

Ristaben® i Ristfor® w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa
Marzec 2014



Recenzja:
Opracowanie nierecenzowane

Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy.....	11
Streszczenie	13
1 Analiza problemu decyzyjnego.....	16
1.1 Populacja.....	16
1.1.1 Definicja.....	16
1.1.2 Etiologia i patogenezę	16
1.1.3 Obraz kliniczny	16
1.1.4 Epidemiologia.....	17
1.1.4.1 Ogólne dane dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na cukrzycę typu 2	17
1.1.4.2 Szacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku	19
1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka.....	20
1.1.6 Leczenie	21
1.1.7 Wytyczne kliniczne.....	22
1.1.7.1 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2013)	22
1.1.7.2 International Diabetes Federation (2012).....	23
1.1.7.3 American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes (2012)	23
1.1.7.4 National Institute for health and Clinical Excellence (2010)	24
1.1.8 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych	27
1.2 Interwencja	31
1.2.1 Ristaben (sitagliptyna) – terapia dwulekowa.....	31
1.2.2 Ristfor (sitagliptyna + metformina) – terapia trójlekowa.....	34
1.3 Komparatory.....	39
1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	39
1.3.1.1 Terapia dwulekowa	40
1.3.1.2 Terapia trójlekowa.....	40
1.3.2 Charakterystyki poszczególnych komparatorów.....	40
1.3.2.1 Pochodne sulfonilomocznika	40

1.4	Informacji o sposobie i poziomie finansowania wybranych komparatorów	47
1.5	Oceniane punkty końcowe	65
2	Cel pracy	67
3	Metodyka	68
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych	68
3.1.1	Strategia	68
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania	69
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania	70
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych	70
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych	71
3.2	Strategia analizy badań	71
3.2.1	Skuteczność leczenia	71
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia	72
4	Wyniki przeglądu systematycznego	73
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych	73
4.2	Opracowania wtórne	75
4.2.1	Richter 2009 (przegląd Cochrane)	76
4.2.2	Williams-Herman 2010	77
4.2.3	Gerrald 2012	79
4.2.4	Gooßen 2012	81
4.2.5	Zhan 2012	82
4.2.6	Fass 2013	83
4.3	Jakość dostępnych badań pierwotnych	84
4.3.1	Ryzyko błędu systematycznego	84
4.3.1.1	Błąd selekcji	85
4.3.1.2	Błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd przeprowadzania)	85
4.3.1.3	Błąd detekcji	85
4.3.1.4	Błąd utraty	86
4.3.1.5	Błąd raportowania	86
4.3.1.6	Ocena ogólna	86

4.3.2 Ocena jakości zgodnie ze skalą Jadad.....	86
5 Analiza wyników badań pierwotnych.....	89
5.1 Terapia dwulekowa.....	89
5.1.1 Sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	89
5.1.1.1 Skuteczność.....	89
5.1.1.1.1 Zmiana HbA1c.....	90
5.1.1.1.2 Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%.....	92
5.1.1.1.3 Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo.....	95
5.1.1.1.4 Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku.....	98
5.1.1.1.5 Masa ciała.....	100
5.1.1.1.6 Zmiana HOMA-β.....	102
5.1.1.1.7 Zmiana HOMA-IR.....	104
5.1.1.2 Bezpieczeństwo.....	106
5.1.1.2.1 Zgony ogółem.....	107
5.1.1.2.2 Zdarzenia niepożądane ogółem.....	108
5.1.1.2.3 Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.....	109
5.1.1.2.4 Poważne zdarzenia niepożądane.....	110
5.1.1.2.5 Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.....	112
5.1.1.2.6 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	113
5.1.1.2.7 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.....	114
5.1.1.2.8 Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych.....	115
5.1.1.2.9 Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.....	116
5.1.1.2.10 Hipoglikemia.....	116
5.1.1.2.11 Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.....	118
5.1.2 Sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	119
5.1.2.1 Skuteczność.....	120
5.1.2.1.1 Zmiana HbA1c.....	120
5.1.2.1.2 Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%.....	121

5.1.2.1.3	Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo	121
5.1.2.1.4	Masa ciała	122
5.1.2.1.5	BMI	123
5.1.2.1.6	Zmiana HOMA- β	123
5.1.2.1.7	Zmiana HOMA-IR	124
5.1.2.2	Bezpieczeństwo	124
5.1.2.2.1	Zgony ogółem	124
5.1.2.2.2	Zdarzenia niepożądane ogółem	125
5.1.2.2.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	126
5.1.2.2.4	Poważne zdarzenia niepożądane	127
5.1.2.2.5	Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	128
5.1.2.2.6	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	129
5.1.2.2.7	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 130	
5.1.2.2.8	Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych	131
5.1.2.2.9	Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 132	
5.1.2.2.10	Hipoglikemia	133
5.1.2.2.11	Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	134
5.2	Terapia trójlekowa	134
5.2.1	Sitagliptyna w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą vs placebo w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą	135
5.2.1.1	Skuteczność	135
5.2.1.1.1	Zmiana poziomu HbA1c	135
5.2.1.1.2	Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%	136
5.2.1.1.3	Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo	136
5.2.1.1.4	Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku	137
5.2.1.1.5	Masa ciała	138
5.2.1.2	Bezpieczeństwo	139
5.2.1.2.1	Zgony ogółem	139
5.2.1.2.2	Zdarzenia niepożądane ogółem	140
5.2.1.2.3	Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	140

5.2.1.2.4	Poważne zdarzenia niepożądane	141
5.2.1.2.5	Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	141
5.2.1.2.6	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	142
5.2.1.2.7	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem	142
5.2.1.2.8	Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych	142
5.2.1.2.9	Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.....	143
5.2.1.2.10	Hipoglikemia.....	143
5.2.1.2.11	Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	144
<hr/> <hr/>		
5.2.2.1	Skuteczność	145
5.2.2.1.1	Zmiana HbA1c	145
5.2.2.1.2	Odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7%	146
5.2.2.1.3	Masa ciała.....	146
5.2.2.2	Bezpieczeństwo	147
5.2.2.2.1	Zdarzenia niepożądane	147
5.2.2.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	148
5.2.2.2.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	149
5.2.2.2.4	Hipoglikemia.....	150
5.2.2.2.5	Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	150
5.3	Dodatkowe doniesienia dotyczące bezpieczeństwa sitagliptyny.....	151
6	Dyskusja i ograniczenia.....	156
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	156
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	166
6.3	Wyniki innych analiz	167
6.4	Siła dowodów	168
7	Podsumowanie i wnioski.....	169
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych		173
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....		180
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....		184

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach	185
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne	189
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	192
Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....	196
Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań dla sitagliptyny	201
Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego.....	205
Aneks 10. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....	208
Aneks 11. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych	209
Aneks 12. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności sitagliptyny (GRADE)	213
Aneks 13. Kryteria oceny według GRADE	220
Aneks 14. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....	222
Spis tabel.....	225
Spis rycin	230
Piśmiennictwo	233

Skróty i akronimy

2-h PPG	poziom glukozy mierzony 2 godziny po posiłku
ADA	American Diabetes Association
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APT	analiza wyników dla wszystkich leczonych pacjentów (ang. <i>all-patients-treated</i>)
bd	brak danych
BID	dawkowanie dwa razy na dobę
BMI	wskaźnik masy ciała
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DPP-4	dipeptydylo-peptydaza-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMA	European Medicines Agency
ESRD	krańcowe stadium niewydolności nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>)
FDA	Food and Drug Administration
FPG	poziom glukozy we krwi na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
GLP	glipizyd
GLP-1	glucagon-like peptide 1
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HbA _{1c}	poziom hemoglobiny glikowanej
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>)
HOMA	model oceny homeostazy (ang. <i>Homeostasis Model Assessment</i>)
IDF	International Diabetes Federation
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MET	Metformina
MODY	<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>
N/A	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNT	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec lub uzyskać dany punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)

p	poziom istotności statystycznej
PARPA	Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych
PLA	Placebo
PPAR γ	receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>)
PP	analiza <i>per protocol</i>
PPG	poziom glukozy mierzony po posiłku
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SITA	Sitagliptyna
SD	odchylenie standardowe
SE	błąd standardowy
SU	Sulfonylomocznik
TID	dawkowanie trzy razy na dobę
TZD	Tiazolidynodion
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Analiza problemu

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, które charakteryzują się występowaniem hipoglikemii wynikającej z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, w szczególności oczu, nerek, nerwów, serca, a także naczyń krwionośnych.

Zgodnie z klasyfikacją WHO, cukrzyca typu 2 wynika z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, które rozwija się w warunkach insulinooporności.

W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają dwa zjawiska: interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym) a czynnikami środowiskowymi, różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność.

Chorobowość na cukrzycę typu 2 w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia na temat zwiększonej chorobowości na terenach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO).

Według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez International Diabetes Federation, w 2012 roku w Polsce było około 3,08 miliona osób z cukrzycą, w tym 1,10 miliona z niezdiagnozowaną cukrzycą. Odsetek cukrzycy typu 2 spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi około 90%. Daje to około 2,77 miliona osób w Polsce.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania sitagliptyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w terapii dwu- i trójlekowej.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (kontrolowane badania kliniczne). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa sitagliptyny 9 badań porównujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z placebo w skojarzeniu z metforminą; 3 badania porównujące sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą; 2 badania porównujące sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Terapia dwulekowa:

Porównanie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą wykazało lepszy profil skuteczności sitagliptyny skojarzonej z metforminą pod względem zmiany HbA1c, zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo, zmiany poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku, zmiany HOMA- β (z wyłączeniem obserwacji 48-54-tygodniowej, dla której wynik był nieistotny statystycznie) oraz odsetka pacjentów uzyskujących HbA1c < 7%. W przypadku zmiany masy ciała metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przy uwzględnieniu nieopublikowanego badania NCT01338870, natomiast

nie uwzględniając tego badania otrzymano istotny statystycznie wynik na niekorzyść grupy sitagliptyny. W przypadku długoterminowych badań i kontynuacji badań w 48-54 tygodniu wykazano większy spadek masy ciała w grupie sitagliptyny, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej. W 104 tygodniu wynik był istotny statystycznie i wykazał mniejszy spadek masy ciała w grupie sitagliptyny w odniesieniu do grupy placebo. Różnica pod względem zmiany HOMA-IR nie była istotna statystycznie.

Obie opcje terapeutyczne cechował porównywalny profil bezpieczeństwa w zakresie wszystkich punktów końcowych.

W przypadku porównania: sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą obserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie takich punktów końcowych, jak zmiana HbA1c, zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo, zmiana HOMA- β , czy zmiana HOMA-IR. Istotną statystycznie korzyść leczenia sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą odnotowano w przypadku zmiany masy ciała i BMI, natomiast pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą były skuteczniejsze pod względem odsetka pacjentów uzyskujących HbA1c < 7%.

Analiza bezpieczeństwa obu terapii wykazała istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny z metforminą w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i hipoglikemii. Pod względem pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Terapia trójlekowa:

W przypadku porównania skuteczności sitagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą oraz placebo w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą odnotowano istotnie statystycznie większą skuteczność schematu z sitagliptyną w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zmiana poziomu HbA1c, zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo, zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku, odsetek pacjentów osiagających poziom HbA1c < 7%, masa ciała).

Pod względem bezpieczeństwa leczenia, zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem), przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem oraz hipoglikemia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

[Redacted content]

Wnioski

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania sitagliptyny w terapii cukrzycy typu 2 na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych w tym wskazaniu w 2 liniach leczenia (terapia dwulekowa i terapia trójlekowa).

W kontekście otrzymanych wyników sitagliptyna stosowana w skojarzeniu z metforminą może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną o profilu bezpieczeństwa porównywalnym do placebo w skojarzeniu z metforminą w populacji pacjentów, u których nie można dołączyć pochodnych sulfonylomocznika do metforminy w monoterapii. Sitagliptyna prezentuje porównywalną, a w odniesieniu do zmiany masy ciała – lepszą skuteczność w porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i hipoglikemii.



W przypadku terapii dwulekowej lub trójlekowej rozwiązaniem poprawiającym współpracę pacjenta z lekarzem i stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. compliance) jest zastosowanie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą w formie pojedynczej tabletki preparatu Ristfor®.

Z punktu widzenia pacjenta bardzo istotna jest droga podania leków przeciwcukrzycowych. W kontekście wyników badań ankietowych zastosowanie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trójlekowa) może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną w grupie pacjentów, u których strach przed iniekcją wyklucza możliwość stosowania insuliny.

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, które charakteryzują się występowaniem hipoglikemii wynikającej z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, w szczególności oczu, nerek, nerwów, serca, a także naczyń krwionośnych.¹

Zgodnie z klasyfikacją WHO, cukrzyca typu 2 wynika z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, które rozwija się w warunkach insulinooporności.¹

1.1.2 Etiologia i patogeneza

W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają dwa zjawiska:

- interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym) a czynnikami środowiskowymi,
- różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność.¹

Uwarunkowania genetyczne

Rolę może odgrywać dziedziczenie wielogenowe, ale nie ustalono genów odpowiedzialnych za zachorowanie.¹

Czynniki środowiskowe

Gwałtowne zwiększenie częstości występowania cukrzycy typu 2 tłumaczy się czynnikami środowiskowymi, takimi jak:

- otyłość, zwłaszcza brzuszna;
- mała aktywność fizyczna;
- inne czynniki zagrożenia.¹

1.1.3 Obraz kliniczny

Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Typowymi objawami cukrzycy są:

- wielomocz (poliuria);

- wzmożone pragnienie (polidypsja);
- osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glukozurii);
- chudnięcie (rzadziej).¹

Należy jednak zaznaczyć, iż objawy te pojawiają się znacznie częściej w cukrzycy typu 1 niż 2, podobnie jak kwasica i śpiączka ketonowa. Istotne znaczenie ma wywiad rodzinny. Występowanie cukrzycy w ≥ 3 pokoleniach skłania do poszukiwania cukrzycy MODY. Obecność cukrzycy, nadciśnienia tętniczego lub otyłości w rodzinie chorego przemawia w sytuacjach wątpliwych bardziej za cukrzycą typu 2 niż 1.¹

1.1.4 Epidemiologia

Poniżej przedstawiono próby oszacowania populacji chorych na cukrzycę typu 2 oraz pacjentów kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną.

1.1.4.1 Ogólne dane dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na cukrzycę typu 2

Cukrzycę zalicza się do chorób społecznych. Chorobowość na nią przekracza 1% i wykazuje stałą tendencję wzrostową. Przewiduje się, że w roku 2030 na świecie będzie około 360 milionów osób z cukrzycą. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a w szczególności wśród osób w średnim wieku, czyli mieszczących się w przedziale od 45 do 64 lat. Zjawisko to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Jest to sytuacja odmienna od dotychczasowej, w której chorobowość zwiększała się wraz z wiekiem. Zaledwie 50-60% przypadków cukrzycy jest rozpoznawane. Pozostałe 40-50% stanowi cukrzyca nierozpoznana.¹

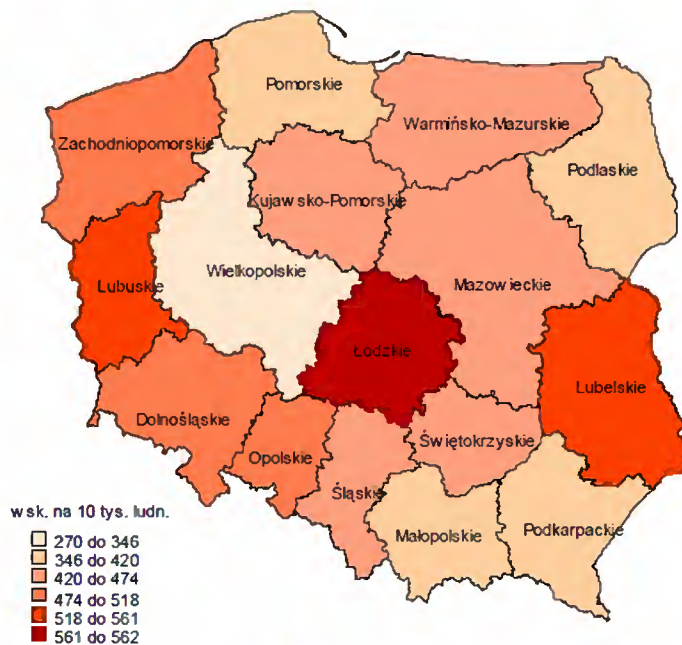
Chorobowość na cukrzycę typu 2 w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia na temat zwiększonej chorobowości na terenach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO). Na świecie waha się od 1% w Chinach do ponad 50% wśród Indian Pima i w niektórych plemionach mikronezyjskich. Zapadalność w Polsce szacuje się na około 200/100 000 osób na rok. Wiek zachorowania najczęściej jest powyżej 30. roku życia, a zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70. roku życia, po czym się zmniejsza. Umieralność na cukrzycę typu 2 w Polsce wynosi około 15 na 100 000 osób (wśród osób powyżej 75. roku życia wzrasta do ponad 120 na 100 000 osób). 70% zgonów następuje z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.¹

Zgodnie z danymi ze sprawozdań M-11 z poszczególnych województw, wskaźnik chorobowości na cukrzycę typu 2 w 2011 roku w Polsce wynosił 427,0 na 10 000 osób, natomiast wskaźnik zapadalności – 53,2 na 10 000 osób – patrz poniższy rysunek.

