każda z grup rozpoczynała terapię inną interwencją, leczenie trwało 12 tygodni po których następowało 8 tygodni fazy wash-out bez leczenia, a następnie zamiana interwencji w grupach i kolejny okres 12-tygodniowej terapii. Oceny punktów końcowych dokonywano po zakończeniu każdego z 12-tygodniowych okresów leczenia i pod koniec fazy wash-out.	
Sposób podawania leku	Doustnie (tabletki)	Doustnie (tabletki)
Okres leczenia	12 tygodni	
Okres obserwacji	32 tygodnie	

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Masa ciała	Zmiana masy ciała po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia z różnic (MD) (kg)
BMI	Zmiana wskaźnika masy ciała (współczynnik powstały przez podzielenie masy ciała podanej w kilogramach przez kwadrat wysokości podanej w metrach) po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia z różnic (MD) (kg/m <sup>2</sup> )
Glukoza na czczo	Zmiana stężenia glukozy we krwi pobranej na czczo, po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia z różnic (MD) (mmol/l)
Insulina na czczo	Zmiana stężenia insuliny we krwi pobranej na czczo, po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia z różnic (MD) (pmol/l)
HOMA-IR	Zmiana współczynnika insulinooporności obliczango wg wzoru: HOMA-IR = insulinemia na czczo (μIU/ml) × glikemia na czczo (mmol/l)/x22,5 po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia z różnic (MD)
Testosteron	Zmiana stężenia testosteronu we krwi po okresie 3 miesięcy leczenia.	Średnia z różnic (MD) (nmol/l)
SHBG	Zmiana stężenia białka wiążącego hormony płciowe (ang. <i>sex hormone binding globulin</i> , SHGB) we krwi po okresie 3 miesięcy leczenia.	Średnia z różnic (MD) (nmol/l)

FAI	Zmiana wartości FAI po okresie 3 miesięcy leczenia. Indeks Wolnych Androgenów (ang. <i>Free Androgen Index</i> , FAI) - Odzwierciedla stężenie testosteronu nie związanego z białkiem SHBG. FAI= testosteron całkowity (nmol/l) × 100/SHBG (nmol/l)	Średnia z różnic (MD)
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Liczba zdarzeń niepożądanych w okresie 3 miesięcy leczenia	n

Tabela 9. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Chou 2003)

Badanie	Chou 2003
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	3
Liczba ośrodków	Badanie jednoośrodkowe (ośrodek w Brazylii)
<b>Metodyka</b>	
Typ badania	RCT, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi (podtyp II A)
Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (metformina vs placebo) w stosunku 15:17 przy użyciu tabeli liczb losowych
Zaślepienie	Badanie podwójnie zaślepione (ang. <i>double-blind</i> ) (zarówno pacjenci jak i lekarze prowadzący badanie nie wiedzą jaka interwencja została przydzielona w grupie)
Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	BMI, współczynnik WHR (ang. <i>waist-hip ratio</i> ), ciśnienie tętnicze, stężenie LH, stosunek LH do FSH, testosteron całkowity, SHBG, insulina na czczo, glukoza na czczo, współczynnik IGR, całkowity cholesterol, LDL, HDL, triglicerydy, stosunek triglicerydów do HDL, miesiączkowanie
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (wyniki przedstawiono dla pacjentów którzy ukończyli badanie)
Utrata pacjentów z badania	Utracono jedną pacjentkę z grupy leczonej metforminą oraz jedną pacjentkę z grupy placebo.
Źródła finansowania	Brak danych
Publikacje do badania	Chou 2003
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek od 16 do 42 lat;</li> <li>• Zdiagnozowany zespół policystycznych jajników definiowany jako obecność rzadkich miesiączek (nie więcej niż 6 cykli w poprzednich miesiącach) i hiperandrogenizm (podwyższony poziom całkowitego testosteronu lub hirsutyzm);</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cięża;</li> </ul>	



- Hiperprolaktynemia, dysfunkcja tarczycy, nowotwór wydzielający androgeny;
- Wrodzony przerost nadnerczy o późnym początku

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Metformina	Placebo
Liczebność, n	15	17
Włączeni do oceny efektywności, n	14	16
Średnia wieku (SD), lata	24 (5)	24,5 (6,1)
Średnie BMI (SD), kg/m <sup>2</sup>	35,6 (4,9)	37,4 (6)
Średni testosteron całkowity (SD), ng/dl	58 (20)	69,1 (31,8)
Mediana SHBG (zakres), nmol/l	26,1 (17,3-36,7)	27,8 (20,0-40,6)
Insulina na czczo, mediana (zakres), μIU/ml	40,3 (29,2-50,6)	33,4 (22,0-57,2)
Średnia glukoza na czczo (SD), mg/dl	101,8 (21,8)	97,8 (14,3)
Regularnie miesiączkujące (%), n	0 (0%)	0 (0%)
Rzadko miesiączkujące (%), n	3 (21%)	4 (25%)
Brak miesiączkowania (%), n	11 (79%)	12 (75%)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Metformina: 500 mg 3x dziennie	Placebo: 3x dziennie
	Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami równoległymi. Oceny punktów końcowych w obydwu grupach dokonano po 3 miesiącach	
Sposób podawania leku	Doustnie (metformina)	Doustnie (placebo)
Okres leczenia	3 miesiące	
Okres obserwacji	3 miesiące	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
BMI	Zmiana wskaźnika masy ciała (współczynnik powstały przez podzielenie masy ciała podanej w kilogramach przez kwadrat wysokości podanej w metrach) po okresie 3 miesięcy leczenia.	Średnia (SD) (kg/m <sup>2</sup> )
Testosteron całkowity	Zmiana stężenia testosteronu we krwi po okresie 3 miesięcy.	Średnia (SD) (ng/dl)
SHBG	Zmiana stężenia białka wiążącego hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin, SHBG) we krwi po okresie 3 miesięcy.	Mediana (zakres) (nmol/l)
Insulina na czczo	Zmiana stężenia insuliny we krwi pobranej na czczo, po okresie 3 miesięcy leczenia	Mediana (zakres) (μIU/ml)
Glukoza na czczo	Zmiana stężenia glukozy we krwi pobranej na czczo, po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia (SD) (mg/dl)
Współczynnik IGR na czczo	Zmiana wartości współczynnika IGR na czczo po okresie 3 miesięcy leczenia.	Mediana (zakres) (mUI/mg)

	IGR – ang. <i>Insulin-Glucose Ratio</i> – współczynnik poziomu insuliny i glukozy we krwi. Stosunek stężenia insuliny do glukozy	
Prawdopodobieństwo wystąpienia regularnych miesiączek	Odsetek pacjentek, u których doszło do wystąpienia regularnych miesiączek w okresie 3 miesięcy leczenia.	n (%)
Prawdopodobieństwo wystąpienia rzadkich miesiączek	Odsetek pacjentek, u których doszło do wystąpienia rzadkich miesiączek w okresie 3 miesięcy leczenia.	n (%)
Ryzyko wystąpienia braku miesiączek	Odsetek pacjentek, u których nie wystąpiła miesiączka w okresie 3 miesięcy leczenia	n (%)