Rysunek 1. Wskaźniki chorobowości i zapadalności w poszczególnych województwach – dane ze sprawozdań M-11 – 2011 rok.

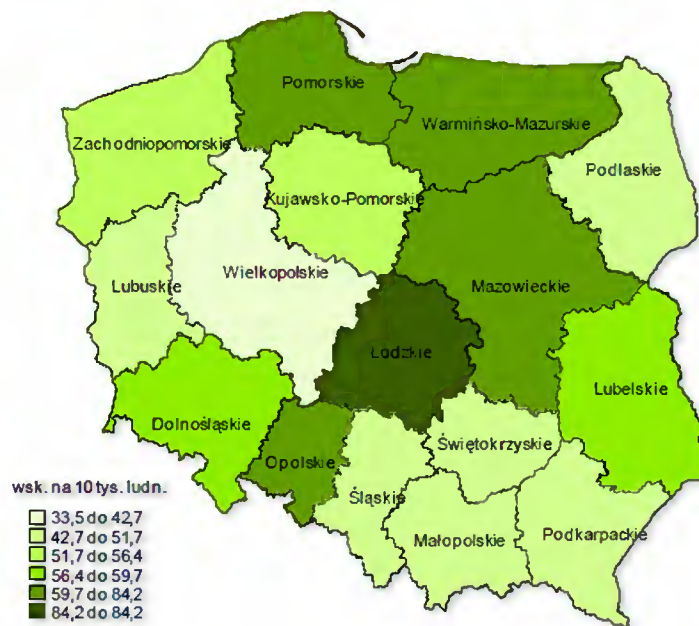
Wskaźniki chorobowości w województwach na 10 tys. ludności

Łódzkie	561,2
Lubelskie	533,4
Lubuskie	518,3
Zachodniopomorskie	489,3
Dolnośląskie	478,2
Opolskie	474,0
Świętokrzyskie	449,5
Kujawsko-Pomorskie	446,2
Mazowieckie	439,1
Warmińsko-Mazurskie	426,5
Śląskie	420,0
Podlaskie	388,1
Pomorskie	385,4
Podkarpackie	359,1
Małopolskie	346,6
Wielkopolskie	270,2
Polska	427,0



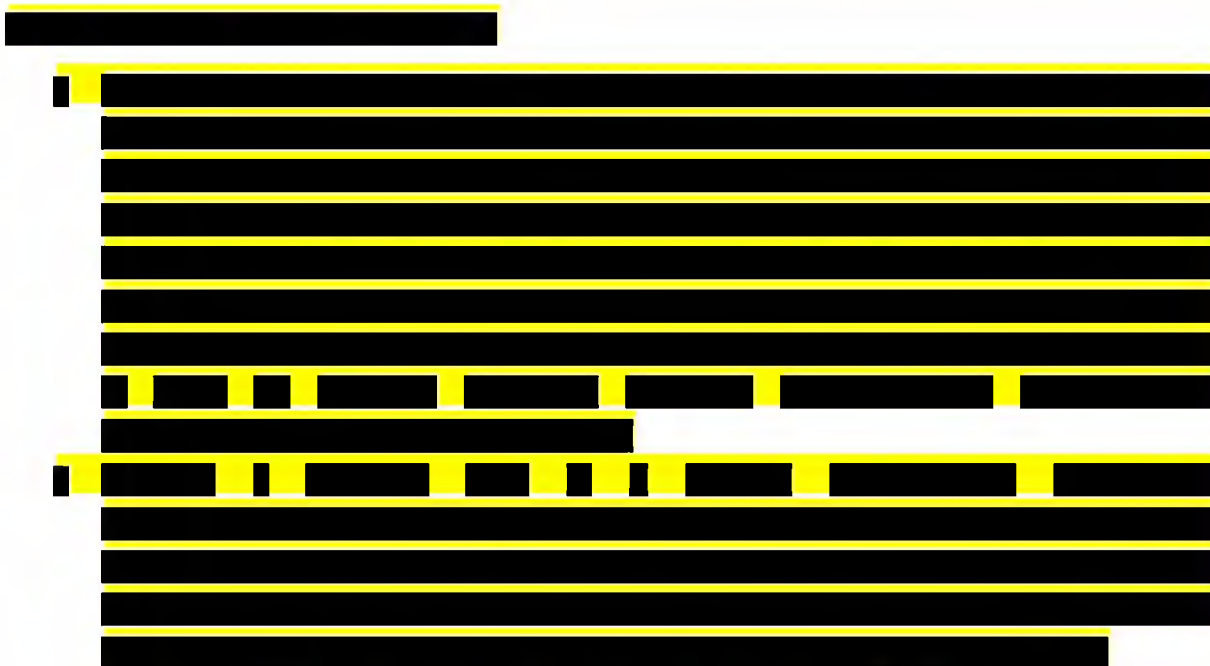
Wskaźniki zapadalności w województwach na 10 tys. ludności

Łódzkie	84,2
Pomorskie	62,9
Opolskie	60,9
Mazowieckie	60,8
Warmińsko-Mazurskie	59,7
Lubelskie	58,0
Dolnośląskie	56,4
Kujawsko-Pomorskie	54,4
Zachodniopomorskie	51,7
Lubuskie	48,2
Małopolskie	47,1
Podlaskie	45,8
Śląskie	43,5
Podkarpackie	43,1
Świętokrzyskie	42,7
Wielkopolskie	33,5
Polska	53,2



1.1.4.2 Szacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku

Według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez International Diabetes Federation (najnowsza aktualizacja – 14 listopada 2012 roku),² w 2012 roku w Polsce było około 3,08 miliona osób z cukrzycą, w tym 1,10 miliona z niezdiagnozowaną cukrzycą. Odsetek cukrzycy typu 2 spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi około 90%.³ Daje to około 2,77 miliona osób w Polsce.



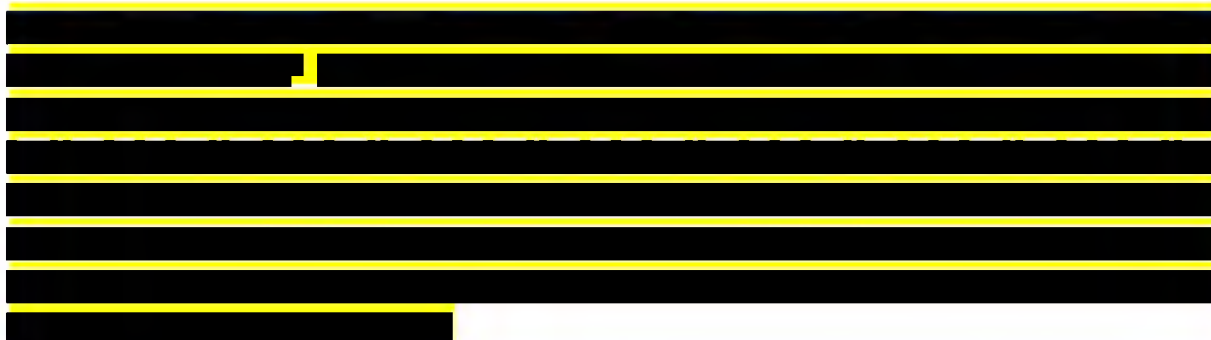
Według danych o refundacji pochodzących sulfonylomocznika (SU) w Polsce (dane NFZ) liczba leczonych wynosi około 700 tys. pacjentów. Wg tych samych danych liczba pacjentów leczonych metforminą wynosi około 570 tys. Badanie CODIP opisuje rozkład leczenia poszczególnymi lekami jako:

- monoterapia OAD: 19,80%;
- skojarzona terapia OAD: 20,46%;
 - z tego 2 OAD: 84,88% (na podstawie SOLVE);
 - >2 OAD: 15,12% (na podstawie SOLVE);
- insulina i OAD: 33,66%.

Zakładając, że udział metforminy i SU w poszczególnych liniach odzwierciedla układ rynku liczba pacjentów leczonych wyniesie jak w tabeli poniżej:

Tabela 1. Szacowana liczebność populacji leczonych poszczególnymi schematami w Polsce (w oparciu o dane NFZ, badanie CODIP i SOLVE).

	Monoterapia	Skojarzona 2 OAD	Skojarzona >2 OAD	Insulina i OAD
Metformina	152 143	133 447	23 767	258 643
SU	190 982	167 514	29 835	324 670



1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

Zgodnie z kryteriami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego,⁵ diagnozę cukrzycy można postawić w sytuacji, gdy występuje:

- glikemia przygodna oznaczana o dowolnej porze, niezależnie od posiłku (wynosząca co najmniej 200 mg/dl (11,1 mmol/l));
- glikemia na czczo oznaczana w próbce krwi pobranej po upływie 8–14 godzin od ostatniego posiłku (dwukrotne stwierdzenie wartości wynoszącej co najmniej 126 mg/dl (7,0 mmol/l));
- glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (stwierdzenie wartości równej lub przekraczającej 200 mg/dl (11,1 mmol/l)).⁵

Dodatkowe badania laboratoryjne mające na celu diagnozę, a także monitorowanie choroby obejmują:

- pomiary poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) metodami chromatograficznymi i immunochemicznymi;
- pomiary stężenia fruktoaminy metodami spektrofotometrycznymi;
- oznaczenie obecności glukozy w moczu (glikozuria);

* Khunti K, Damci T, Meneghini L, Pan CY, Yale JF; SOLVE Study Group. Study of Once Daily Levemir (SOLVE™): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jul;14(7):654-61.

- oznaczenie obecności ciał ketonowych w moczu (ketonuria) i we krwi (ketonemia) metodami paskowymi lub enzymatycznymi z pomiarem spektrofotometrycznym lub amperometrycznym;
- stężenie insuliny we krwi metodami radioimmunologicznymi oraz nieizotopowymi metodami immunochemicznymi;
- stężenie c-peptydu we krwi metodami radioimmunologicznymi oraz nieizotopowymi metodami immunochemicznymi;
- oznaczenie przeciwciał przeciwko antygenom wysp Langerhansa (przeciwciał przeciwwyspowych) metodami immunofluorescencji pośredniej albo radioimmunologicznymi czy nieizotopowymi metodami immunochemicznymi;
- inne próby czynnościowe (dożylny test obciążenia glukozą oraz ocena wrażliwości na insulinę metodą HOMA).¹

Dodatkowym badaniem laboratoryjnym jest również pomiar stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i triglicerydów w kierunku wykrycia zaburzeń lipidowych oraz badanie ciśnienia tętniczego krwi, ponieważ cukrzyca jest poważnym czynnikiem ryzyka dla rozwoju powikłań naczyniowych, w szczególności makroangiopatii.¹

1.1.6 Leczenie

Według najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego⁵ po rozpoznaniu cukrzycy typu 2 należy wdrożyć postępowanie nefarmakologiczne, które obejmuje specjalnie dostosowaną dietę, a także zwiększony wysiłek fizyczny. Jeśli powyższe elementy zmiany stylu życia nie są wystarczające do kontroli choroby, stosuje się w pierwszym rzucie leczenia metforminę.

Jeżeli po kilku miesiącach stosowania powyższego schematu terapeutycznego cel w postaci wyrównania glikemii nie został osiągnięty, zaleca się dołączenie do metforminy innego leku (schemat dwulekowy). Lekiem stosowanym w skojarzeniu z metforminą może być:

- pochodna sulfonilomocznika (w Polsce najczęściej stosowane substancje lecznicze z tej grupy to gliklazyd i glimepiryd);
- glinid (repaglinid, nateglinid – w Polsce relatywnie rzadko stosowane ze względu na ich wysoki koszt);
- akarboza (substancja zmniejszająca wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego);
- insulina o przedłużonym działaniu w pojedynczej dawce wieczorem.⁵

Inną dopuszczalną opcją jest włączenie nowych leków z grupy inkretynin lub glitazonów.⁵

Przy braku spodziewanego efektu można także dodać 3 lek obniżający poziom cukru (terapia trójlekowa), taki jak pochodne sulfonilomocznika, akarboza, glinidy.⁵

W kolejnym etapie leczenia cukrzycy typu 2 stosuje się insulinę. W przypadku braku przeciwwskazań, insulinę często stosuje się w połączeniu z metforminą.⁵

1.1.7 Wytyczne kliniczne

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u dorosłych z cukrzycą typu 2:

- wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2013 roku;
- wytyczne International Diabetes Federation z 2012 roku;
- wytyczne American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes z 2012 roku;
- wytyczne National Institute for health and Clinical Excellence z 2009 roku.

Wszystkie zidentyfikowane wytyczne jako lek pierwszego wyboru wskazują metforminę, natomiast w kolejnych liniach leczenia wskazują na konieczność dodawania do uprzednio stosowanego leczenia kolejnych substancji czynnych (stosowanie terapii dwulekowej, a następnie trzylekowej). Ostatnią opcją terapeutyczną według wszystkich zidentyfikowanych wytycznych jest insulinoterapia. Szczegółowe opisy poszczególnych zaleceń przedstawiono w rozdziałach poniżej.

1.1.7.1 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2013)

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w wytycznych z 2013 roku⁵ zaleca zastosowanie w pierwszej linii leczenia metforminy, a w przypadku nietolerancji tej substancji lub przeciwwskazań do jej zastosowania – pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (pod warunkiem, że mają rejestrację w monoterapii). Te ostatnie są szczególnie preferowane u osób z otyłością, z dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń lub z nieprawidłową czynnością nerek.

Jako terapia drugoliniowa zalecane jest leczenie dwulekowe lub trójlekowe. Należy jednak podkreślić, iż można pominąć etap 2 leczenia i przejść od razu do etapu 3, jeżeli lekarz uzna takie postępowanie za uzasadnione. Spośród terapii dwulekowych, Towarzystwo zaleca skojarzenie metforminy z sulfonilomocznikiem, inhibitorem DPP-4 lub z agonistą receptora GLP-1. Rekomendowane schematy trójlekowe obejmują skojarzenie metforminy z dwoma lekami o różnych mechanizmach działania z grup: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów alfa-glukozydazy (akarboza), inhibitorów DPP-4 i agonistów receptora GLP-1.

W terapii trzeciej linii zalecana jest insulinoterapia prosta (przede wszystkim insulina bazowa, analog długo działający), ewentualnie w skojarzeniu z metforminą.

W leczeniu czwartej linii Towarzystwo zaleca insulinę złożoną, podobnie jak poprzednio, również w ewentualnym skojarzeniu z metforminą.

1.1.7.2 International Diabetes Federation (2012)

Wytyczne międzynarodowej organizacji International Diabetes Federation opublikowane w 2012 roku⁶ jako leczenie pierwszego rzutu wskazują metforminę, a w przypadku jej nietolerancji – pochodne sulfonilomocznika lub inhibitor alfa-glukozydazy (akarboza).

W leczeniu drugoliniowym zalecanie jest dodanie do metforminy pochodnych sulfonilomocznika. Alternatywnie możliwe jest dodanie metforminy (jeśli nie była stosowana w leczeniu pierwszej linii), dodanie inhibitora alfa-glukozydazy lub dodanie tiazolidynodionu.

Terapia trzeciego rzutu obejmuje insulinę bazową lub insuliny mieszane, możliwe jest też dodanie trzeciego leku doustnego, takiego jak inhibitor alfa-glukozydazy, inhibitor DPP-4 lub tiazolidynodion. Alternatywnie Federacja dopuszcza możliwość dodania jako trzeciego leku doustnego agonisty GLP-1.

Terapia czwartej linii obejmuje insulinę bazalną lub insuliny mieszane lub też intensyfikację insuliny, jeżeli leczenie tą substancją zostało rozpoczęte już wcześniej.

1.1.7.3 American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes (2012)

Europejsko-amerykańskie stanowisko opracowane wspólnie przez American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes w 2012 roku⁷ jako leczenie pierwszego rzutu wskazuje metforminę. W przypadku nietolerancji metforminy, alternatywne opcje terapeutyczne obejmują pochodne sulfonilomocznika/glinid, pioglitazon lub inhibitor DPP-4. W wyjątkowych sytuacjach, przy dużej masie ciała możliwe jest zastosowanie agonisty receptora GLP-1.

Terapia drugiego rzutu obejmuje leczenie dwulekowe przy użyciu metforminy skojarzonej z pochodną sulfonilomocznika, tiazolidynodionem, inhibitorem DPP-4, receptorem agonisty GLP-1 lub insuliną (najczęściej bazalną).

Terapia trzeciej linii powinna być terapią trzylekową – do uprzednio stosowanego schematu terapeutycznego należy dodać kolejny, trzeci lek. Możliwe są następujące schematy:

- metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika oraz z tiazolidynodionem lub inhibitorem DPP-4, lub agonistą receptora GLP-1, lub insuliną;
- metformina w skojarzeniu z tiazolidynodionem oraz z pochodną sulfonilomocznika lub inhibitorem DPP-4, lub agonistą receptora GLP-1, lub insuliną;
- metformina w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 oraz z pochodną sulfonilomocznika lub tiazolidynodionem, lub insuliną;
- metformina w skojarzeniu z receptorem agonisty GLP-1 oraz z pochodną sulfonilomocznika lub tiazolidynodionem, lub insuliną;
- metformina w skojarzeniu z insuliną oraz z tiazolidynodionem lub inhibitorem DPP-4, lub agonistą receptora GLP-1.

1.1.7.4 National Institute for health and Clinical Excellence (2010)

Brytyjski NICE w wytycznych z 2010 roku⁸ zaleca zastosowanie w pierwszej linii leczenia metforminy. Instytut wskazuje również, iż można rozważyć zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika, gdy brak jest nadwagi, metformina jest nietolerowana lub przeciwwskazana lub wymagana jest szybka odpowiedź terapeutyczna ze względu na objawy hiperglikemii.

W leczeniu drugiego rzutu zalecane jest skojarzenie metforminy z pochodnymi sulfonilomocznika. Należy rozważyć zastąpienie sulfonilomocznika inhibitorem DPP-4 lub tiazolidynodionem w przypadku znaczącego ryzyka hipoglikemii lub przy nietolerancji sulfonilomocznika.

W przypadku trzeciej linii terapii zalecane jest stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z insuliną. Można rozważyć dodanie zamiast insuliny sitagliptyny lub tiazolidynodionu. W szczególnych przypadkach można też rozważyć dodanie eksenatydu do skojarzenia metforminy z sulfonilomocznikiem.

Czwarta linia terapii obejmuje zwiększenie dawki insuliny. W szczególnych przypadkach można rozważyć pioglitazon.

Tabela 2. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania sitagliptyny w terapii cukrzycy typu 2.

	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2013	International Diabetes Federation 2012	American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes 2012	National Institute for health and Clinical Excellence 2010
1 linia leczenia	MET w przypadku nietolerancji MET: <ul style="list-style-type: none"> • pochodne SU; • niektóre inhibitory DPP-4. 	MET w przypadku nietolerancji MET: <ul style="list-style-type: none"> • pochodne SU; • inhibitor alfa-glukozydazy. 	MET w przypadku nietolerancji MET: <ul style="list-style-type: none"> • pochodne SU/glinid; • pioglitazon; • inhibitor DPP-4. W wyjątkowych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> • agonista receptora GLP-1. 	MET w przypadku nietolerancji MET: <ul style="list-style-type: none"> • pochodne SU.
2 linia leczenia	Terapia dwulekowa: <ul style="list-style-type: none"> • MET + pochodne SU; • MET + inhibitor DPP-4; • MET + agonista receptora GLP-1; lub terapia trójlekowa: <ul style="list-style-type: none"> • MET + 2 leki o różnych mechanizmach działania z grup: <ul style="list-style-type: none"> ○ pochodne SU; ○ inhibitory alfa-glukozydazy; ○ inhibitory DPP-4; ○ agoniści receptora GLP-1. 	MET + pochodne SU. Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> • dodanie MET (jeśli nie była stosowana w 1. linii); • dodanie inhibitora alfa-glukozydazy; • dodanie TZD. 	Terapia dwulekowa: <ul style="list-style-type: none"> • MET + pochodne SU; • MET + TZD; • MET + inhibitor DPP-4; • MET + receptor agonisty GLP-1; • MET + insulina (najczęściej bazowa). 	MET + pochodne SU. Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor DPP-4; • TZD.
3 linia leczenia	Insulinoterapia prosta (insulina	Insulina bazalna lub insuliny	Terapia trzylekowa:	MET + pochodne SU + insulina

	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2013	International Diabetes Federation 2012	American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes 2012	National Institute for health and Clinical Excellence 2010
	bazalna) ew. + MET.	mieszane lub: dodanie 3. leku doustnego: <ul style="list-style-type: none"> • inhibitora alfa-glukozydazy; • inhibitora DPP-4; • TZD. Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> • dodanie jako 3. leku doustnego agonisty GLP-1. 	<ul style="list-style-type: none"> • MET + pochodne SU + TZD lub DPP-4, lub GLP-1, lub insulina; • MET + TZD + SU lub DPP-4, lub GLP-1, lub insulina; • MET + inhibitor DPP-4 + SU lub TZD, lub insulina; • MET + receptor agonisty GLP-1 + SU lub TZD, lub insulina; • MET + insulina (najczęściej bazalna) + TZD lub DPP-4, lub GLP-1. 	Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> • MET + pochodne SU + sitagliptyna; • MET + pochodne SU + TZD. • MET + pochodne SU + eksenatyd (w szczególnych przypadkach).
4 linia leczenia	Insulinoterapia złożona ew. + MET.	Insulina bazowa lub insuliny mieszane lub: intensyfikacja insuliny, jeśli leczenie insuliną rozpoczęto już wcześniej.	Insulina.	Zwiększenie dawki insuliny. W szczególnych przypadkach: pioglitazon.

Legenda: MET – metformina, SU – sulfonilomocznik, TZD – tiazolidynodion.

1.1.8 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) odnaleziono dwie rekomendacje Rady Konsultacyjnej dotyczące zastosowania sitagliptyny w terapii cukrzycy typu 2 – z 2009 i 2010 roku. Pierwsza dotyczyła zastosowania samej sitagliptyny, natomiast druga – terapii dwu- i trójlekowej w skojarzeniu z metforminą oraz z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika. W najnowszej rekomendacji z 2010 roku Rada Konsultacyjna Agencji wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania sitagliptyny ze środków publicznych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

	Data wydania	Lek	Rekomendacja	Uzasadnienie
11/03/2009	2 lutego 2009	<ul style="list-style-type: none"> • sitagliptyna 	negatywna	Potwierdzona skuteczność pod względem pośrednich punktów końcowych, która nie różni się od skuteczności pochodnych SU, przy jednoczesnym znacznym koszcie dla płatnika. Dodatkowo relatywnie krótki czas obserwacji oraz podwyższone ryzyko infekcji, reakcji nadwrażliwości i zaburzeń autoimmunologicznych.
18/14/2010	5 lipca 2010	<ul style="list-style-type: none"> • sitagliptyna + metformina • sitagliptyna + metformina + pochodne sulfonilomocznika 	pozytywna	Kolejny lek z grupy DPP-4; brak dowodów na przewagę nad innymi lekami z tej samej grupy, stąd może być refundowana na takich samych zasadach jak pozostałe preparaty z tej grupy.

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;

- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA.

Na stronach 16 agencji nie odnaleziono jednoznacznych ocen technologii medycznej, jaką jest sitagliptyna. Na stronach pozostałych organizacji znacznie przeważały pozytywne rekomendacje. Negatywną opinię wydała jedynie kanadyjska Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health w 2008 roku, jednak dwa lata później lek poddano ponownej ocenie, podczas której zaopiniowano go pozytywnie. Szczegółowe zestawienie rekomendacji poszczególnych agencji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
Europa	Wielka Brytania	CRD	b.d.	-	-
		NICE	b.d.	-	-
		NHSC	b.d.	-	-
		GMMMG	poz.	08.2007	sitagliptyna + metformina lub sitagliptyna + glipizyd jako leczenie 3 linii
		SMC	poz.	10.2007	w skojarzeniu z metforminą, tylko gdy zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest niewłaściwe
			poz.	10.2008	w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika
			poz.	05.2010	rekomendacja dla leku Ristfor zawierającego sitagliptynę i metforminę; gdy pochodne sulfonilomocznika są niewłaściwe
			poz.	07.2010	w monoterapii; gdy pochodne sulfonilomocznika i metformina są niewłaściwe
	poz.	08.2010	rekomendacja dla leku Ristfor zawierającego sitagliptynę i metforminę		
	AWMSG	poz.	09.2012	pacjenci z zaburzeniami pracy nerek	
	Francja	HAS	poz.	06.2007	-
			poz.	06.2009	-
	Belgia	INAMI	b.d.	-	-
		KCE	b.d.	-	-
	Holandia	CVZ	poz.	07.2007	-
			poz.	06.2008	w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika
			poz.	08.2009	w ramach terapii trójlekowej
		GR	b.d.	-	-
		ZonMw	b.d.	-	-
	Szwecja	SBU	b.d.	-	-
Dania	DACEHTA	b.d.	-	-	
Czechy	SUKL	b.d.	-	-	
Niemcy	IQWiG	b.d.	-	-	
Ameryka Północna	USA	AHRQ	b.d.	-	-
		FDA	b.d.	-	-
	Kanada		neg.	06.2008	-
		CADTH	poz.	06.2010	rekomendacja dla leku Ristfor zawierającego

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
					sitagliptynę i metforminę; gdy insulina jest niewłaściwa
			poz.	06.2010	skojarzenie metforminy i pochodnych sulfonylomocznika
Ameryka Południowa	Argentyna	IECS	b.d.	-	-
	Brazylia	DECIT- CGATS	b.d.	-	-
Australia i Oceania	Australia	PBAC	poz.	03.2008	skojarzenie z metforminą lub pochodnymi sulfonylomocznika
	Nowa Zelandia	HSAC	b.d.	-	-
Legenda:					
neg. – rekomendacja negatywna; poz. – rekomendacja pozytywna, b.d. – brak rekomendacji.					

1.2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.^{9,10}

1.2.1 Ristaben (sitagliptyna) – terapia dwulekowa

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	sitagliptyna
Opatentowane nazwy handlowe	Ristaben
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	A10 BH 01
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania
Data dopuszczenia do obrotu w UE	21 marca 2007

Postać farmaceutyczna

Każda tabletką powlekana zawiera 25 mg sitagliptyny.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ristaben jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

w monoterapii

- u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z

- metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- sulfonilomocznikiem w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR γ) (tj. tiazolidynodionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR γ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z

- sulfonylomocznikiem i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- agonistą receptora PPARy i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPARy jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

Produkt leczniczy Ristaben jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Dawkowanie i sposób podawania

Ristaben podawana jest raz na dobę w dawce 100 mg. W przypadku stosowania produktu leczniczego Ristaben w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPARy, należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPARy i jednocześnie stosować produkt leczniczy Ristaben.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Ristaben w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem lub z insuliną można rozważyć mniejszą dawkę sulfonylomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Produkt leczniczy Ristaben można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Ristaben u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Zapalenie trzustki

W okresie po wprowadzeniu do obrotu odnotowano spontanicznie zgłaszane działania niepożądane w postaci ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sitagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Ristaben oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze.

Hipoglikemia w stosowaniu skojarzonym z innymi lekami przeciwhiperglikemicznymi

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Ristaben w monoterapii i w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których nie wiadomo, czy

powodują hipoglikemię (np. metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR γ), częstość występowania hipoglikemii obserwowana podczas przyjmowania sitagliptyny była podobna do częstości występowania hipoglikemii u pacjentów przyjmujących placebo. W przypadku dodania sitagliptyny do sulfonilomocznika lub insuliny częstość występowania hipoglikemii była wyższa w porównaniu z placebo (patrz punkt 4.8). Z tego względu można rozważyć mniejszą dawkę sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Zaburzenia czynności nerek

Ristaben wydalana jest przez nerki. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, a także u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Ristaben w celu uzyskania w osoczu stężenia zbliżonego do tego, jakie stwierdza się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym lekiem przeciwcukrzycowym należy sprawdzić warunki stosowania tego leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ristaben. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Ristaben, a w przypadku kilku zgłoszeń – po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Ristaben, zbadać czy są możliwe inne przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy.

Mechanizm działania

Ristaben należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania tego produktu leczniczego może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn. Hormony z grupy inkretyn, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP) uwalniane są w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogennego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki poprzez wewnętrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne z uwzględnieniem cyklicznego AMP. W zwierzęcych modelach cukrzycy typu 2 wykazano, że leczenie GLP-1 lub inhibitorami DPP-4 powoduje zwiększenie reaktywności komórek beta i pobudza biosyntezę oraz uwalnianie insuliny.

Przy zwiększonym stężeniu insuliny nasila się wychwyty glukozy w tkankach. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Zmniejszenie stężenia glukagonu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia insuliny prowadzi do ograniczenia wytwarzania glukozy w wątrobie, czego wynikiem jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. Działanie GLP-1 i GIP zależy od glukozy tak, że kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie obserwuje się pobudzenia uwalniania insuliny oraz zahamowania wydzielania glukagonu przez GLP-1. Zarówno w przypadku GLP-1, jak i GIP, pobudzenie uwalniania insuliny nasila się ze wzrostem stężenia glukozy powyżej wartości prawidłowych. Ponadto GLP-1 nie zaburza prawidłowej odpowiedzi glukagonu na hipoglikemię. Aktywność GLP-1 i GIP jest ograniczona przez enzym DPP-4, który powoduje szybką hydrolizę hormonów z grupy inkretyn z wytworzeniem nieaktywnych produktów. Sitagliptyna zapobiega hydrolizie hormonów z grupy inkretyn przez DPP-4, zwiększając w ten sposób stężenie aktywnych form GLP-1 i GIP w osoczu krwi. Poprzez zwiększenie stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn sitagliptyna zwiększa uwalnianie insuliny oraz zmniejsza stężenie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią te zmiany stężenia insuliny i glukagonu prowadzą do zmniejszenia wartości hemoglobiny A1c (HbA1c) oraz zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku. Zależny od glukozy mechanizm działania sitagliptyny różni się od mechanizmu działania pochodnych sulfonilomocznika, które powodują zwiększenie wydzielania insuliny nawet wówczas, gdy stężenie glukozy jest małe i może prowadzić do hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz u osób zdrowych. Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i nie powoduje zahamowania blisko spokrewnionych enzymów DPP-8 czy DPP-9 w stężeniach terapeutycznych.