Tabela 10. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Eisenhardt 2006)

Badanie	Eisenhardt 2006
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	3
Liczba ośrodków	Badanie jednośrodkowe (Niemcy)
<b>Metodyka:</b>	
Typ badania	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi (podtyp II A)
Randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją na podstawie insulinooporności. Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (metformina vs placebo) przy użyciu kodu wygenerowanego komputerowo
Zaślepienie	Badanie podwójnie zaślepienie (ang. double-blind) (zarówno pacjenci jak i lekarze prowadzący badanie nie wiedzą jaka interwencja została przydzielona w grupie)
Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Zaburzenia miesiączkowania, masa ciała, BMI, hirsutyzm, obecność policystycznych jajników, objętość jajników, glukoza (na czczo, pole pod krzywą), poziom insuliny (na czczo, pole pod krzywą), stosunek glukozy do insuliny (na czczo, pole pod krzywą), HOMA-IR, QUICKI, wskaźnik funkcji komórek β, parametry hormonalne (DHEA-S, testosteron, androstendion, LH, FSH, estradiol, SHBG), cholesterol całkowity, stężenie triglicerydów, HDL, LDL  Profil bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (wyniki przedstawiono dla pacjentów którzy ukończyli badanie)
Utrata pacjentów z badania	Utracono 7 pacjentek, 3 z powodu zajścia w ciążę, 4 zrezygnowały z uczestnictwa
Źródła finansowania	Brak zewnętrznego finansowania
Publikacje do badania	Eisenhardt 2006
<b>Kryteria włączenia</b>	

- Pacjentki skarżące się na zaburzenia miesiączkowania i niepłodność i/lub kliniczne objawy hiperandrogenizmu (hirsutyzm, trądzik);
- Pacjentki ze zdiagnozowanym zespołem policystycznych jajników, u których stwierdzono zaburzenia owulacji z rzadkimi miesiączkami (długość cyklu > 35 dni, mniej niż 9 cykli na rok) lub brakiem miesiączki (długość cyklu > 12 tygodni) i obecność policystycznych jajników w obrazie USG zgodnie z kryteriami Rotterdamskimi;
- Wiek pomiędzy 21-36 lat

#### Kryteria wykluczenia

- Nieprawidłowa tolerancja glukozy, cukrzyca, hiperprolaktynemia, zaburzenia funkcjonowania tarczycy, wrodzony przerost nadnerczy o późnym początku, zespół Cushinga;
- Stosowanie leków mogących wpływać na profil hormonalny oraz leków na otyłość w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- Choroby serca, wątroby, nerek;
- Ciąża

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Metformina	Placebo
Liczebność, n	22	23
Wiek, lata*	27,0 (24,9-30,7)	29,7 (26,8-32,4)
Insulinooporność, n	15	17
Rzadkie miesiączki, n	8	13
Brak miesiączki, n	14	10
Masa ciała (zakres), kg*	81,3 (72,1-86,3)	85,7 (76,3-91,4)
BMI (zakres), kg/m <sup>2</sup> *	28,9 (23,3-34,1)	32,4 (27,9-37,5)
Hirsutyzm, wynik w skali F-G*	10,1 (8,5-12,3)	9,3 (7,8-11,2)
Obecność policystycznych jajników (%)	100	100
Objętość jajnika (zakres), ml*	14,2 (10,7-18,1)	13,8 (10,4-16,2)
Glukoza na czczo (zakres), mg/dl*	83,0 (78-90)	84,0 (77-88)
HOMA-IR*	4,65 (2,85-5,59)	4,53 (3,32-5,89)
Testosteron, nmol/l*	1,59 (1,14-2,31)	1,66 (1,14-2,11)
SHBG, nmol/l*	29,1 (18,9-40,0)	17,1 (11,5-28,2)

#### Charakterystyka interwencji

	Metformina:	Placebo:
Dawkowanie	I tydzień: 500 mg 2x dziennie Kolejne tygodnie: 500 mg 3x dziennie	I tydzień: 2x dziennie Kolejne tygodnie: 3x dziennie
Sposób podawania leku	Doustnie (metformina)	Doustnie (placebo)
Okres leczenia	12 tygodni	
Okres obserwacji	12 tygodni	

Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami równoległymi. Oceny punktów końcowych w obydwu grupach dokonywano co 4 tygodnie.

#### Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Masa ciała	Zmiana masy ciała po okresie 3 miesięcy leczenia	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli) (kg)

<b>BMI</b>	Zmiana wskaźnika masy ciała (współczynnik powstały przez podzielenie masy ciała podanej w kilogramach przez kwadrat wysokości podanej w metrach) po okresie 3 miesięcy leczenia	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli) (kg/m <sup>2</sup> )
<b>Glukoza na czczo</b>	Zmiana stężenia glukozy we krwi pobranej na czczo, po okresie 3 miesięcy leczenia	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli) (mg/dl)
<b>Pole pod krzywą stężenia glukozy (AUC – glukoza)</b>	Zmiana pola pod krzywą wykreśloną na podstawie zmian stężenia glukozy podczas 120 min doustnego testu obciążenia glukozą (75g), po okresie 3 miesięcy leczenia.  Pole obliczono według wzoru:  $AUC\text{-glukoza} = \text{glukoza}_{0'} \times 0,25 + \text{glukoza}_{30'} \times 0,5 + \text{glukoza}_{60'} \times 0,75 + \text{glukoza}_{120'} \times 0,5$	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli) (mg/dl x 120min)
<b>Insulina na czczo</b>	Zmiana stężenia insuliny we krwi pobranej na czczo, po okresie 3 miesięcy leczenia	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli) (μU/ml)
<b>Pole pod krzywą stężenia insuliny (AUC – insulina)</b>	Zmiana pola pod krzywą wykreśloną na podstawie zmian stężenia insuliny podczas 120 min doustnego testu obciążenia glukozą (75g), po okresie 3 miesięcy leczenia.  Pole obliczono według wzoru:  $AUC\text{-insulina} = \text{insulina}_{0'} \times 0,25 + \text{insulina}_{30'} \times 0,5 + \text{insulina}_{60'} \times 0,75 + \text{insulina}_{120'} \times 0,5$	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli) (μU/dl x 120)
<b>Pole pod krzywą stosunku stężenia glukozy do insuliny</b>	Zmiana pola pod krzywą wykreśloną na podstawie zmian stosunku stężenia glukozy do insuliny podczas 120 min doustnego testu obciążenia glukozą (75g), po okresie 3 miesięcy leczenia.	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli)
<b>Stosunek glukozy do insuliny</b>	Zmiana stosunku stężenia glukozy na czczo (mg/dl) do insuliny na czczo (μU/ml), po okresie 3 miesięcy leczenia.	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli)
<b>HOMA-IR</b>	Zmiana współczynnika insulinooporności obliczango wg wzoru:  $HOMA\text{-IR} = \text{insulinemia na czczo } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glikemia na czczo (mmol/l)} / \times 22,5$  po okresie 3 miesięcy leczenia	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli)
<b>QUICKI</b>	Zmiana wskaźnik insulinooporności (QUICKI - ang. <i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i> ) obliczanego wg. wzoru:  $QUICKI = 1 / (\log \text{insulinemii na czczo } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{glikemii na czczo (mg/dl)})$  po okresie 3 miesięcy leczenia	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli)
<b>Testosteron</b>	Zmiana stężenia testosteronu we krwi po okresie 3 miesięcy leczenia.	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli) (nmol/l)



<b>SHBG</b>	Zmiana stężenia białka wiążącego hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin, SHBG) we krwi, po okresie 3 miesięcy leczenia.	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli) (nmol/l)
<b>Hirsutyzm</b>	Zmiana stopnia nasilenia hirsutyzmu wg. skali Ferrimana i Gallweya (hirsutyzm ocenia się 9 miejscach ciała, stopień owłosienia ocenia się przyznając od 0-4 pkt. w każdej lokalizacji, podstawę rozpoznania hirsutyzmu stanowi uzyskanie przez pacjentkę co najmniej 8 pkt.), po okresie 3 miesięcy leczenia.	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli)
<b>Prawdopodobieństwo wystąpienia regularnych miesiączek</b>	Odsetek pacjentek, u których doszło do wystąpienia regularnych miesiączek w okresie 3 miesięcy leczenia.	n (%)
<b>Prawdopodobieństwo wystąpienia rzadkich miesiączek</b>	Odsetek pacjentek, u których doszło do wystąpienia rzadkich miesiączek w okresie 3 miesięcy leczenia.	n (%)
<b>Ryzyko wystąpienia braku miesiączek</b>	Odsetek pacjentek, u których doszło do wystąpienia braku miesiączek w okresie 3 miesięcy leczenia	n (%)
<b>Obecność policystycznych jajników</b>	Zmiana odsetka pacjentek ze stwierdzoną zgodnie z kryteriami Rotterdamskimi obecnością policystycznych jajników, po okresie 3 miesięcy leczenia.	%
<b>Objętość jajników</b>	Zmiana objętości jajników stwierdzonrj na podstawie obrazu USG, po okresie 3 miesięcy leczenia.	Mediana (zakres 1- 3 kwartyli) (ml)
<b>Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych</b>	Odsetek pacjentek, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w okresie 3 miesięcy leczenia.	nd

\*wyniki stanowią medianę, w nawiasach podano zakres od 1 – 3 kwartyli

Tabela 11. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Kelly 2002)

Badanie		Kelly 2002
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		3
Liczba ośrodków		Badanie jednośrodkowe
<b>Metodyka</b>	Typ badania	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami naprzemiennymi (ang. crossover) (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (metformina vs placebo) poprzez rzuty monetą.
	Zaślepienie	Badanie podwójnie zaślepienie (ang. double-blind) (zarówno pacjenci jak i lekarze prowadzący badanie nie wiedzą jaka interwencja została przydzielona w grupie)
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Masa ciała, współczynnik WHR (ang. waist-hip ratio), ciśnienie tętnicze, szybkość wzrostu owłosienia, nasilenie hirsutyzmu (skala F-G, opinia pacjentki), testosteron całkowity, SHBG, FAI, androstendion, DHEAS, całkowity cholesterol, profil lipidowy, częstotliwość cykli menstruacyjnych

<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (wyniki przedstawiono dla pacjentów którzy ukończyli badanie)
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Utracono 6 pacjentek, 3 z powodu nieprzestrzegania zaleceń, 3 zrezygnowały z powodu braku efektów (wszystkie 3 w pierwszej fazie, w grupie placebo)
<b>Źródła finansowania</b>	Brak danych
<b>Publikacje do badania</b>	Kelly 2002

#### Kryteria włączenia

- Zespół policystycznych jajników definiowany jako nadmiar androgenów (testosteron całkowity >3,6 nmol/l lub FAI≥9%) z zaburzeniami owulacji (mniej niż 6 cykli menstruacyjnych na rok)
- Hirsutyzm (więcej niż 8 pkt. w skali Ferrimana-Gallweya)
- Brak poprawy hirsutyzmu po 6 miesiącach doustnego stosowania Dianette (etynyloestradiol 35µg, octan cyproteronu 2mg)

#### Kryteria wykluczenia

- Wrodzony przerost nadnerczy o późnym początku, hiperprolaktynemia, nowotwór wydzielający androgeny
- Aktywne leczenie hirsutyzmu w ostatnich 6 miesiącach poprzedzających badanie

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Ogółem
Liczebność, n	15
Średnia masa ciała (SE), kg	94,3 (7,6)
Hirsutyzm, średni wynik w skali F-G (SE)	17,7 (1,4)
Średni poziom testosteronu (SE), nmol/l	3,2 (0,3)
Średni SHBG (SE), nmol/l	20,5 (1,2)
Średni FAI (SE)	15,5 (1,4)

#### Charakterystyka interwencji

	Metformina:	Placebo:
<b>Dawkowanie</b>	I tydzień: 500 mg 1x dziennie II tydzień: 500 mg 2x dziennie Kolejne tygodnie: 500 mg 3x dziennie	I tydzień: 1x dziennie II tydzień: 2x dziennie Kolejne tygodnie: 3x dziennie
<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie (metformina)	Doustnie (placebo)
<b>Okres leczenia</b>	6 miesięcy	
<b>Okres obserwacji</b>	14 miesięcy	

Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami naprzemiennymi (ang. crossover). Pacjentki (n=15) przydzielone zostały do dwóch grup, każda z grup rozpoczęła terapię inną interwencją, leczenie trwało miesiące po których następowały 2 miesięce fazy wash-out bez leczenia, a następnie zamiana interwencji w grupach i kolejny okres 6-miesięcznej terapii. Oceny punktów końcowych dokonywano po zakończeniu każdego z 6-miesięcznych okresów leczenia i pod koniec fazy wash-out.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Masa ciała	Zmiana masy ciała po okresie 6 miesięcy leczenia.	Średnia (SE) (kg)
Całkowity testosteron	Zmiana stężenia testosteronu we krwi po okresie 6 miesięcy leczenia.	Średnia (SE) (nmol/l)
SHBG	Zmiana stężenia białka wiążącego hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin, SHBG) we krwi, po okresie 6 miesięcy leczenia.	Średnia (SE) (nmol/l)
FAI	Zmiana wartości FAI po okresie 6 miesięcy leczenia. Indeks Wolnych Androgenów (ang. <i>Free Androgen Index</i> , FAI). Odzwierciedla stężenie testosteronu nie związanego z białkiem SHBG. $FAI = \text{testosteron całkowity (nmol/l)} \times 100 / \text{SHBG (nmol/l)}$	Średnia (SE)
Hirsutyzm [wynik F-G]	Zmiana stopnia nasilenia hirsutyzmu wg. skali Ferrimana i Gallweya (hirsutyzm ocenia się 9 miejscach ciała, stopień owłosienia ocenia się przyznając od 0-4 pkt. w każdej lokalizacji, podstawę rozpoznania hirsutyzmu stanowi uzyskanie przez pacjentkę co najmniej 8 pkt.), po okresie 6 miesięcy leczenia.	Średnia (SE)
Hirsutyzm [samo-ocena]	Zmiana opinii pacjentki na temat skuteczności leczenia wyrażonej w 5-punktowej skali (1-znaczna poprawa, 2-poprawa, 3-brak różnicy, 4-pogorszenie, 5-znaczne pogorszenie), po okresie 6 miesięcy leczenia.	Średnia (SE)
Hirsutyzm [prędkość wzrostu owłosienia]	Zmiana prędkości wzrostu owłosienia obliczona jako iloraz z średniej długości owłosienia i ilości dni od ostatniego golenia, po okresie 6 miesięcy leczenia.	Średnia (SE) (mm/dzień)
Częstotliwość cykli menstruacyjnych	Zmiana ilości cykli na miesiąc, podczas 6 miesięcy leczenia.	Średnia (SE)

Tabela 12. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Lord 2006)

Badanie	Lord 2006
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	4
Liczba ośrodków	Badanie jednośrodkowe
Σ ☞ Typ badania	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi (podtyp II A)

<b>Randomizacja</b>	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (metformina vs placebo). Randomizacja blokowa.
<b>Zaślepienie</b>	Badanie podwójnie zaślepienie (ang. double-blind) (zarówno pacjenci jak i lekarze prowadzący badanie nie wiedzą jaka interwencja została przydzielona w grupie)
<b>Hipoteza badawcza</b>	Nie zdefiniowano
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	I-rzędowe: masa trzewnej tkanki tłuszczowej II-rzędowe: podskórna tkanka tłuszczowa, masa ciała, BMI, obwód talii, obwód w pasie, ciśnienie tętnicze, insulina na czczo, glukoza na czczo, HOMA-IR, HOMA $\beta$ -cell, poziom testosteronu i SHBG, FAI, profil lipidowy (cholesterol całkowity, triglicerydy, HDL, LDL), mocznik, HbA1C, owulacja
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (wyniki przedstawiono dla pacjentów którzy ukończyli badanie)
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Utracono 8 pacjentek, 5 z powodu zajścia w ciążę, 3 utraconych z nadzoru
<b>Źródła finansowania</b>	Brak danych
<b>Publikacje do badania</b>	Lord 2006

#### Kryteria włączenia

- Zespół policystycznych jajników definiowany jako brak owulacji (rzadkie miesiączki (mniej niż 6 miesiączek w ostatnich 12 miesiącach) lub progesteron w fazie lutealnej < 20 nmol/l) i podwyższony poziom androgenów (FAI > 50)
- 18 – 40 lat

#### Kryteria wykluczenia

- Cukrzyca, zaburzenia funkcjonowania tarczycy, podwyższony poziom prolaktyny, wrodzony przerost nadnerczy o późnym początku;
- Stosowanie leków mogących wpływać na metabolizm insulinowy oraz leków wywołujących owulację w ciągu ostatnich 2 miesięcy;
- Ciąża

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Metformina	Placebo
Liczebność, n	22	22
Wykluczone z badania, n	1	3
Włączeni do oceny efektywności, n	21	19
Średnia wieku (SD), lata	27,76 (4,89)	30,63 (4,84)
Średnia masa ciała (SD), kg	92,43 (16,49)	97,84 (16,18)
Średnie BMI (SD), kg/m <sup>2</sup>	33,74 (6,74)	36,37 (7,46)
Średni poziom testosteronu (SD), nmol/l	2,60 (0,78)	2,74 (0,65)
Średni SHBG (SD), nmol/l	36,74 (44,31)	30,58 (8,41)
Średni FAI (SD)	11,07 (5,26)	9,56 (3,21)
Średnia glukoza na czczo (SD), mmol/l	5,06 (0,55)	5,17 (0,42)
Średnia insulina na czczo (SD), mIU/l	21,57 (15,54)	18,85 (6,04)
Średni HOMA-IR (SD)	4,91 (3,72)	4,35 (1,51)

#### Charakterystyka interwencji



<b>Dawkowanie</b>	Metformina: 500 mg 3x dziennie	Placebo: 3x dziennie
	Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami równoległymi. Oceny punktów końcowych w obydwu grupach dokonano po 12 tygodniach leczenia..	
<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie (metformina)	Doustnie (placebo)
<b>Okres leczenia</b>	12 tygodni	
<b>Okres obserwacji</b>	12 tygodni	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja</b>	<b>Sposób przedstawienia wyników w analizie</b>
<b>Masa ciała</b>	Zmiana masy ciała po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia (SD) (kg)
<b>BMI</b>	Zmiana wskaźnika masy ciała (współczynnik powstały przez podzielenie masy ciała podanej w kilogramach przez kwadrat wysokości podanej w metrach) po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia (SD) (kg/m <sup>2</sup> )
<b>Testosteron</b>	Zmiana stężenia testosteronu we krwi po okresie 3 miesięcy leczenia.	Średnia (SD) (nmol/l)
<b>SHBG</b>	Zmiana stężenia białka wiążącego hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin, SHBG) we krwi, po okresie 3 miesięcy leczenia.	Średnia (SD) (nmol/l)
<b>FAI</b>	Zmiana wartości FAI po okresie 3 miesięcy leczenia. Indeks Wolnych Androgenów (ang. <i>Free Androgen Index</i> , FAI). Odzwierciedla stężenie testosteronu nie związanego z białkiem SHBG. $FAI = \frac{\text{testosteron całkowity (nmol/l)} \times 100}{SHBG \text{ (nmol/l)}}$	Średnia (SD)
<b>Glukoza na czczo</b>	Zmiana stężenia glukozy we krwi pobranej na czczo, po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia (SD) (mmol/l)
<b>Insulina na czczo</b>	Zmiana stężenia insuliny we krwi pobranej na czczo, po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia (SD) (mIU/l)
<b>HOMA-IR</b>	Zmiana współczynnika insulinooporności obliczango wg wzoru: $HOMA-IR = \frac{\text{insulinemia na czczo } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{glikemia na czczo (mmol/l)}}{22,5}$ po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia (SD)
<b>Prawdopodobieństwo wystąpienia owulacji</b>	Odsetek pacjentek, u których doszło do wystąpienia owulacji w okresie 3 miesięcy leczenia	n (%)
<b>Prawdopodobieństwo zajścia w ciążę</b>	Odsetek pacjentek, które zaszły w ciążę w okresie 3 miesięcy leczenia	n (%)