1.2.2 Ristfor (sitagliptyna + metformina) – terapia trójlekowa

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	sitagliptyna, metformina
Opatentowane nazwy handlowe	Ristfor
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	A10 BD 07
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania
Data dopuszczenia do obrotu w UE	16 lipca 2008

Postać farmaceutyczna

Każda tabletkowa powlekana zawiera 50 mg sitagliptyny (w postaci fosforanu jednowodnego) i 850 mg metforminy chlorowodoru.

Wskazania do stosowania

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

Ristfor wskazany jest do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą.

Ristfor wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i sulfonilomocznika.

Ristfor jest wskazany w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynodionem) oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ .

Ristfor jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego Ristfor należy każdorazowo dostosować na podstawie aktualnego schematu leczenia oraz skuteczności i tolerancji, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg sitagliptyny.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią, stosujący maksymalne tolerowane dawki metforminy w monoterapii

U pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania metforminy w monoterapii, zwykle stosowana dawka początkowa produktu leczniczego Ristfor powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz przyjmowanej już dawki metforminy.

Pacjenci już przyjmujący jednocześnie sitagliptynę i metforminę

W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie sitagliptynę i metforminę, Ristfor powinien być włączany do leczenia w dawce odpowiadającej przyjmowanym już dawkom sitagliptyny i metforminy.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i sulfonilomocznika

Dawka produktu leczniczego Ristfor powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Ristfor w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, może być konieczne obniżenie dawki sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i agonisty receptora PPAR γ

Dawka produktu leczniczego Ristfor powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia insulinią i maksymalną tolerowaną dawką metforminy

Dawka produktu leczniczego Ristfor powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Ristfor w skojarzeniu z insulinią, może być konieczne obniżenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Dla różnych dawek metforminy, Ristfor jest dostępny w tabletkach zawierających 50 mg sitagliptyny oraz 850 mg metforminy chlorowodoru lub 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę o odpowiednim rozkładzie spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę o ograniczonej wartości energetycznej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Ristfor u pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie wolno go stosować w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Zapalenie trzustki

W okresie po wprowadzeniu do obrotu odnotowano spontanicznie zgłaszane działania niepożądane w postaci ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sitagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Ristfor oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest bardzo rzadko występującym, lecz ciężkim (wiążącym się z wysoką śmiertelnością w przypadku braku natychmiastowego leczenia) powikłaniem metabolicznym, które może wystąpić w wyniku nagromadzenia metforminy w organizmie. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej należy zaprzestać leczenia omawianym produktem leczniczym i natychmiast hospitalizować pacjenta.

Czynność nerek

Jak wiadomo, metformina i sitagliptyna są w znacznym stopniu wydalane przez nerki. Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, związanej z przyjmowaniem metforminy, wzrasta wraz ze stopniem upośledzenia czynności nerek, w związku z czym należy regularnie oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy:

- co najmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów, u których stężenie kreatyniny jest w okolicy górnej granicy normy lub powyżej górnej granicy normy, a także u pacjentów w podeszłym wieku.

Zmniejszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku jest częste i bezobjawowe. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których może dochodzić do upośledzenia czynności nerek, na przykład przy rozpoczynaniu leczenia przeciwnadciśnieniowego lub moczopędnego, bądź też na początku przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących Ristfor w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub insuliną może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Konieczne może być zatem zmniejszenie dawki sulfonilomocznika lub insuliny.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sitagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia sitagliptyną, a w przypadku kilku zgłoszeń po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Ristfor, ocenić czy są możliwe inne przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy.

Zabiegi chirurgiczne

Ponieważ Ristfor zawiera chlorowodorek metforminy, lek należy odstawić na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Stosowanie produktu leczniczego

Ristfor należy wznawiać nie wcześniej niż po upływie 48 godzin po zabiegu, i jedynie po ponownym stwierdzeniu prawidłowej czynności nerek.

Stosowanie środków kontrastujących zawierających jod

Donaczyniowe podawanie środków kontrastowych zawierających jod podczas badań radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek i kwasicy mleczanowej u pacjentów przyjmujących metforminę. Z tego względu Ristfor należy odstawić przed lub w czasie badania, a stosowanie produktu leczniczego Ristfor należy wznawiać nie wcześniej niż po upływie 48 godzin po zakończeniu badania i jedynie po ponownym stwierdzeniu prawidłowej czynności nerek.

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze wyrównaną w wyniku stosowania produktu leczniczego Ristfor, u których wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub choroby kliniczne (zwłaszcza niesprecyzowane i słabo określone) powinni zostać niezwłocznie poddani badaniu na obecność oznak kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować poziom elektrolitów i ketonów w surowicy, stężenie glukozy we krwi oraz, w przypadku wskazań, odczyn pH krwi i stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych dwóch rodzajów kwasicy, należy natychmiast odstawić Ristfor i zastosować odpowiednie środki zaradcze.

Mechanizm działania

Sitagliptyna

Fosforan sitagliptyny po podaniu doustnym jest aktywnym, silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Inhibitory DPP-4 są substancjami o działaniu wzmacniającym działanie inkretyn. Hamując enzym DPP-4, sitagliptyna zwiększa stężenia dwóch znanych czynnych inkretyn – glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego (GIP). Inkretyny stanowią część systemu endogennego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki. GLP-1 obniża również wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki, prowadząc do zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie. Kiedy stężenie glukozy w krwi jest niskie, nie następuje wzmocnienie uwalniania insuliny ani hamowanie wydzielania glukagonu.

Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i w stężeniach stosowanych terapeutycznie nie hamuje blisko spokrewnionych z nim enzymów DPP-8 lub DPP-9.

Sitagliptyna ma inną strukturę chemiczną i działanie farmakologiczne niż analogi GLP-1, insulina, sulfonilomocznik lub meglitynidy, biguanidy, agoniści aktywowanych przez

proliferatory peroksosomów receptorów gamma (PPAR γ), inhibitory alfa-glukozydazy i analogi amyliny.

Metformina

Metformina jest biguanidem o właściwościach przeciwcukrzycowych, który zmniejsza stężenia glukozy w osoczu, na czczo i po posiłku. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metformina może działać w trzech mechanizmach:

- zmniejszając wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- umiarkowanie zwiększając wrażliwość na insulinę w tkance mięśniowej, co poprawia obwodowy wychwyty glukozy i jej zużycie;
- opóźniając wchłanianie glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu, działając na syntezę glikogenową.

Metformina zwiększa zdolności transportowe określonych rodzajów transporterów glukozy w błonie komórkowej (GLUT1 i GLUT-4).

1.3 Komparatory

Niniejszy rozdział prezentuje komparatory dla sitagliptyny uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich doboru.

1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

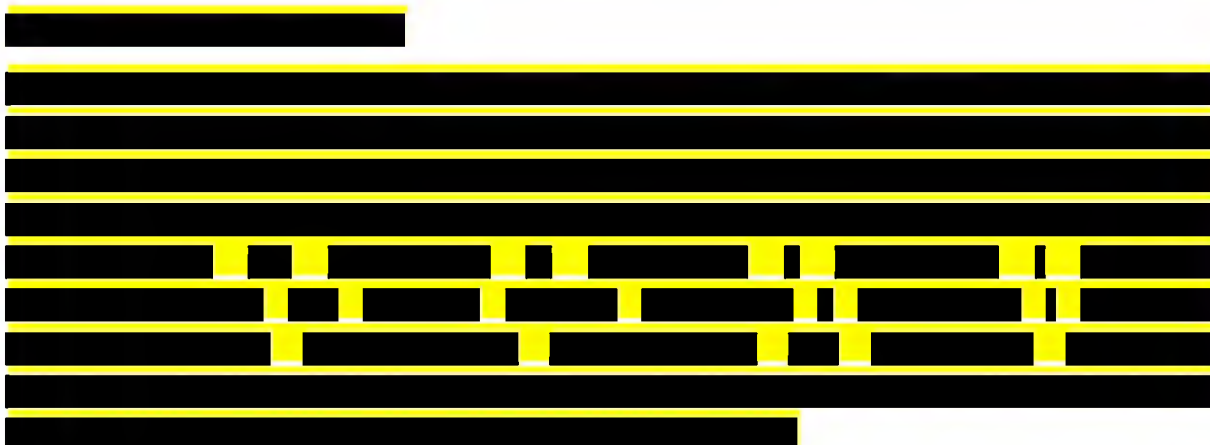
Niniejsza analiza dotyczy zastosowania sitagliptyny w dwóch schematach leczenia cukrzycy typu 2 (terapia dwu- i trójlekowa).

1.3.1.1 Terapia dwulekowa

Populację docelową w tym schemacie leczenia stanowią pacjenci, którzy mają cukrzycę typu 2 niedostatecznie kontrolowaną za pomocą metforminy i mają wysokie ryzyko hipoglikemii (poważne zdarzenie udokumentowane w ciągu ostatnich 6 miesięcy) przy stosowaniu pochodnych sulfonilomocznika (około 5% pacjentów z cukrzycą typu 2 ma ciężką hipoglikemię z powodu stosowania pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą). W tym przypadku komparatorem dla terapii dwulekowej złożonej z sitagliptyny i metforminy jest innych schemat dwulekowy z metforminą, nie mniej mając refundowane w Polsce doustne leki przeciwcukrzycowe, trudno wskazać inną alternatywną terapię. W związku z powyższym w analizie zdecydowano się pokazać dwa warianty komparatorów:

- metforminę w monoterapii, oraz
- skojarzenie metforminy z pochodną sulfonilomocznika.

Pierwsze porównanie ma na celu udowodnienie wyższej skuteczności połączenia metforminy i sitagliptyny w porównaniu od monoterapii metforminą. Drugie porównanie ma na celu pokazanie, że terapia skojarzona metformina + sitagliptyna ma porównywalną skuteczność do terapii metformina + pochodna sulfonilomocznika, co oznacza, że sitagliptyna w populacji docelowej, będzie stanowiła atrakcyjną opcję leczenia.



1.3.2 Charakterystyki poszczególnych komparatorów

1.3.2.1 Pochodne sulfonilomocznika

Pochodne sulfonilomocznika zwiększają wydzielanie insuliny w sposób, który odpowiada naturalnemu uwalnianiu insuliny w odpowiedzi na glukozę. Pochodne

sulfonylomocznika oddziałują na β -komórkową błonę trzustki powodując zamknięcie wrażliwych na adenozyne trifosforanu kanałów potasowych.¹¹ Mechanizm działania pochodnych sulfonylomocznika w niewielkim stopniu polega także na poprawie insulinowrażliwości tkanek, chociaż wydaje się, że wpływ na tkanki obwodowe wynika raczej z obniżenia glikemii i zmniejszenia efektu glukotoksyczności niż z bezpośredniego działania PSM.¹² Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pochodnych sulfonylomocznika zalicza się hipoglikemię, przybieranie na wadze. Ostrzega się o zwiększonym prawdopodobieństwie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych związanym ze stosowaniem wszystkich pochodnych sulfonylomocznika.¹³

Aktualnie znanych i stosowanych jest wiele leków hipoglikemizujących będących pochodnymi sulfonylomocznika. Różnią się one między sobą czasem, siłą działania i ryzykiem wywoływania hipoglikemii.¹² Leki starsze – I generacji, to: tolbutamid, chlorpropamid, acetoheksamid, tolazamid. Leki II generacji to: glibenklamid, gliklazyd, glipizyd. Najnowszym lekiem III generacji jest glimepiryd.¹¹

Glibenklamid ściśle wiąże się z miejscem receptora sulfonylomocznika β -komórkowej błony trzustki na białku 140 kDa. Posiada również długo działające metabolity. W efekcie, glibenklamid jest skuteczny w dawkowaniu raz dziennie, podczas gdy glipizyd należy podawać dwa razy dziennie.¹¹

Glipizyd zwiększa odpowiedź insuliny w osoczu na posiłki bardziej niż glibenklamid, wywołując większy wpływ na początkową fazę wydzielania insuliny niż glibenklamid. Z drugiej strony, glibenklamid zwiększa wydzielanie insuliny bazalnej bardziej niż glipizyd, zwiększając poziom insuliny na czczo bardziej niż glipizyd. Wskutek tego, poziom glukozy na czczo jest nieco niższy w przypadku glibenklamidu niż w przypadku ekwiwalentnej terapii glipizydem. Być może ze względu na większy wpływ glibenklamidu na poziom insuliny na czczo, stosowanie tego leku skutkuje zwiększonym występowaniem hipoglikemii w porównaniu do stosowania glipizydu.¹¹

Glibenklamid ma około dwa razy taką moc działania jak glipizyd, jeśli bierze się pod uwagę tę samą gramaturę obu substancji. Zasadne jest stosowanie glipizydu u pacjentów z wysokim stężeniem glukozy po posiłkach, podczas gdy glibenklamid jest preferowany w przypadkach, gdy poziom glukozy na czczo jest wysoki. W praktyce klinicznej różnica pomiędzy tymi dwoma substancjami jest jednak niewielka.¹¹

Glimepiryd także ma większą moc od glipizydu. Lek ten przypomina swoim działaniem bardziej glipizyd niż glibenklamid – powoduje dobrą odpowiedź insuliny po posiłkach i wykazuje niższe prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii niż glibenklamid, jako że ma mniejszy wpływ na poziom insuliny na czczo. Chociaż glibenklamid i glimepiryd w porównywalnych dawkach mogą obniżyć poziom glukozy do tego samego stopnia, w przypadku glimepirydu to działanie uzyskiwane jest pomimo niższego poziomu C-peptydu i odpowiedzi insuliny.¹¹

Obserwuje się różnice we wskaźnikach wzrostu poziomu insuliny w osoczu oraz spadku poziomu glukozy we krwi pomiędzy różnymi pochodnymi sulfonylomocznika (glimepiryd < glipizyd < gliklazyd < glibenklamid).¹¹

Poniższa tabela zestawia wszystkie dostępne pochodne sulfonylomocznika z wyszczególnieniem tych zarejestrowanych oraz refundowanych w Polsce.

Tabela 5. Pochodne sulfonylomocznika dostępne w Polsce.

Kod ATC	Nazwa międzynarodowa	Preparaty zarejestrowane w Polsce	Preparaty refundowane w Polsce*
A 10 B B 01	Glibenclamide	Euclamin	-
A 10 B B 02	Chlorpropamide	-	-
A 10 B B 03	Tolbutamide	Diabetol	-
A 10 B B 04	Glibornuride	-	-
A 10 B B 05	Tolazamide	-	-
A 10 B B 06	Carbutamide	-	-
A 10 B B 07	Glipizide	Antidiab, Glibenese GITS, Glipizide BP	Glipizide BP
A 10 B B 08	Gliquidone	Glurenorm	-
A 10 B B 09	Gliclazide	Clazistada, Corazide MR, Diabezidum, Diabrezide, Diagen, Diamicron 30 mg, Diaprel MR, Diazidan, Glazide, Gliclabare, Gliclada, Gliclagamma MR, Gliclazide-1A Pharma, Gliclazide Gentina Generics, Gliclazide KRKA, Gliclazide Lupin, Gliclazide Richter, Glimatin SR, Glisan MR, Gluctam MR 30 mg, Glutam MR 60 mg, Glydium MR 30 mg, Glydium MR 60 mg, Normodiab MR, Salson, Simazide MR, Zeglidia	Corazide MR, Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Symazide MR
A 10 B B 10	Metahexamide	-	-
A 10 B B 11	Glisoxepide	-	-
A 10 B B 12	Glimepiride	Amaryl 1, Amaryl 2, Amaryl 3, Amaryl 4, Avaglim, Avaron, Diaril, Glemid, Glibetic 1 mg, Glibetic 2 mg, Glibetic 3 mg, Glibetic 4 mg, Glibezid 4, Glibezid 6, Glidiamid, Glimegamma, GlimeHexal 1, GlimeHexal 2, GlimeHexal 3, GlimeHexal 4, GlimeHexal 6, Glimepiride 1A Pharma, Glimepiride Accord, Glimepiride Andissa 4, Glimepiride Arrow, Glimesan 1, Glimesan 2, Glimesan 3, Glimesan 4, Glindia 2, Glipid, Glitoprel, Lamar, Meglimid, Melyd 1, Melyd 2, Melyd 3, Melyd 4, Melyd 6, Pemidal, Symglic, Tandemact	Amaryl 1, Amaryl 2, Amaryl 3, Amaryl 4, Avaron, Diaril, Glibetic 1 mg, Glibetic 2 mg, Glibetic 3 mg, Glibetic 4 mg, Glidiamid, GlimeHexal 1, GlimeHexal 2, GlimeHexal 3, GlimeHexal 4, GlimeHexal 6, Glimepiride Accord, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Symglic

Kod ATC	Nazwa międzynarodowa	Preparaty zarejestrowane w Polsce	Preparaty refundowane w Polsce*
A 10 B B 31	Acetohexamide	-	-

* Odpłatność w zakresie wskazań: ryczałt.