Tabela 13. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Moghetti 2000)

Badanie		Moghetti 2000
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		1
Liczba ośrodków		Badanie jednośrodkowe
<b>Metodyka</b>	Typ badania	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (metformina vs placebo). Nie podano metody randomizacji.
	Zaślepienie	Badanie podwójnie zaślepienie (ang. double-blind) (zarówno pacjenci jak i lekarze prowadzący badanie nie wiedzą jaka interwencja została przydzielona w grupie)
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Zmiana częstotliwości menstruacji, BMI, współczynnik WHR (ang. <i>waist-hip ratio</i>), nasilenie hirsutyzmu, ciśnienie tętnicze, test stymulacji agonistą GnRH (zmiana poziomu 17-hydroksyprogesteronu, gonadotropin i estradiolu), poziom FSH, LH, wolnego testosteronu, androstendionu, DHEAS, SHBG, glukoza na czczo, insulina na czczo, wyniki doustnego testu obciążenia glukozą (poziom glukozy, insuliny), wyniki hiperinsulinowej klamry euglikemicznej, poziom cholesterolu, profil lipidowy (HDL, LDL, triglicerydy).</p> <p>Profil bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądane ogółem, nudności, zgaga, ból nadbrzusza, układowe zawroty głowy, ból głowy), parametry bezpieczeństwa (hematologia, funkcja wątroby i nerek, poziom elektrolitów i kwasu moczowego we krwi)</p>	
Informacja o utracie pacjentów z badania		Brak danych
Analiza ITT		Brak informacji.
Utrata pacjentów z badania		Brak informacji
Źródła finansowania		Brak danych
Publikacje do badania		Moghetti 2000
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zespół policystycznych jajników definiowany jako hiperandrogenizm z przewlekłym brakiem owulacji;</li> <li>Wiek 18 – 35 lat</li> <li>Prawidłowa tolerancja glukozy wg. kryteriów WHO</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zespół Cushinga, niedobór 21-hydroksylazy o późnym początku, zaburzenia funkcjonowania tarczycy, nowotwór wydzielający androgeny;</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
Cecha populacji/parametr		Ogółem
Bardzo rzadkie owulacje (≤6 na rok), n		20

	Metformina	Placebo
Liczebność, n*	11	12
Średnia wieku (SE), lata	23,9 (1,2)	21,4 (1,4)
Średnie BMI (SE), kg/m <sup>2</sup>	27,1 (1,5)	32,6 (1,1)
Średni poziom wolnego testosteronu (SE), pmol/l	11,6 (1,8)	10,7 (1,4)
Średni SHBG (SE), nmol/l	35,6 (8,2)	33,5 (5,7)
Średnia glukoza na czczo (SE), mmol/l	4,7 (0,1)	5,0 (0,1)
Średnia insulina na czczo (SE), mIU/l	15,2 (4,6)	20,1 (4,0)
Średnia glikemia w teście OGTT (SE), mmol/l	6,3 (0,6)	6,1 (0,4)
Średnia insulinemia w teście OGTT (SE), μU/ml	109 (28)	99 (19)
Średnia insulinowrażliwość (SE), μmol/kg x min/μU/ml	4,91 (3,72)	4,35 (1,51)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Metformina:	Placebo:
	I tydzień: 500 mg 1x dziennie II tydzień: 500 mg 2x dziennie Kolejne tygodnie: 500 mg 3x dziennie	I tydzień: 1x dziennie II tydzień: 2x dziennie Kolejne tygodnie: 3x dziennie
Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami równoległymi. Oceny punktów końcowych w obydwu grupach dokonano po 6 miesiącach leczenia.		
Sposób podawania leku	Doustnie (metformina)	Doustnie (placebo)
Okres leczenia	6 miesięcy	
Okres obserwacji	6 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
BMI	Zmiana wskaźnika masy ciała (współczynnik powstały przez podzielenie masy ciała podanej w kilogramach przez kwadrat wysokości podanej w metrach) po okresie 6 miesięcy leczenia	Średnia (SE) (kg/m <sup>2</sup> )
Wolny testosteron	Zmiana stężenia wolnego testosteronu we krwi, po okresie 6 miesięcy leczenia.	Średnia (SE) (pmol/l)
SHBG	Zmiana stężenia białka wiążącego hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin, SHBG) we krwi, po okresie 6 miesięcy leczenia.	Średnia (SE) (nmol/l)
Glukoza na czczo	Zmiana stężenia glukozy we krwi pobranej na czczo, po okresie 6 miesięcy leczenia	Średnia (SE) (mmol/l)
Insulina na czczo	Zmiana stężenia insuliny we krwi pobranej na czczo, po okresie 6 miesięcy leczenia	Średnia (SE) (μU/ml)
Glikemia w teście OGTT	Zmiana glikemii w teście doustnego obciążenia glukozą (ang. oral glucose tolerance test, OGTT) (stężenie glukozy dwie godziny po spożyciu 75g glukozy), po okresie 6 miesięcy leczenia.	Średnia (SE) (mmol/l)
Insulinemia w teście OGTT	Zmiana insulinemii w teście doustnego obciążenia glukozą (ang. oral glucose tolerance test, OGTT) (stężenie insuliny dwie godziny po spożyciu 75g glukozy), po okresie 6 miesięcy leczenia.	Średnia (SE) (μU/ml)

<b>Insulinowrażliwość</b>	Zmiana miary wrażliwości na insulinę opisanej jako M/I, uzyskanej na podstawie wyników klamry glukozowej skorygowanej z glikemią przygodną, po okresie 6 miesięcy leczenia.	Średnia (SE) ( $\mu\text{mol/kg} \times \text{min}/\mu\text{U/ml}$ )
<b>Zmiana częstości miesiączkowania</b>	Zmiana częstości miesiączkowania w okresie 6 miesięcy leczenia.	Mediana różnicy (przedział międzykwartylowy) (cykle na miesiąc)
<b>Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych</b>	Odsetek pacjentek, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (zdarzenia niepożądane ogółem, nudności, zgaga, ból nadbrzusza, układowe zawroty głowy, ból głowy), w okresie 6 miesięcy leczenia	n (%)

\*liczebność w grupach na podstawie Patel 2017 [34]

Tabela 14. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Zahra 2017)