Poniżej zestawiono charakterystyki poszczególnych pochodnych sulfonilomocznika zarejestrowanych w Polsce pod względem wskazań, w których lek jest zarejestrowany, przeciwwskazań do jego zastosowania oraz schematów dawkowania. Zestawienie opracowano na podstawie charakterystyk produktów leczniczych oraz ulotki dla pacjenta w przypadku preparatów glibenklamidu i tolbutamidu, które nie są w Polsce refundowane.

Tabela 6. Charakterystyka poszczególnych pochodnych sulfonilomocznika.

Nazwa międzynarodowa	Wskazania	Przeciwwskazania	Dawkowanie
Glibenclamide*	Cukrzyca typu 2, gdy leczenie nefarmakologiczne nie zapewniażądanego wyrównania poziomu cukru we krwi.	Nadwrażliwość na składniki preparatu, pochodne sulfonilomocznika; choroby wątroby i/lub nerek. przyjmowanie innych leków przeciwcukrzycowych, leków nasennych, uspokajających, przeciwdepresyjnych, salicylanów, leków blokujących receptory beta; ciąża i karmienie piersią.	Dawkę i częstotliwość przyjmowania leku ustala lekarz.
Tolbutamide*	Cukrzyca typu 2, szczególnie u osób otyłych.	Nadwrażliwość na sulfonamidy; schorzenia nerek, wątroby, tarczycy; stosowanie sulfonamidów, chloramfenikolu, doustnych leków przeciwzakrzepowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ); ciąża i karmienie piersią.	Dawkę i częstotliwość przyjmowania leku ustala lekarz.
Glipizide	Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna).	Nadwrażliwość na glipizyd, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy; cukrzyca insulinozależna typu 1, kwasica ketonowa, śpiączka cukrzycowa; ciężka niewydolność nerek, wątroby, zaburzenia czynności tarczycy, choroby wątroby i nerek; leczenie mikonazolem.	Początkowo 5 mg/1 raz na dobę (pacj. z łagodną cukrzycą, w podeszłym wieku lub z niewydolnością wątroby – 2,5 mg). Następnie dawkę zwiększa się o 2,5-5 mg w zależności od stężenia glukozy we krwi. Max dawka jednorazowa – 15 mg. Jeśli dawka jest większa niż 15 mg – należy ją podzielić. Na ogół stężenie glukozy normalizuje się po dawkach 2,5-20 mg/dobę. Max

Nazwa międzynarodowa	Wskazania	Przeciwwskazania	Dawkowanie
			zalecana dawka dobową – 20 mg.
Gliquidone	Cukrzyca typu 2 u pacjentów w średnim wieku i starszych.	Nadwrażliwość na glikwidon lub na sulfonamidy; cukrzyca typu 1; cukrzyca powikłana kwasica i ketoza; pacjenci po resekcji trzustki; pacjenci w czasie ciężkich zakażeń lub przed zabiegiem chirurgicznym; ciężka niewydolność wątroby; ostra przerywana porfiria.	Początkowo 15 mg podczas śniadania. Jeśli dawka jest niedostateczna, należy ją stopniowo zwiększać wg zaleceń lekarza. Jeśli przepisana dawka nie jest większa niż 60 mg, można ją stosować raz na dobę. Dzielne dawki większe niż 120 mg zwykle nie powodują dalszej poprawy wyników.
Gliclazide	Cukrzyca nieinsulinozależna na typu 2 u dorosłych.	Nadwrażliwość na gliklazid lub inne pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy; cukrzyca typu 1; stan przedśpiączkowy i śpiączka cukrzycowa, kwasica ketonowa związana z cukrzycą; ciężka niewydolność nerek lub wątroby; leczenie mikonazolem; laktacja.	Zalecana dawka początkowa to 30 mg na dobę. Jeżeli stężenie glukozy we krwi jest skutecznie kontrolowane, dawka ta może być stosowana w leczeniu podtrzymującym. W innym przypadku dawkę można stopniowo zwiększać do 60, 90 lub 120 mg na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową to 120 mg.
Glimepiride	Cukrzyca typu 2.	Cukrzyca typu 1 (insulinozależna); śpiączka cukrzycowa; kwasica ketonowa; ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby; nadwrażliwość na glimepiryd, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidu.	Dawka początkowa wynosi 1 mg glimepirydu na dobę. Jeśli taka dawka zapewnia dobrą kontrolę glikemii, należy ją przyjąć jako dawkę podtrzymującą. W przypadku braku zadowalającej kontroli, dawkę należy stopniowo zwiększać, na podstawie wyników kontroli glikemii, w odstępach 1-2 tygodniowych, do osiągnięcia dawki dobowej 2, 3 lub 4 mg glimepirydu. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 6 mg glimepirydu.

* Preparat nierefundowany w Polsce.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.4 Informacji o sposobie i poziomie finansowania wybranych komparatorów

W tabelach poniżej zestawiono informacje o sposobie i poziomie finansowania wybranych komparatorów (w tabelach przedstawiono również informacje o sposobie i poziomie finansowania preparatów metforminy, nie mniej należy podkreślić, że metformina nie jest komparatorem dla sitagliptyny w niniejszej analizie). Dane zebrane w tabelach pochodzą z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56).¹⁶

Tabela 11. Informacje o sposobie i poziomie finansowania preparatów pochodnych sulfonilomocznika (grupa limitowa: 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, rodzaj specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający budowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Diabrezide, tabl. 80 mg	40 tabl.	5909990359912	2014-01-01	2 lata	10,91	13,12	5,49	Cukrzyca	ryczałt	10,83
Gliclazidum	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990795093	2012-11-01	2 lata	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909990443017	2014-01-01	2 lata	22,68	26,18	8,23	Cukrzyca	ryczałt	21,15
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909990774746	2014-07-01	2 lata	21,55	25	8,23	Cukrzyca	ryczałt	19,97
Gliclazidum	Diazidan, tabl. powł. 80 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	5909990911127	2014-01-01	2 lata	14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990647224	2014-01-01	2 lata	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990647231	2014-01-01	2 lata	21,79	26,2	12,35	Cukrzyca	ryczałt	18,65
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100	2013-07-01	2 lata	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131	2013-07-01	2 lata	29,05	34,49	16,46	Cukrzyca	ryczałt	24,43
Gliclazidum	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990828340	2013-07-01	2 lata	14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl. 1 mg	30 tabl.	5909990744817	2014-01-01	2 lata	4,61	6,09	4,12	Cukrzyca	ryczałt	5,17
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl. 2 mg	30 tabl.	5909990744916	2014-01-01	2 lata	8,08	10,85	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,82
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl. 3 mg	30 tabl.	5909990745012	2014-01-01	2 lata	13,74	17,74	12,35	Cukrzyca	ryczałt	10,19
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl. 4 mg	30 tabl.	5909990745111	2014-01-01	2 lata	11,88	16,46	16,46	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl. 4 mg	30 tabl.	5909997070414	2014-03-01	2 lata	12,96	17,6	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,54
Glimepiridum	Avaron, tabl. 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674893	2014-03-01	2 lata	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	Avaron, tabl. 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674909	2014-03-01	2 lata	10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza efektywności klinicznej

Glimepiridum	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674947	2014-03-01	2 lata	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674954	2014-03-01	2 lata	3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Glimepiridum	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090715	2014-01-01	2 lata	3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Glimepiridum	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090814	2014-01-01	2 lata	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090913	2014-01-01	2 lata	10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019	2014-01-01	2 lata	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	Diaryl, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082	2014-01-01	2 lata	4,32	5,79	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,87
Glimepiridum	Diaryl, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105	2014-01-01	2 lata	7,56	10,31	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,28
Glimepiridum	Diaryl, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129	2014-01-01	2 lata	9,94	13,75	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,2
Glimepiridum	Diaryl, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143	2014-01-01	2 lata	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615	2014-01-01	2 lata	3,89	5,33	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,41
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516	2014-01-01	2 lata	7,86	10,62	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,59
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417	2014-01-01	2 lata	11,56	15,45	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,9
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318	2014-01-01	2 lata	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powł., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430536	2014-01-01	2 lata	3,56	4,99	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,07
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powł., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543	2014-01-01	2 lata	6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,6
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powł., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430550	2014-01-01	2 lata	11,34	15,22	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,67
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powł., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567	2014-01-01	2 lata	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453	2014-01-01	2 lata	3,24	4,65	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,73
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521	2014-01-01	2 lata	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078	2014-01-01	2 lata	10,31	14,14	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,59
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146	2014-01-01	2 lata	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207	2014-01-01	2 lata	21,6	27,92	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12,83
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566	2013-07-01	2 lata	2,16	3,52	3,52	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501	2013-07-01	2 lata	2,97	5,49	5,49	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570	2013-07-01	2 lata	4,32	7,85	7,85	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648	2013-07-01	2 lata	5,94	10,23	10,23	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Glipid, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420179	2014-01-01	2 lata	3,49	4,91	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,99

Glimepiridum	Glipid, tabl, 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420186	2014-01-01	2 lata	5,7	8,36	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,33
Glimepiridum	Glipid, tabl, 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420193	2014-01-01	2 lata	7,68	11,37	11,37	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Glipid, tabl, 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420209	2014-01-01	2 lata	12,95	17,59	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,53
Glimepiridum	Glitoprel, tabl, 1 mg	30 tabl.	5909990085903	2014-03-01	2 lata	3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
Glimepiridum	Glitoprel, tabl, 2 mg	30 tabl.	5909990085927	2014-03-01	2 lata	6,42	9,11	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Glimepiridum	Glitoprel, tabl, 3 mg	30 tabl.	5909990085934	2014-03-01	2 lata	9,61	13,4	12,35	Cukrzyca	ryczałt	5,85
Glimepiridum	Glitoprel, tabl, 4 mg	30 tabl.	5909990085941	2014-03-01	2 lata	12,84	17,47	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,41
Glimepiridum	Pemidal, tabl, 1 mg	30 tabl.	5909990570553	2014-01-01	2 lata	3,46	4,88	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,96
Glimepiridum	Pemidal, tabl, 2 mg	30 tabl.	5909990570577	2014-01-01	2 lata	6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,6
Glimepiridum	Pemidal, tabl, 3 mg	30 tabl.	5909990570591	2014-01-01	2 lata	10,37	14,2	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,65
Glimepiridum	Pemidal, tabl, 4 mg	30 tabl.	5909990570614	2014-01-01	2 lata	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Symglic, tabl, 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348	2014-01-01	2 lata	3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
Glimepiridum	Symglic, tabl, 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355	2014-01-01	2 lata	5,78	8,44	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,41
Glimepiridum	Symglic, tabl, 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570362	2014-01-01	2 lata	7,78	11,47	11,47	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Symglic, tabl, 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379	2014-01-01	2 lata	20,81	27,09	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12
Glimepiridum	Symglic, tabl, 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573196	2014-01-01	2 lata	10,8	15,33	15,33	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glipizidum	Glipizide BP, tabl, 5 mg	30 tabl.	5909990791712	2014-01-01	2 lata	5,4	6,92	4,12	Cukrzyca	ryczałt	6

[Redacted]											
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

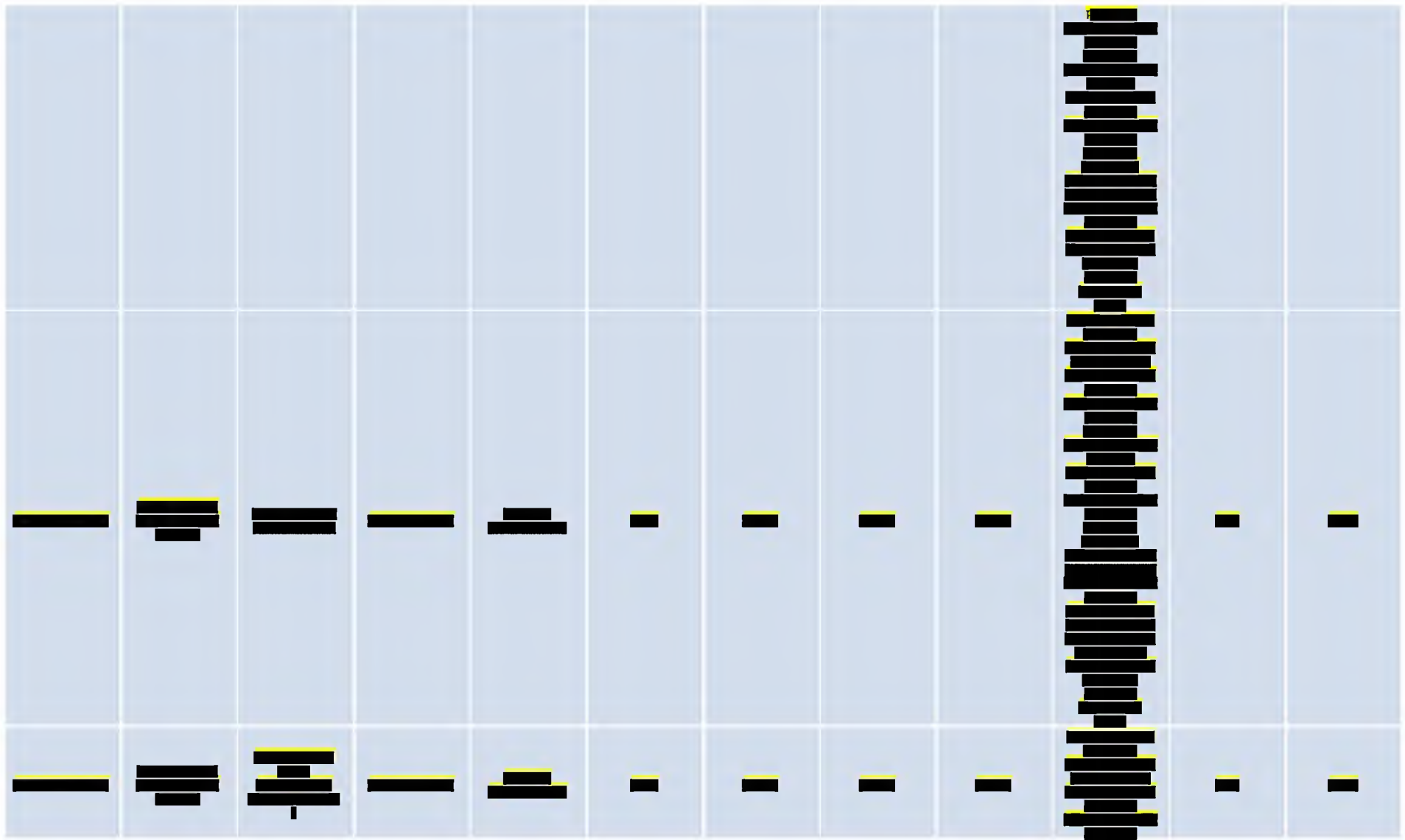


Tabela 14. Informacje o sposobie i poziomie finansowania preparatów metforminy (grupa limitowa: 15,0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku; sposób spożyciowego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Urzędowa cena rzyt)	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Forma odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	2,86	4,2	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,21
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386	2014-05-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół	ryczałt	3,2