Badanie	Zahra 2017	
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration</b>	2	
<b>Liczba ośrodków</b>	Dwa ośrodki w Pakistanie	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	RCT, z grupami równoległymi (podtyp II A)
	<b>Randomizacja</b>	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (metformina vs placebo) w stosunku 1:1. Brak danych odnośnie metody randomizacji
	<b>Zaslepienie</b>	Brak informacji
	<b>Hipoteza badawcza</b>	Nie zdefiniowano
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe:</b>	Masa ciała, BMI, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, wielkość jajników, glukoza na czczo, insulina na czczo, HOMA-IR, stężenie FSH, LH, czynnika insulinopodobnego-3 (INSL3), wisfatyny, częstotliwość cykli miesiączkowych, długość cyklu mienstruacyjnego, utrata krwi podczas miesiączki, stopień hirsutyzmu	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.	
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (wyniki przedstawiono dla pacjentów którzy ukończyli badanie)	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Utracono 10 (33%) pacjentów z grupy leczonej metforminą oraz 10 (33%) pacjentów z grupy, w której podawano placebo.	
<b>Źródła finansowania</b>	Brak zewnętrznego finansowania.	
<b>Publikacje do badania</b>	Zahra 2017	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjentki ze zdiagnozowanym zespołem policystycznych jajników (PCOS) na podstawie obecności zaburzeń miesiączkowania, policystycznych jajników w obrazie USG (zgodnie z kryteriami ESHRE/ASRM 2003), hirsutyzmu lub podwyższonego poziomu androgenów.</li> </ul>		



Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie leków obniżających ciśnienie</li> </ul>		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Metformina	Placebo
Liczebność, n	30	30
Włączeni do oceny efektywności, n	20	20
Średni wiek (SD), lata	25,8 (6,1)	27,0 (6,3)
Średni BMI (SD), kg/m <sup>2</sup>	26,7 (6,5)	29,6 (9,9)
Średnia glukoza na czczo (SD), mg/dl	100,2 (9,5)	100,6 (7,3)
Średnia insulina na czczo (SD), IU/l	17,2 (9,2)	18,6 (7,5)
Średni HOMA-IR (SD)	4,2 (2,3)	4,6 (1,8)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Metformina: 500 mg 3x dziennie	Placebo:3x dziennie
	Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami równoległymi. Oceny punktów końcowych dokonano po 3 miesiącach leczenia..	
Sposób podawania leku	Brak danych	Brak danych
Okres leczenia	3 miesiące	
Okres obserwacji	3 miesiące	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (scharakteryzowano jedynie punkty końcowe uwzględnione w Analizie Problemu Decyzyjnego)		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Masa ciała	Zmiana masy ciała po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia (SD) (kg)
BMI	Zmiana wskaźnika masy ciała (współczynnik powstały przez podzielenie masy ciała podanej w kilogramach przez kwadrat wysokości podanej w metrach) po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia (SD) (kg/m <sup>2</sup> )
Wielkość jajników	Zmiana wielkości jajnika zmierzonej na podstawie obrazu USG po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia (SD) (mm)
Glukoza na czczo	Zmiana stężenia glukozy we krwi pobranej na czczo, po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia (SD) (mg/dl)
Insulina na czczo	Zmiana stężenia insuliny we krwi pobranej na czczo, po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia (SD) (IU/l)
HOMA-IR	Zmiana współczynnika insulinooporności obliczango wg wzoru: HOMA-IR = insulinemia na czczo (μIU/ml) × glikemia na czczo (mmol/l)/x22,5 po okresie 3 miesięcy leczenia	Średnia (SD)

*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Formetic® (Metformini hydrochloridum) w leczeniu zespołu policystycznych jajników*

<b>Częstotliwość cykli miesięczkowych</b>	Nie podano. Dane nie zostały przedstawione w analizie.	nd
<b>Stopień hirsutyzmu</b>	Nie podano. Dane nie zostały przedstawione w analizie	nd

### 9.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

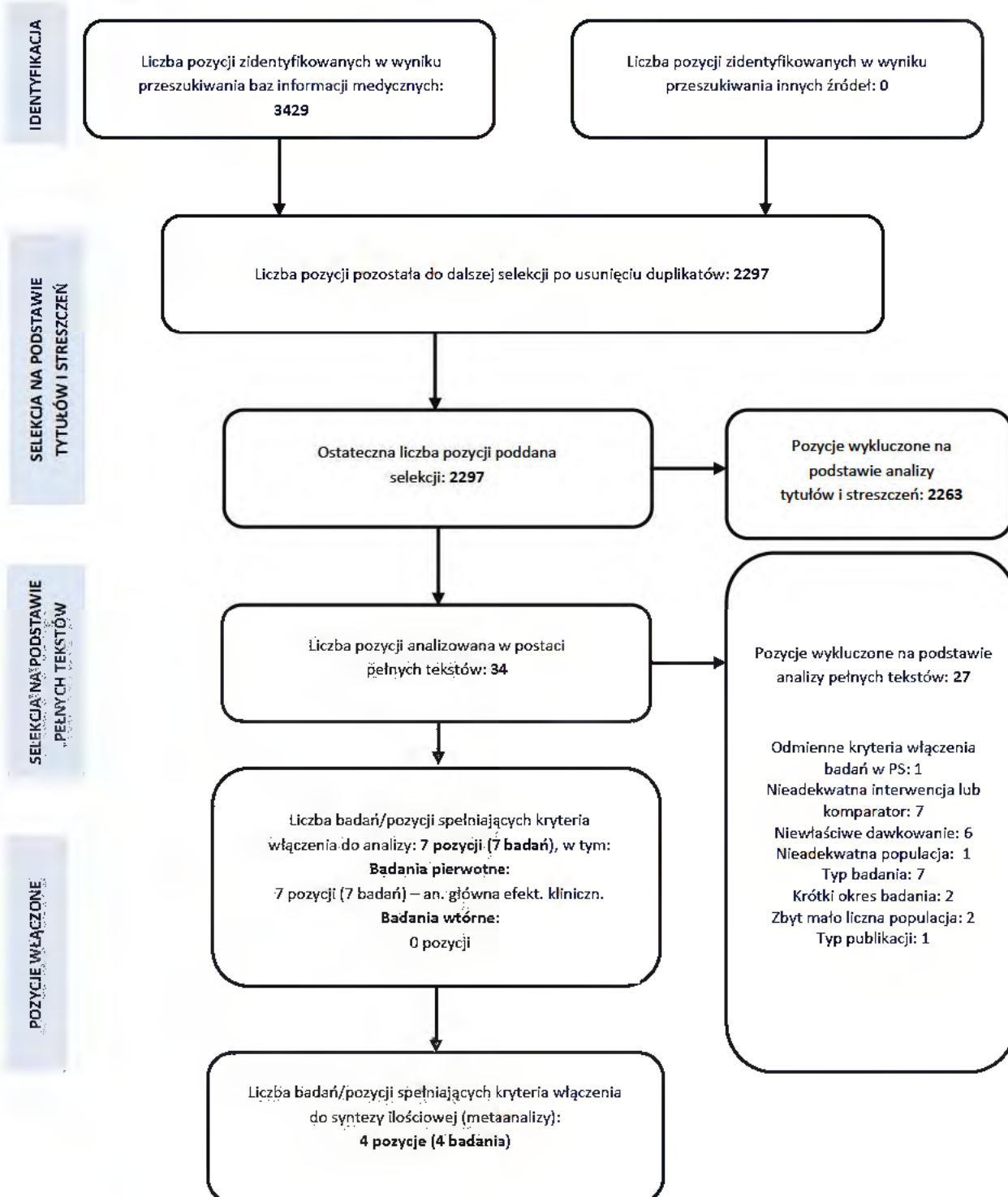
Tabela 15. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

ClinicalTrials.gov				
Na stronie <a href="http://ClinicalTrials.gov">ClinicalTrials.gov</a> odnaleziono łącznie 101 rekordów dla wyszukiwania "metformin" AND "polycystic ovary syndrome", lecz tylko 2 z nich spełniały kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (opisane poniżej).				
ID badania	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
NCT00159575	RCT, fazy 4, podwójnie zamaskowane, grupy w układzie równoległym	Zakończone (wyniki nieopublikowane)	Metformina vs placebo	Wyniki badania niedostępne
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00159575?type=Intr&amp;cond=metformin+and+Polycystic+Ovary+Syndrome&amp;draw=1&amp;rank=26">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00159575?type=Intr&amp;cond=metformin+and+Polycystic+Ovary+Syndrome&amp;draw=1&amp;rank=26</a>				
NCT02500147	RCT, fazy 4, podwójnie zamaskowane, grupy w układzie równoległym	W trakcie (rekrutacja uczestników)	Metformina vs placebo	Wyniki badania niedostępne
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500147?type=Intr&amp;cond=metformin+and+Polycystic+Ovary+Syndrome&amp;draw=1&amp;rank=65">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500147?type=Intr&amp;cond=metformin+and+Polycystic+Ovary+Syndrome&amp;draw=1&amp;rank=65</a>				
Clinicaltrialsregister.eu				
Na stronie <a href="http://Clinicaltrialsregister.eu">Clinicaltrialsregister.eu</a> odnaleziono łącznie 24 rekordów dla hasła „metformin AND polycystic ovary syndrome”, lecz tylko 2 z nich spełniały kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (opisane poniżej).				
EudraCT Number	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
2005-005470-69	RCT, fazy 4, podwójnie zamaskowane, grupy naprzemienne	Trwające	Metformina vs placebo	Wyniki badania niedostępne
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005470-69/GB">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005470-69/GB</a>				
2006-001911-31	RCT, fazy 2, pojedynczo zaslepione	Trwające	Metformina vs placebo	Wyniki badania niedostępne
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001911-31/AT#F">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001911-31/AT#F</a>				

Data wyszukiwania: 16.08.2017r.

## 9.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 9. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [12]





## 9.5. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [14]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Agarawal 2010 [1] zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z	Niskie (+)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
	badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Chou 2003 [2] zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Nieznane (?)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Eisenhardt 2006 [3] zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Nieznane (?)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kelly 2002 [4] zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Nieznane (?)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Lord 2006 [5] zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Moghetti 2000 [6] zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Nieznane (?)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

Tabela 23. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Zahra 2017 [7] zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Nieznane (?)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Nieznane (?)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)



## 9.6. Formularze ekstrakcji danych

### 9.6.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMiT:.....	
Populacja	Interwencja
	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

---



---



---

### **9.6.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)**

---

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

---

Publikacje:

---

**9.6.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

**9.6.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)**

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja	Komparator	Istotność statystyczna różnicy (p)
	N    n    %	N    n    %	N    n    %	

**9.6.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	---

**9.6.1. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
---------	------------------	---------------------	---	---	---	---	---

---

---

---

---

---



## 10. PIŚMIENNICTWO

### Przeglądy systematyczne

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

### Badania uwzględnione w ramach analizy głównej - porównanie bezpośrednio metformina vs placebo

1. Agarwal N, Rice SPL, Bolusani H, Luzio SD, Dunseath G, Ludgate M, Rees DA. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: A randomized, placebo-controlled, crossover trial *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(2): 722 – 730.
2. Chou KH, Von Eye CH, Capp E, Spritzer PM Clinical, metabolic and endocrine parameters in response to metformin in obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind and placebo-controlled trial *Horm Metab Res.* 2003; 35(2): 86 – 91.
3. Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V, Germeyer A, von W, Hamann A, Strowitzki T. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(3): 946 - 952.
4. Kelly CJ, Gordon D The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome *Eur J Endocrinol.* 2002; 147: 217 – 221.
5. Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T The effect of metformin on fat distribution and the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome - A randomised, double-blind, placebo-controlled trial *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2006; 113(7): 817 - 824.
6. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation, *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 139 - 146.
7. Zahra M, Shah M, Ali A, Rahim R Effects of Metformin on Endocrine and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Hormone and metabolic research,* 2017; 49: 103 - 108.

### Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy efektywności praktycznej

### Pozycje uwzględnione w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

8. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Formetic® (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).

### Publikacje wykorzystane w częściach opisowych, metodyce oraz dyskusji analizy efektywności klinicznej

9. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
10. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
13. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
14. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. ([www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org)).

15. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7:10
16. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10):1013-20.
17. Obwieszczenie z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71).
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Formetic® (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
19. European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>)
20. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)
21. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>)
22. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>)
23. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)
24. 
25. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
26. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375.
27. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
28. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, *The American Statistician*, Vol. 32, No. 4 {Nov., 1978}, p. 138.
29. EUnetHTA Guidelines: Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions, July 2015
30. Konsultacje dotyczące stosowania Metforminy (500 mg oraz 1000 mg) w leczeniu zespołu policystycznych jajników – ankieta odpowiedzi eksperta klinicznego (praca niepublikowana).
31. Conway G, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(4):1-29.
32. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 24; 352(12):1223-1236.
33. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/039/RPT/BOR\\_434\\_2\\_2017\\_METFORMINUM\\_ZI\\_PCOS\\_off-label\\_170310.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/039/RPT/BOR_434_2_2017_METFORMINUM_ZI_PCOS_off-label_170310.pdf) (sierpień 2017)

**Publikacje wykluczone z analizy**

**Odmienne kryteria włączenia i wykluczenia badań w przeglądzie systematycznym**

34. Patel R, Shah G. Effect of metformin on clinical, metabolic and endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1545-1557.