Metforminum	Avamina, tabl. powł. 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393	2014-01-01 - dla kolumny M, 2013-05-01 - dla kolumny N	2 lata	4,47	6,72	6,72	Cukrzyca	policystycznych jajników Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powł. 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409	2014-05-01 - dla kolumny M, 2013-05-01 - dla kolumny N	2 lata	9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powł. 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423	2014-01-01 - dla kolumny M, 2013-05-01 - dla kolumny N	2 lata	5,5	8,08	8,08	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powł. 1000 mg	60 kaps. (6 blist.po 10)	5909990765430	2014-05-01 - dla kolumny M, 2013-05-01 - dla kolumny N	2 lata	11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza efektywności klinicznej

Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141	2014-01-01 – dla kolumny M. 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172	2014-01-01 – dla kolumny M. 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	8,42	12,05	12,05	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257	2014-01-01 – dla kolumny M. 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	7,99	11,93	11,93	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach inoych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271	2014-01-01 – dla kolumny M. 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	12,96	18,17	18,17	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,08
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943	2014-01-01 – dla kolumny M. 2013-05-01 –	2 lata	3,4	4,77	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan	ryczałt	3,78

				dla kolumny N							przedcukrzycow y); Zespoły insulinoopornoś ci w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników		
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	6,8	9,44	8,39	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycow y); Zespoły insulinoopornoś ci w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,25	
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	5,78	8,37	8,37	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycow y); Zespoły insulinoopornoś ci w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2	
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	11,88	16,37	16,37	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycow y); Zespoły insulinoopornoś ci w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2	
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	4,75	7,02	7,02	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycow y); Zespoły insulinoopornoś	ryczałt	3,2	

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza efektywności klinicznej

Metforminum	Formetic, tabl. powł. 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	9,5	13,52	13,52	Cukrzyca	ci w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Glucophage, tabl. powł. 850 mg	blister 60 sztuk	5909990789306	2012-09-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	9,91	13,95	13,95	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Glucophage 1000, tabl. powł. 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	5,99	8,59	8,39	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,4
Metforminum	Glucophage 500, tabl. powł. 500 mg	30 tabl.	5909990789276	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	4,03	5,43	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w	ryczałt	4,44

											przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników		
Metforminum	Glucophage 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909990789290	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	5,8	8,12	7,13	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,19	
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	13,26	15,72	6,29	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	12,63	
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	blister 60 sztuk	5909990213436	2012-09-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	27,22	31,78	12,58	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	22,4	
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	9,15	10,81	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół	ryczałt	9,82	

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza efektywności klinicznej

Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	blister 60 sztuk	5909990624768	2012-09-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	18,14	21,35	8,39	Cukrzyca	policystycznych jajników Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	16,16
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909990864461	2012-09-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	36,29	42	16,78	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	28,42
Metforminum	Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl.	5909990654598	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	5,4	7,97	7,97	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Metfogamma 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909991033019	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	3,02	4,38	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,39

Metforminum	Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909991032913	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	4	6,23	6,23	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycow y); Zespoły insulinoopornoś ci w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycow y); Zespoły insulinoopornoś ci w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	2013-11-01	2 lata	11,44	15,91	15,91	Cukrzyca		ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	3,43	4,8	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycow y); Zespoły insulinoopornoś ci w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,81
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	5909990935253	2013-09-01	2 lata	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca		ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	5,29	7,58	7,13	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycow y); Zespoły insulinoopornoś ci w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół	ryczałt	3,65

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza efektywności klinicznej

Metforminum	Metformax 850, tabl. 850 mg	60 tabl.	5909990935260	2013-09-01	2 lata	9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	7,88	9,47	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	8,48
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705474	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	2,27	3,58	3,58	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705726	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	3,35	5,55	5,55	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705894	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	4,27	6,78	6,78	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych	ryczałt	3,2

Metforminum	Metformin Galena, tabl, 500 mg	30 tabl.	5909990462018	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	2,81	4,15	4,15	Cukrzyca	jajników Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Galena, tabl, 850 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	4,75	7,02	7,02	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Metifor, tabl, 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	2,81	4,15	4,15	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	5,71	8,3	8,3	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza efektywności klinicznej

Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	11,43	15,9	15,9	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	17,14	23,1	23,1	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,8
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 tabl. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	22,85	30,09	30,09	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	6,4
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	2014-03-01	2 lata	8,58	12,21	12,21	Cukrzyca		ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909990457212	2014-01-01 – dla kolumny M, 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	3,24	4,6	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,61

Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl.	5909990457229	2014-01-01 – dla kolumny M. 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	5,71	8,3	8,3	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909990457236	2014-03-01	2 lata	11,44	15,91	15,91	Cukrzyca		ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	4013054024348	2014-03-01	2 lata	14,58	19,87	19,87	Cukrzyca		ryczałt	4,08
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909990457311	2014-01-01 – dla kolumny M. 2013-05-01 – dla kolumny N	2 lata	4,86	7,13	7,13	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	5909990457328	2013-07-01	2 lata	9,72	13,75	13,75	Cukrzyca		ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 tabl.	5909990457335	2014-03-01	2 lata	19,44	25,97	25,97	Cukrzyca		ryczałt	5,44

1.5 Oceniane punkty końcowe

W analizie oceniano punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W zakresie skuteczności leczenia oceniano następujące punkty końcowe:

- wpływ leczenia na poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c);
- wpływ leczenia na poziom glukozy w osoczu mierzonej na czczo (FPG);
- wpływ leczenia na poziom glukozy w osoczu mierzony 2 godziny po posiłku (2-h PPG);
- wpływ leczenia na zmianę masy ciała pacjentów;
- wpływ leczenia na zmianę BMI pacjentów;
- HOMA- β ;
- HOMA-IR.

W zakresie bezpieczeństwa oceniano takie punkty końcowe, jak:

- częstość występowania zgonów w trakcie trwania badania;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w trakcie trwania badania;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania badania;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem;
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- częstość przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych;
- częstość przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- poszczególne grupy zdarzeń niepożądanych:
 - zdarzenia związane z hipoglikemią;
 - zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego traktowane łącznie (takie jak nudności, wymioty, biegunka itp.);
 - zdarzenia niepożądane o charakterze infekcyjnym traktowane łącznie (infekcje dróg oddechowych, układu moczowego itd.).

Wybrane w niniejszej analizie surogaty mają udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi i korelują z ryzykiem powikłań cukrzycy. U chorych na cukrzycę typu 2 istnieje bezpośrednia zależność między kontrolą glikemii, ocenianą

poprzez odsetek hemoglobiny glikozylowanej HbA1c, a ryzykiem wystąpienia powikłań mikro- i makronaczyniowych. Im bardziej skuteczna kontrola glikemii, tym mniejsze zagrożenie tymi powikłaniami.^{17,18}

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania sitagliptyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w terapii dwu- i trójlekowej.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> ■ [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] ■ [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> • terapia dwulekowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ sitagliptyna/metformina • terapia trójlekowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ sitagliptyna/pochodna sulfonilomocznika/metformina
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • terapia dwulekowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ pochodna sulfonilomocznika/metformina ○ placebo/metformina • terapia trójlekowa: <ul style="list-style-type: none"> ■ [redacted] ○ placebo/pochodna sulfonilomocznika/metformina
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • laboratoryjne miary skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> ○ poziom HbA1c ○ poziom glukozy w osoczu ○ poziom glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku ○ masa ciała ○ BMI ○ HOMA-β ○ HOMA-IR • bezpieczeństwo terapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ zgony ○ działania niepożądane ○ poważne działania niepożądane ○ działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ○ działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego ○ ryzyko hipoglikemii

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline,
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library.
- W zakresie doniesień konferencyjnych dostępne książki abstraktów z konferencji: European Association for the Study of Diabetes Annual Meetings 2001-2012.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination,
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych 05.03.2014. Strategię przeszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w aneksie 1.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.P. i M.F.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaną cukrzycą typu 2.
- Badana interwencja:
 - sitagliptyna w dawce 100 mg raz na dobę.
- Komparatory bezpośrednie:
 - terapia dwulekowa:
 - pochodna sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą;
 - placebo w skojarzeniu z metforminą;
 - terapia trójlekowa:
 - [REDACTED]
 - placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na:
 - poziom HbA1c;
 - poziom glukozy w osoczu;
 - poziom glukozy w osoczu dwie godziny po posiłku;
 - masę ciała;
 - BMI;
 - bezpieczeństwo leczenia:
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
 - częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych;
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego;

- częstość występowania infekcji;
- ryzyko zgonu;
- ryzyko hipoglikemii.
- Metodyka badania:
 - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne z randomizacją.

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- Dawka sitagliptyny lub komparatora niezgodna z charakterystyką produktu leczniczego.
- Badania bez randomizacji.
- Badania niekontrolowane.
- Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem.

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.P.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (M.F.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Ekstrahowano dane z wielu publikacji dotyczących często tego samego badania, ale jedynie dane z najnowszych publikacji zostały włączone do opracowania (odrzucono m.in. abstrakty lub publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowych wyników badania). W przypadku badań, które miały otwarte, długoterminowe kontynuacje – ekstrahowano dane dla fazy zaślepionej.

W przypadku, gdy w badaniu wyniki były raportowane w postaci 95% przedziału ufności, przedział ten był przeliczany na odchylenie standardowe (SD) za pomocą uprzednio przygotowanego kalkulatora. Podobnie, gdy w badaniu przytoczona była jedynie wartość SE, przeliczano ją na SD.

Przeliczano także jednostki poziomu glukozy (mg/dl lub mmol/l), aby ujednolicić je w obrębie analizy i tym samym umożliwić przeprowadzenie metaanalizy włączonych badań. Zastosowano przelicznik: 1 mmol/l = 18 mg/dl.

Tam, gdzie raportowany był poziom glukozy we krwi (starsza metoda pomiaru), przeliczano go na użytek metaanalizy na poziom glukozy w osoczu stosując przelicznik: glukoza w osoczu = glukoza w pełnej krwi x 1,12.*

Za klinicznie istotną wartość zmiany HbA1c przyjęto zmianę o 0,5%, zgodnie ze stanowiskiem ADA/EASD i NICE.¹⁹

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad, a także pod względem ryzyka popełnienia błędu systematycznego (aneks 9). Prace oceniano także pod kątem:

- liczebność badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (M.F. i M.P.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.2 Strategia analizy badań

3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (WMD – *weighted mean*

* Źródło: A Czech, K Cypryk, L Czupryniak i wsp.; Zespół ds. opracowania „Zaleceń”. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna 2008; 8 (supl. A): A19–A20, A27–A31.

difference) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako $< 0,05$, WMD wyliczono dla $p=0,049$. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność sitagliptyny z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*) (Review Manager ver. 5.2.3). W przypadku gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo sitagliptyny z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*) (Review Manager ver. 5.2.3).

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych dla sitagliptyny niezależnie od schematu terapii leczenia i stosowanego komparatora, z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.1.2 i 3.1.3. Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1.

W toku przeszukiwań baz danych 1069 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 46 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 15 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 12 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa sitagliptyny włączono:

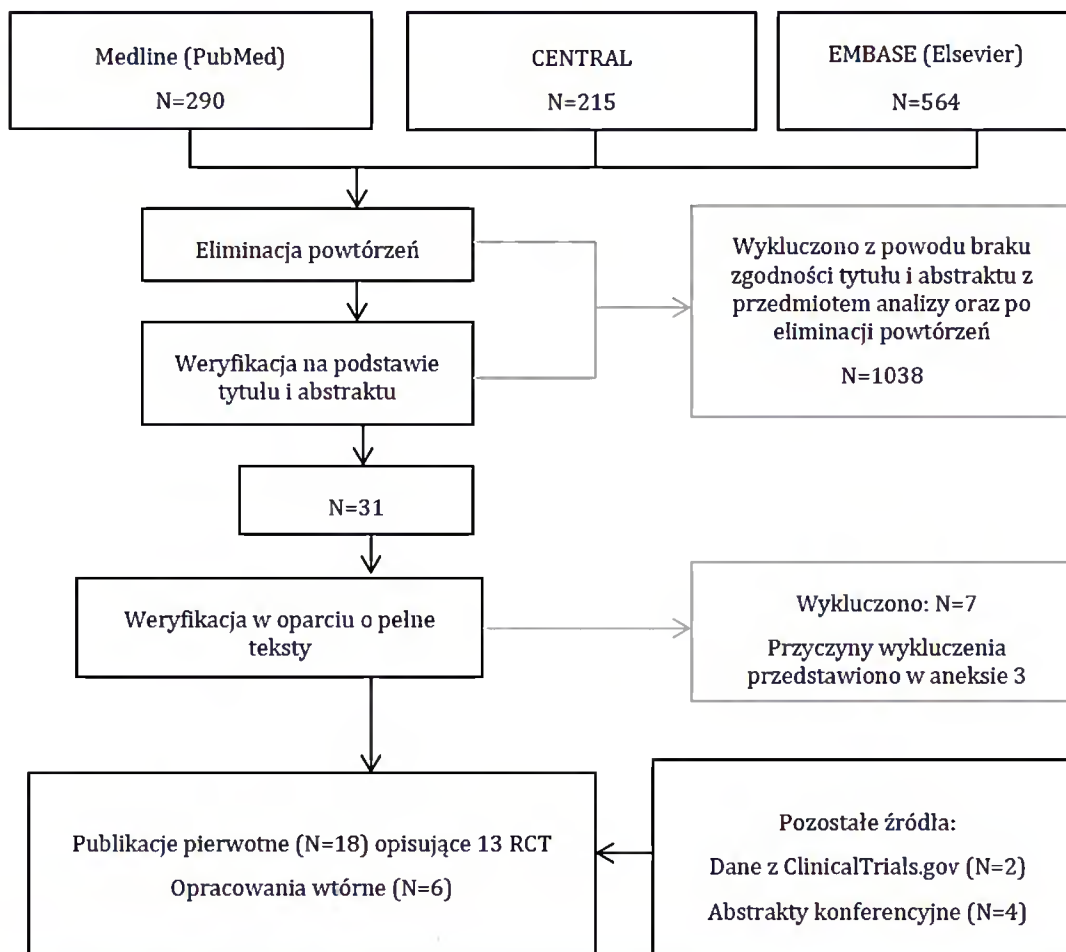
- 10 badań porównujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z placebo w skojarzeniu z metforminą;
- 3 badania (6 publikacji) porównujące sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą;
- 2 badania porównujące sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano również 6 prac mających charakter systematycznych przeglądów piśmiennictwa.

Dodatkowo na stronie ClinicalTrials.gov odnaleziono 2 badania randomizowane, dla których opublikowano wyniki, ale nie zidentyfikowano publikacji pełnotekstowych.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania i wyłączenia z niego przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

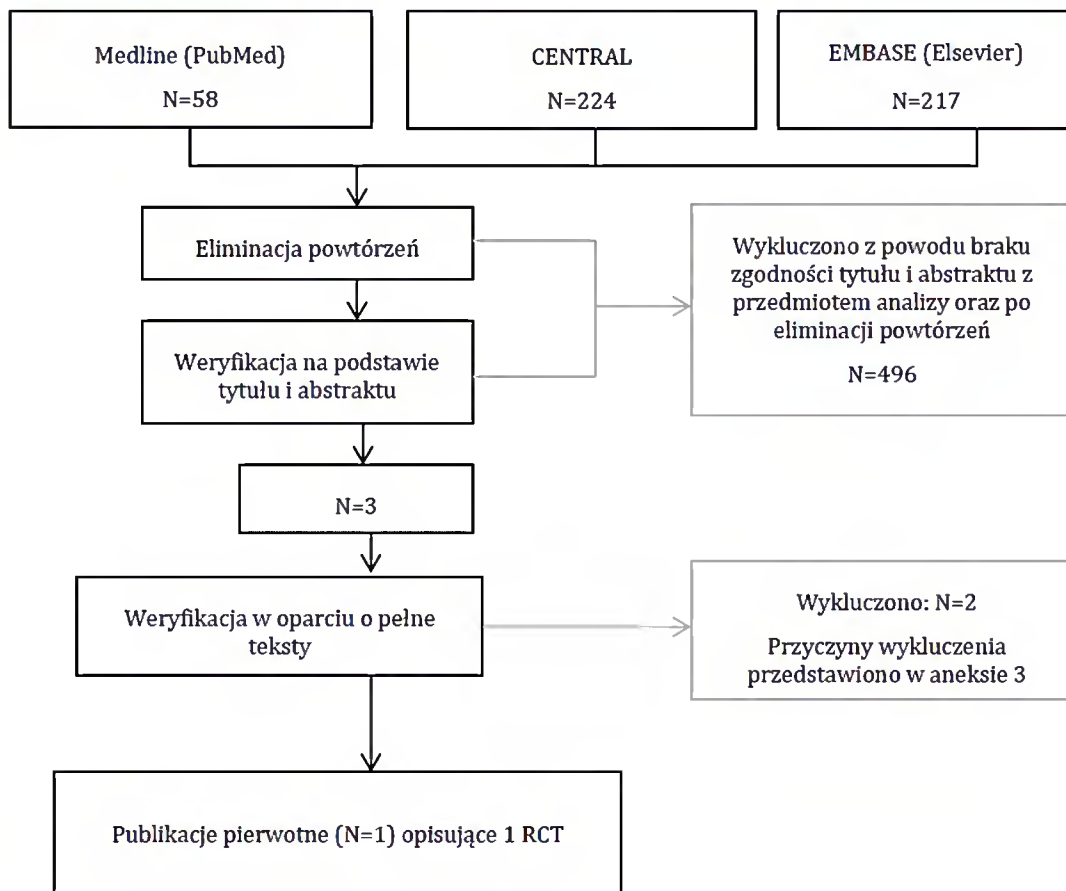
Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania – sitagliptyna.



W toku przeszukiwań baz danych 499 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń 3 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

Rysunek 3. Selekcja prac włączonych do opracowania –



4.2 Opracowania wtórne

Do analizy włączono opracowania wtórne dotyczące zastosowania sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2, które:

- spełniały kryteria przeglądu systematycznego;
- zawierały informację na temat analizowania danych przez co najmniej 2 autorów (w celu zminimalizowania ryzyka popełnienia błędu);
- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej trzech baz danych (w celu zminimalizowania ryzyka pominięcia/niezidentyfikowania istotnych publikacji lub selektywnego raportowania doniesień);
- zostały opublikowane po 2008 roku (aktualne dane).

Łącznie zidentyfikowano sześć opracowań wtórnych spełniających powyższe kryteria.

Zidentyfikowane opracowania wtórne oraz uzyskane w nich najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia sitagliptyną przedstawiono poniżej.

4.2.1 Richter 2009 (przegląd Cochrane)

Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD006739. doi: 10.1002/14651858.CD006739.pub2. Review.

Celem przeglądu systematycznego Richter 2009 była ocena skutków stosowania inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Badania zostały uzyskane w wyniku przeszukania baz internetowych Medline, Embase i The Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie zostało przeprowadzone w styczniu 2008. Badania zostały uwzględnione w analizie, jeżeli miały charakter badań z grupą kontrolną oraz z randomizacją przeprowadzonych u dorosłych osób z cukrzycą typu 2 i miał czas obserwacji wynoszący co najmniej 12 tygodni.

Dwoje autorów niezależnie oceniało ryzyko błędu i uzyskane dane. Łączenie badań przeprowadzono za pomocą metaanalizy metodą efektów stałych.

Zidentyfikowano 25 badań dobrej jakości opisanych w 27 publikacjach, 11 z nich dotyczyło sitagliptyny, natomiast 14 oceniało wildagliptynę. W sumie w badaniach dla sitagliptyny randomizowano 6743 pacjentów. 6 badań porównywało sitagliptynę w monoterapii z placebo, jedno badanie porównywało sitagliptynę z metforminą i jedno – z glipizydem (pochodną sulfonilomocznika). W 6 badaniach porównywano leczenie skojarzone sitagliptyną i innymi lekami hipoglikemizującymi (metforminą, glimepirydem, pioglitazonem). Czas trwania obserwacji w badaniach wynosił od 12 do 52 tygodni.

Nie opublikowano danych na temat śmiertelności, powikłań cukrzycowych, kosztów leczenia i jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL).

Terapia sitagliptyną w porównaniu z placebo, spowodowała redukcję HbA1c o około 0,7% (95% CI: -0,8; -0,6) – wynik osiągnął poziom istotności statystycznej. Dane pochodzące z porównań z aktywnym komparatorem są ograniczone, ale nie wykazały poprawy kontroli metabolicznej w następstwie zastosowania DPP-4 w odniesieniu do innych leków przeciwcukrzycowych. Sitagliptyna nie powoduje przyrostu masy ciała, ale utrata masy ciała była bardziej wyraźna w przypadku grupy stosującej placebo. Łączny wynik dla badań dotyczących sitagliptyny wyniósł 0,7 kg (95% CI: 0,3; 1,1), $p=0,0002$ na korzyść placebo. Większość aktywnych komparatorów hipoglikemizujących również skutkowała bardziej wyraźną utratą wagi niż sitagliptyna. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków z opublikowanych danych dotyczących wpływu sitagliptyny na pomiary funkcji komórek beta.

Ogólnie, sitagliptyna była dobrze tolerowana, nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii u pacjentów przyjmujących sitagliptynę. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu epizodów hipoglikemii pomiędzy grupą sitagliptyny a grupą kontrolną. Infekcje ze wszystkich przyczyn znacznie wzrosły po leczeniu sitagliptyną – RR=1,15

(95% CI: 1,02; 1,31), $p=0,03$. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych oraz występowanie poważnych działań niepożądanych nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. We wszystkich opublikowanych badaniach z randomizacją o co najmniej 12-tygodniowym okresie leczenia z zastosowaniem sitagliptyny raportowano jedynie rutynowe laboratoryjne pomiary bezpieczeństwa.

Autorzy przeglądu konkludują, iż inhibitory DPP-4 mają kilka teoretycznych zalet w stosunku do istniejących terapii z zastosowaniem doustnych substancji przeciwcukrzycowych, ale powinny być obecnie ograniczone do poszczególnych pacjentów. Istnieje potrzeba uzyskania długoterminowych danych dotyczących w szczególności wpływu inhibitorów DPP-4 na układ sercowo-naczyniowy oraz bezpieczeństwa. Potrzeba również więcej informacji na temat korzyści i ryzyka wynikających z leczenia inhibitorami DPP-4, zwłaszcza analizy negatywnego wpływu na parametry funkcji układu immunologicznego.

Szczegółowe wyniki uzyskane w przeglądzie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Zestawienie wyników – przegląd systematyczny Richter 2009.

Porównanie	Liczba badań	RR (95% CI)	Wnioski
Średnia zmiana HbA1c (%)			
Wszystkie porównania	11	0,54 (0,58; 0,50)	Mniejsza zmiana w grupie sitagliptyny
SITA vs aktywny komparator	2	0,33 (0,18; 0,48)	Większa zmiana w grupie sitagliptyny
SITA vs PLA	3	0,75 (0,86; 0,63)	Mniejsza zmiana w grupie sitagliptyny
Średnia zmiana masy ciała (kg)			
SITA vs PLA	3	0,69 (0,32; 1,06)	Większa zmiana w grupie sitagliptyny
Zdarzenia niepożądane - infekcje			
Wszystkie porównania	8	1,15 (1,02; 1,31)	Częstsze infekcje w grupie sitagliptyny

4.2.2 Williams-Herman 2010

Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2010;10:7.

Celem przeglądu Williams-Herman 2010 jest aktualizacja danych na temat bezpieczeństwa i tolerancji sitagliptyny przez połączenie danych z 19 podwójnie zaślepionych badań klinicznych.

Do analizy włączono dane dotyczące 10 246 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy otrzymywali sitagliptynę w dawce 100 mg/dobę (N = 5429; grupa sitagliptyny) lub

komparator (placebo lub aktywny komparator) (N = 4817; grupa kontrolna). 19 badań włączonych do przeglądu, to podwójnie zaślepienie, randomizowane badania, które obejmowały pacjentów leczonych typową dawką sitagliptyny (100 mg/dobę) przez okres od 12 tygodni do 2 lat, dla których wyniki były dostępne od lipca 2009 roku. W tych 19 badaniach oceniano zastosowanie sitagliptyny w monoterapii, początkowe leczenie skojarzone z metforminą lub pioglitazonem, lub jako leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (metformina, pioglitazon, pochodne sulfonilomocznika ± metformina, insulina ± metformina lub rozyglitazon + metformina). Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali placebo, metforminę, pioglitazon, pochodne sulfonilomocznika ± metforminę, insulinę ± metforminę lub rozyglitazon + metforminę. Analiza uwzględniała dane z poziomu pacjentów z każdego badania do oceny różnic między grupami w skorygowanych ekspozycjach częstościach występowania zdarzeń niepożądanych.

Działania niepożądane ogółem występowały z porównywalną częstością w grupie sitagliptyny i grupie kontrolnej, z wyjątkiem zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie kontrolnej. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych była również zasadniczo podobna w obu grupach, z wyjątkiem zwiększenia częstości występowania hipoglikemii, związanego z większym wykorzystaniem sulfonilomocznika, i biegunki, związanej z większym zastosowaniem metforminy w grupie kontrolnej, oraz zwiększonej częstotliwości występowania zaparć w grupie sitagliptyny. Leczenie sitagliptyną nie powodowało zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Poszczególne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Zestawienie najważniejszych wyników z przeglądu Williams-Herman 2010 – występowanie poszczególnych zdarzeń na 100 pacjento-lat.

Zdarzenie niepożądane	Sitagliptyna 100 mg	Kontrola	Różnica (95%CI)
Jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych	153,5	162,6	-7,6 (-15,6; 0,3)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	20,0	26,8	-6,4 (-8,7; -4,1)
Poważne zdarzenia niepożądane	7,8	7,9	-0,1 (-1,3; 1,1)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0,4	0,3	0,1 (-0,1; 0,4)
Zgony	0,3	0,5	-0,2 (-0,5; 0,1)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	4,8	5,2	-0,5 (-1,5; 0,4)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	1,7	2,3	-0,5 (-1,1; 0,1)

Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych	1,7	1,7	-0,0 (-0,6; 0,5)
Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	0,2	0,1	0,1 (-0,1; 0,3)

4.2.3 Gerrald 2012

Gerrald KR, Van Scoyoc E, Wines RC, Runge T, Jonas DE. Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jun;14(6):481-92. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01540.x. Epub 2011 Dec 27. Review.

Gerrald 2012 to przegląd systematyczny i metaanaliza badań dotyczących zastosowania sitagliptyny i saksagliptyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Celem analizy było określenie profilu bezpieczeństwa i skuteczności wyżej wymienionych interwencji w porównaniu z placebo i innymi lekami hipoglikemizującymi. Przeszukano bazy Medline, Embase i The Cochrane Library. Data ostatniego przeszukiwania to 3 lutego 2011. Selekcję badań przeprowadzało dwoje niezależnych badaczy. Włączano badania o czasie trwania nie krótszym niż 12 tygodni. Metaanalizy przeprowadzano, gdy badania były na tyle homogenne, aby uzasadniało to połączenie uzyskanych w nich wyników.

Łącznie kryteria włączenia spełniły 32 publikacje opisujące 29 badań klinicznych, w tym 26 publikacji (23 randomizowane badania z grupą kontrolną) dotyczyło sitagliptyny. Pięć badań porównywało sitagliptynę w monoterapii do innego aktywnego leku przeciwhiperlikemicznego i siedem badań porównywało sitagliptynę jako dodatek do terapii innym lekiem hipoglikemizującym. W jednym z badań porównywano sitagliptynę do saksagliptyny. Siedem badań porównywało monoterapię sitagliptyną do placebo, a osiem badań dotyczyło leczenia sitagliptyną jako dodatku do terapii placebo. Kiedy sitagliptyna była stosowana w połączeniu z innym lekiem, najczęściej była to metformina w dawce 1500-2550 mg/dobę. Dawki sitagliptyny wahały się od 25 do 100 mg na dobę, a czas trwania badania wynosił od 12 do 104. Wszystkie włączone badania objęły w sumie 12 944 pacjentów.

Monoterapia sitagliptyną w dawce 100 mg skutkowała większą redukcją HbA1c w porównaniu do placebo – WMD=0,82% (95% CI: -0,95; -0,70) vs WMD=-0,70% (95% CI: -0,84; -0,56). Sitagliptyna była podobna do pochodnych sulfonilomocznika pod względem redukcji HbA1c – WMD=0,08 (95% CI: 0,00; 0,16) – dane z trzech badań. W porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika, sitagliptyna skutkowała mniejszym przybieraniem na wadze, gdy była stosowana w monoterapii (różnica pomiędzy grupami – 0,5 kg) lub w połączeniu z metforminą (różnica pomiędzy grupami – 2,0 kg – wynik istotny statystycznie). Sitagliptyna w dawce 100 mg/dobę w monoterapii

skutkowała mniejszym przybieraniem na wadze w odniesieniu do placebo w badaniach trwających 12-24 tygodnie – WMD=0,65 kg (95% CI: 0,44; 0,85). Pacjenci leczeni sitagliptyną mieli podobną lub większą poprawę w zakresie stężenia trójglicerydów w odniesieniu do pacjentów leczonych placebo. Różnice pod względem pozostałych lipidów nie były istotne statystycznie.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pod względem występowania hipoglikemii pomiędzy sitagliptyną i placebo. Podobnie, nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy placebo i sitagliptyną pod względem występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (takich jak nudności czy wymioty), infekcji górnych dróg oddechowych i infekcji układu moczowego.

Autorzy przeglądu systematycznego konkludują, że inhibitory DPP-4 są mniej skuteczne niż inne leki doustne, jednak posiadają zalety, takie jak niepowodowanie zwiększenia masy ciała i niższe ryzyko wystąpienia hipoglikemii, jeśli są stosowane w monoterapii. W przypadku stosowania leków z tej grupy w ramach leczenia skojarzonego, korzyści te są mniej zauważalne, z wyjątkiem sytuacji, gdy lek jest stosowany w połączeniu z metforminą.

Szczegółowe wyniki uzyskane w przeglądzie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Zestawienie wyników – przegląd systematyczny Gerrald 2012.