**Nieadekwatna interwencja i/lub komparator**

35. Kiafka M, Milewicz T, Sztéfko K, Rogatko I, Majewska R. Metformin increases pressure pain threshold in lean women with polycystic ovary syndrome. *Drug Des Devel Ther.* 2016; 10:2483-2490.
36. Jacob SL, Brewer C, Tang T, Picton HM, Barth JH, Balen AH. A short course of metformin does not reduce OHSS in a GnRH antagonist cycle for women with PCOS undergoing IVF: a randomised placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2016; 31(12):2756-2764.

37. Sturrock NDC, Lannon B, Fay TN. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(5):469-473.
38. Bridger T, MacDonald S, Baltzer F, Rodd C. Randomized placebo-controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160(3):241-246.
39. Jakubowicz DJ, Seppälä M, Jakubowicz S, Rodriguez-Armas O, Rivas-Santiago A, Koistinen H, Koistinen R, Nestler JE. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3):1126-1133.
40. Ng EHY, Wat NMS, Ho PC. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Human Reproduction*. 2001; 16(8):1625-1631.
41. Romualdi D, Giuliani M, Cristello F, Fulghesu AM, Selvaggi L, Lanzone A, Guido M. Metformin effects on ovarian ultrasound appearance and steroidogenic function in normal-weight normoinsulinemic women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Fertil Steril*. 2010; 93(7): 2303-2310.

#### **Niewłaściwe dawkowanie**

42. Önalın G, Goktolga U, Ceyhan T, Bagis T, Onalan R, Pabuđu R. Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: Obese, lean, hyper or normoinsulinemic?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 123(2):204-211.
43. Palomba S, Falbo A, Russo T, Manguso F, Tolino A, Zullo F, De Feo P, Orio JrF. Insulin sensitivity after metformin suspension in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(8):3128-3135.
44. Trolle B, Flyvbjerg A, Kesmodel U, Lauszus FF. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial. *Hum Reprod*. 2007; 22(11):2967-2973.
45. Trolle B, Lauszus FF, Frystyk J, Flyvbjerg A. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: impact of metformin treatment in a randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2010; 94(6):2234-2238.
46. Madsen HN, Lauszus FF, Trolle B, Ingerslev HJ, Tørring N. Impact of metformin on anti-Müllerian hormone in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94(5):547-551.
47. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(2):569-574.

#### **Nieadekwatna populacja**

48. Karimzadeh MA, Eftekhari M, TaheripanaH R, Tayebi N, Sakhavat L, Zare F. The effect of administration of metformin on lipid profile changes and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertil Soc J*. 2007; 356:174-178.

#### **Typ badania**

49. Nawrocka J, Starczewski A. Effects of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome depends on insulin resistance. *Gynecol Endocrinol*. 2007; 23(4):231-237.
50. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 $\alpha$  activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(12):4075-4079.
51. Greibe E, Trolle B, Bor MV, Lauszus FF, Nexø E. Metformin lowers serum cobalamin without changing other markers of cobalamin status: a study on women with polycystic ovary syndrome. *Nutrients*. 2013; 5(7):2475-2482.
52. Upadhyaya P, Rehan HS. A Subgroup Analysis of Effect of Metformin in Indian Women with PCOS. *JK Science Journal of Medical Education and Research*. 2011; 13(1):19-22.
53. Berker B, Emral R, Demirel C, Corapcioglu D, Unlu C, Kose K. Increased insulin-like growth factor-I levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy. *Gynecol Endocrinol*. 2004; 19(3):125-133.
54. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(2):524-530.

55. Maciel GA, Hayashida SA, da Costa LC, Marcondes JA, da Fonseca AM, Soares JM Jr, Baracat EC. Influence of LH and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) on metformin response in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 157(2):180-184.

**Zbyt krótki okres badania**

56. Kurzthaler D, Hadziomerovic-Pekic D, Wildt L, Seeber BE. Metformin induces a prompt decrease in LH-stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004; 12(1):98.
57. Nestler J; Jakubowicz D. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 $\alpha$  activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1996; 335(9): 617-623.

**Zbyt mało liczna populacja**

58. Romualdi D, Campagna G, Selvaggi L Jr, Cento R, Proto C, Lanzone A, Guido M. Metformin treatment does not affect total leptin levels and free leptin index in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008; 89(5):1273-1276.
59. Maciel GA, Soares Junior JM, Alves da Motta EL, Abi Haidar M, de Lima GR, Baracat EC. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil Steril.* 2004; 81(2):355–360.

**Typ publikacji**

60. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin increases ovulation and pregnancy rates in anovulatory women with PCOS – meta-analysis. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology.* 2004; 6:129-130.



## 11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu.....	15
Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania metformina (MET) vs placebo (PLB) w populacji pacjentek z zespołem policystycznych jajników .....	29
Tabela 3. Ocena bezpieczeństwa dla porównania metformina (MET) vs placebo (PLB) w w populacji pacjentek z zespołem policystycznych jajników .....	42
Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Formetic® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [18] .....	46
Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> .....	59
Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> .....	60
Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> .....	61
Tabela 8. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych ( <i>Agarwal 2010</i> ) .....	62
Tabela 9. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych ( <i>Chou 2003</i> ).....	65
Tabela 10. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych ( <i>Eisenhardt 2006</i> ) .....	67
Tabela 11. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych ( <i>Kelly 2002</i> ).....	70
Tabela 12. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych ( <i>Lord 2006</i> ) .....	72
Tabela 13. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych ( <i>Moggetti 2000</i> ) .....	75
Tabela 14. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych ( <i>Zahra 2017</i> ) .....	77
Tabela 15. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych .....	80
Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” [14] .....	82
Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Agarawal 2010</i> [1] zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	82
Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Chou 2003</i> [2] zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	83
Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Eisenhardt 2006</i> [3] zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	83
Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Kelly 2002</i> [4] zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	84
Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Lord 2006</i> [5] zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	85
Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Moggetti 2000</i> [6] zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	85
Tabela 23. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Zahra 2017</i> [7] zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	86



## **12. SPIS WYKRESÓW**

Wykres 1. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia regularnych miesiączek (MET vs PLB) .....	35
Wykres 2. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia rzadkich miesiączek (MET vs PLB) .....	35
Wykres 3. Metaanaliza ryzyka wystąpienia braku miesiączek (MET vs PLB) .....	36
Wykres 4. Metaanaliza średniej zmiany BMI (MET vs PLB) .....	36
Wykres 5. Metaanaliza średniej zmiany glukozy na czczo (MET vs PLB) .....	37
Wykres 6. Metaanaliza średniej zmiany insuliny na czczo (MET vs PLB) .....	37
Wykres 7. Metaanaliza średniej zmiany współczynnika HOMA-IR (MET vs PLB) .....	38
Wykres 8. Metaanaliza średniej zmiany testosteronu całkowitego (MET vs PLB).....	38
Wykres 9. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [12] .....	81