Porównanie	Liczba badań	WMD lub RR (95% CI)	Wnioski
Średnia zmiana HbA1c (%)			
SITA 100 mg vs PLA (monoterapia)	8	-0,82 (-0,95; -0,70)	Większa poprawa HbA1c w przypadku sitagliptyny 100 mg/d
SITA 100 mg vs PLA (terapia skojarzona)	6	-0,56 (-0,77; -0,35)	Większa poprawa HbA1c w przypadku sitagliptyny 100 mg/d
SITA 100 mg vs SU (monoterapia i terapia skojarzona)	3	0,08 (0,00; 0,163)	Brak różnic pomiędzy sitagliptyną i pochodnymi SU (glipizyd, glimepiryd)
Średnia zmiana masy ciała (kg)			
SITA 100 mg vs PLA (monoterapia)	6	0,65 (0,44; 0,85)	Większe przybieranie na wadze w przypadku sitagliptyny niż placebo
SITA 100 mg vs PLA (terapia skojarzona)	6	N/A	Większe przybieranie na wadze w przypadku sitagliptyny stosowanej w połączeniu z SU lub TZD niż placebo; porównywalna lub mniejsza utrata wagi w przypadku sitagliptyny z metforminą w por. z placebo
SITA 100 mg vs SU (monoterapia i terapia skojarzona)	3	N/A	Większe przybieranie na wadze w przypadku SU w 12-104 tyg. (+0,5-2,6 kg)
Zmiana pod względem poziomu lipidów			
SITA 100 mg vs PLA (monoterapia i terapia skojarzona)	7	Trójglicerydy: -9,97 (-19,44; -0,49)	Większe obniżanie poziomu trójglicerydów w przyp. sitagliptyny w por. z placebo, brak różnic w przyp. innych lipidów

Porównanie	Liczba badań	WMD lub RR (95% CI)	Wnioski
Hipoglikemia			
SITA 100 mg vs PLA (monoterapia)	8	1,46 (0,61; 3,50)	Brak różnic pomiędzy sitagliptyną i placebo
SITA 100 mg vs PLA (terapia skojarzona)	6	1,55 (0,55; 4,36)	Brak różnic pomiędzy sitagliptyną i placebo
SITA 100 mg vs SU (monoterapia i terapia skojarzona)	3	N/A	Częstsze występowanie w przypadku monoterapii SU (różnica między grupami: 15,5%) i w przypadku SU stosowanych z metforminą (różnica między grupami: 15–28%) w por. do sitagliptyny
Zdarzenia niepożądane ze strony układu pokarmowego			
SITA 100 mg vs PLA (monoterapia)	4	Nudności: 1,34 (0,49; 3,71)	Brak różnic pomiędzy sitagliptyną i placebo
	3	Wymioty: 0,77 (0,20; 2,88)	Brak różnic pomiędzy sitagliptyną i placebo
SITA 100 mg vs PLA (terapia skojarzona)	5	Nudności: 0,91 (0,38; 2,17)	Brak różnic pomiędzy sitagliptyną i placebo
Infekcje (górnych dróg oddechowych i dróg moczowych)			
SITA 100 mg vs PLA (monoterapia)	3	1,06 (0,66; 1,69)	Brak różnic pomiędzy sitagliptyną i placebo

4.2.4 Gooßen 2012

Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Apr 20. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01610.x. [Epub ahead of print]

Gooßen 2012 to systematyczny przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzony w celu kompleksowej oceny profilu bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w przewlekłym leczeniu cukrzycy typu 2. Przeszukano źródła danych, w tym MEDLINE, Cochrane Central, bazy danych wydawców i producentów. Kwalifikowano badania podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo i aktywną kontrolą o czasie trwania ≥ 18 tygodni, przeprowadzane wśród pacjentów z typem 2 cukrzycy, w których raportowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii.

Metaanalizy przeprowadzono oddzielnie dla badań klinicznych, w których grupa kontrolna otrzymywała placebo (44 badania), inny lek z grupy gliptyn (3 badania) oraz wszelkie inne leki przeciwcukrzycowe (20 badań). Wskaźniki ryzyka względnego z 95% przedziałem ufności obliczono przy użyciu modelu stałych efektów Mantel-Haenszela dla ogólnych wyników dotyczących bezpieczeństwa, dla hipoglikemii i dla zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów.

Spośród 307 publikacji uzyskanych na drodze przeszukiwania baz danych, 67 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych spełniło kryteria włączenia i zostało włączonych do przeglądu (4 dla alogliptyny, 8 dla linagliptyny, 8 dla saksagliptyny, 20 dla sitagliptyny i 27 dla wildagliptyny). Działania niepożądane, które

wystąpiły w czasie leczenia za pomocą gliptyn występowały z podobną częstotliwością jak w grupie placebo (ryzyko względne (RR) 1,02 [0,99; 1,04]). Nie zidentyfikowano zwiększonego ryzyka zakażeń (RR 0,98 [0,93; 1,05], w porównaniu z placebo i 1,02 [0,97; 1,07] w stosunku do innych leków przeciwcukrzycowych). Osłabienie/astenia (RR 1,57 [1,09; 2,27]), jak również zaburzenia kardiologiczne (RR 1,37 [1,00; 1,89]) oraz zaburzenia naczyniowe (RR 1,74 [1,05; 2,86] dla linagliptyny) występowały jako działania niepożądane związane z leczeniem inhibitorem DPP-4. Ryzyko hipoglikemii była niskie w przypadku leczenia inhibitorami DPP-4 (RR 0,92 [0,74; 1,15], w porównaniu z placebo, RR 0,20 [0,17; 0,24] w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika) w przypadku braku współleczenia pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, ale znacznie podwyższone w przypadku terapii sitagliptyną lub linagliptyną skojarzonej z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną (RR 1,86 [1,46; 2,37], w porównaniu do placebo). Najważniejsze wyniki dotyczące podgrupy badań oceniających zastosowanie sitagliptyny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Zestawienie najważniejszych wyników z przeglądu Gooßen 2012.

Grupa	Liczba badań	Liczba uczestników	Odsetek zdarzeń w grupie kontrolnej	RR (95%CI)	I ²
Poważne zdarzenia niepożądane vs placebo					
Sitagliptyna	13	7011	6,0%	1,02 (0,81; 1,28)	11%
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych					
Sitagliptyna	13	7011	2,7%	1,00 (0,75; 1,33)	16%
Ryzyko hipoglikemii w porównaniu z placebo					
Sitagliptyna	11	6275	2,6%	1,71 (1,29; 2,26)	44%
Ryzyko hipoglikemii w porównaniu z placebo (brak współleczenia insuliną/SU)					
Sitagliptyna	9	5193	1,9%	1,12 (0,75; 1,66)	0%
Ryzyko hipoglikemii w porównaniu z placebo (współleczenie insuliną/SU)					
Sitagliptyna	2	1082	5,4%	2,63 (1,75; 3,96)	78%
Ryzyko zgonu w porównaniu do placebo					
Sitagliptyna	5	3143	0,3%	1,15 (0,31; 4,28)	0%

4.2.5 Zhan 2012

Zhan M, Xu T, Wu F, Tang Y. Sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2012 Aug;5(3):154-65. doi: 10.1111/j.1756-5391.2012.01189.x.

Autorzy publikacji Zhan 2012 przeprowadzili metaanalizę, której celem było oszacowanie korzyści i ryzyka związanych z zastosowaniem sitagliptyny wśród osób z cukrzycą typu 2. Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (RCTs) uzyskano w drodze przeszukiwania baz PubMed, Embase i Cochrane Library. W celu przeprowadzenia metaanalizy użyto metody rekomendowanej przez Cochrane Collaboration.

Z 817 badań uzyskanych w wyniku przeglądu literatury, 18 kwalifikowało się do włączenia do metaanalizy. W przypadku porównania sitagliptyny z placebo, odnotowano istotną statystycznie redukcję pod względem poziomu hemoglobiny A1C (HbA1c) (MD = 0,74, 95%CI 0,63; 0,85) i poziomu glukozy na czczo (FPG) (MD = 1,20, 95%CI 1,03; 1,38). Sitagliptyna istotnie poprawiała ocenę modelu homeostazy komórek β (HOMA- β) (MD = -10,84, 95%CI -14,07; -7,80) versus placebo. Wśród uczestników leczonych placebo, zdarzenia niepożądane związane z hipoglikemią (RR = 2,11, 95%CI 1,50; 2,36) oraz poważne zdarzenia niepożądane (RR = 1,20, 95%CI 0,89; 1,63) występowały z mniejszą częstotliwością. Metaanaliza nie wykazała istotnej zmiany pod względem poziomu glukozy na czczo (MD = -0,32, 95%CI -0,76; 0,13) lub indeksu HOMA- β (MD = 4,42, 95%CI -1,22; 10,07) pomiędzy grupą sitagliptyny i grup aktywnej kontroli, jednak aktywne leczenie spowodowało większą redukcję pod względem poziomu HbA1c (MD = -0,20, 95%CI -0,37; -0,03) w porównaniu do sitagliptyny. Nie obserwowano istotnej zmiany pomiędzy grupą sitagliptyny i aktywnego leczenia pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z hipoglikemią (RR = 0,38, 95%CI 0,14; 1,08) lub poważnych zdarzeń niepożądanych (RR = 1,15, 95%CI 0,83; 1,65).

4.2.6 Fass 2013

Fass AD, Gershman JA. Efficacy and Safety of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Combination with Metformin. *Adv Ther.* 2013 Apr;30(4):337-53.

Celem przeglądu Fass 2013 jest ocena aktualnej literatury dotyczącej bezpieczeństwa i skuteczności zastosowania inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) w połączeniu z metforminą.

Przeszukiwanie literatury przeprowadzono przy użyciu baz MEDLINE (od 1950 r. do października 2012 r.), PubMed (od 1966 r. do października 2012 r.), EMBASE (od 1966 r. do października 2012 r.), a także International Pharmaceutical Abstracts (od 1970 r. do października 2012 r.) za pomocą haseł wyszukiwania "sitagliptin", "linagliptin", "alogliptin", "vildagliptin", "saxagliptin" i "metformin". Badania, które nie oceniają inhibitorów DPP-4 w połączeniu z metforminą i te, które nie były fazy 3, zostały wyłączone. Ostatecznie włączono do przeglądu 6 badań oceniających sitagliptynę w połączeniu z metforminą.

W przeglądzie oceniano odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c < 7%, zmianę poziomu glukozy w osoczu na czczo, zmianę masy ciała oraz zdarzenia niepożądane. Nie przedstawiono metaanalizy wyników z poszczególnych badań.

Na podstawie uzyskanych wyników autorzy przeglądu konkludują, iż wiele badań ocenia inhibitory DPP-4 w połączeniu z metforminą w porównaniu z agonistami glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), placebo, inhibitorami DPP-4 w monoterapii, tiazolidynodionami i pochodnymi sulfonilomocznika. Wyniki tych badań o hipotezie non-inferiority wskazują, że inhibitory DPP-4 jako cała grupa są nie gorsze od siebie nawzajem i od innych środków leczniczych z wyjątkiem agonistów GLP-1. Ponadto, w badaniach o hipotezie superiority, agoniści GLP-1 okazali się mieć większy wpływ na obniżenie poziomu HbA1c.

4.3 Jakość dostępnych badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale przytoczono ocenę jakości badań pierwotnych włączonych do analizy określoną pod względem dwóch czynników:

- ryzyka popełnienia błędu systematycznego;
- jakości ocenianej na skali Jadad.

4.3.1 Ryzyko błędu systematycznego

Poniżej przedstawiono analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach z podziałem na następujące typy błędów:

- błąd selekcji;
- błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd przeprowadzania);
- błąd detekcji;
- błąd utraty;
- błąd raportowania.

Przedstawiono także ogólną ocenę popełnienia błędu systematycznego dla poszczególnych badań.

Ryzyko oceniano zgodnie z kryteriami opisanymi w podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 updated March 2011).

Szczegółowa ocena ryzyka błędy systematycznego znajduje się w Aneksie 9 do niniejszego przeglądu systematycznego.

4.3.1.1 Błąd selekcji

Wszystkie badania włączone do analizy opisano jako randomizowane. W 2 badaniach (Aaboe 2010 i Koren 2012) randomizacja była niewłaściwa (randomizacja na podstawie numeru włączenia oraz pacjenci na zmianę przyporządkowywani do grup), w związku z czym ryzyko błędu selekcji pod względem randomizacji określono w tych badaniach jako wysokie. W 7 badaniach nie opisano metody przeprowadzenia randomizacji, w związku z czym ryzyko błędu systematycznego oceniono jako nieznane. Pozostałe 7 badań miało niskie ryzyko błędu selekcji pod względem randomizacji – proces randomizacji był w nich dokładnie opisany i był poprawny.

Opis procesu poprawnego ukrycia kodu randomizacji zidentyfikowano w 4 badaniach – ryzyko błędu systematycznego pod względem tego kryterium określono w tych badaniach jako niskie. W 1 badaniu (Koren 2012) wprost napisano o braku ukrycia kodu randomizacji (jawne przyporządkowanie), w związku z czym ryzyko błędu systematycznego w tym badaniu określono jako wysokie. W pozostałych badaniach nie odnaleziono informacji na temat ukrycia kodu randomizacji (nieznane ryzyko błędu systematycznego).

4.3.1.2 Błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd przeprowadzania)

Trzy włączone do przeglądu badania miały charakter otwartej próby (badanie Koren 2012 – niezaślepienie; w badaniach Rosenstock 2013 [redacted]

[redacted] w związku z czym ryzyko błędu systematycznego oceniono w nich na wysokie. Pozostałe badania opisano jako podwójnie zaślepienie, w związku z czym ryzyko błędu systematycznego związanego z zaślepieniem określono w nich jako niskie.

4.3.1.3 Błąd detekcji

Jedno badanie (Koren 2012) nie było zaślepienie. Wyniki były oceniane w nim jawnie, w związku z czym ryzyko błędu detekcji oceniono w tym badaniu jako wysokie. W 5 badaniach wprost pojawia się informacja o zaślepieniu techników/badaczy oceniających efekty kliniczne, w związku z czym z dużym prawdopodobieństwem można było wykluczyć ryzyko błędu systematycznego pod tym względem. W pozostałych badaniach nie odniesiono się do kwestii zaślepienia oceny wyników, wobec czego ryzyko błędu detekcji oceniono na nieznane.

4.3.1.4 Błąd utraty

Wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego związane z nierówną utratą pacjentów z obserwacji pomiędzy analizowanymi grupami odnotowano w 5 badaniach włączonych do niniejszego opracowania. W dwóch badaniach nie można było stwierdzić, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie z powodu niewystarczających danych, dlatego ryzyko oceniono w tych badaniach na nieznanie. W pozostałych badaniach utrata pacjentów z obserwacji była zbilansowana pomiędzy grupami, w związku z czym ryzyko popełnienia błędu systematycznego pod względem tego kryterium oceniono w tych badaniach na niskie.

4.3.1.5 Błąd raportowania

Wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem stwierdzono w 3 badaniach włączonych do niniejszego przeglądu. W pozostałych badaniach nie odnotowano selektywnego raportowania wyników, w związku z czym ryzyko popełnienia błędu systematycznego określono jako niskie.

4.3.1.6 Ocena ogólna

W przypadku 3 badań ryzyko błędu systematycznego oceniono na nieznanie, co oznacza, że w tych badaniach niejasne ryzyko błędu stwierdzono dla jednej lub więcej kluczowych domen, a więc istnieje możliwość, że wystąpił w nich potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki. W przypadku 7 badań stwierdzono wysokie ryzyko błędu systematycznego. Taki stopień ryzyka błędu stwierdza się, gdy wysokie ryzyko błędu występuje w danym badaniu dla jednej lub więcej kluczowych domen. Oznacza to potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników. Również w przypadku 6 badań stwierdzono niskie ryzyko błędu dla wszystkich kluczowych domen, co oznacza, że potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki.

4.3.2 Ocena jakości zgodnie ze skalą Jadad

Oceny badań włączonych do opracowania dokonano na podstawie pracy:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania*:

* Opracowano na podstawie: *Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Tabela 19. Ocena badań zgodnie z kryteriami skali Jadad.

	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina						
Aaboe 2010	0	0	1	0	0	1
Charbonnel 2006	1	0	1	0	1	3
Goldstein 2007	1	0	1	0	1	3
Raz 2008	1	0	1	0	1	3
Rosenstock 2012	1	0	1	0	1	3
Scott 2008	1	0	1	0	1	3
Yang 2012	1	0	1	0	1	3
Derosa 2013	1	1	1	1	1	5
Lavalle-Gonzalez 2013	1	1	1	0	1	4

	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Rosenstock 2013	1	1	1	0	1	4
Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina						
Arechavaleta 2011	1	0	1	0	1	3
Nauck 2007	1	0	1	0	1	3
Koren 2012	0	0	0	0	0	0
[Redacted]						
[Redacted]	1	1	1	1	1	5
[Redacted]	1	1	1	1	1	5
[Redacted]	1	1	1	1	1	5

Podsumowując, jedno badanie, dotyczące porównania sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina, otrzymało najwyższej oceny w skali Jadad – 5 punktów. Dwa badanie dotyczące tego samego porównania otrzymały 4 punkty w skali Jadad, tym samym zostały ocenione jako badania wysokiej jakości. Przeważająca większość włączonych badań była umiarkowanej jakości: 10 badań uzyskało 3 punkty w skali Jadad, a jedno badanie – 2 punkty. 2 badania były niskiej jakości: jedno z nich uzyskało jeden punkt, a jedno – zero punktów.

5 Analiza wyników badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki uzyskane z dostępnych badań klinicznych dla terapii dwu- i trójlekowej stosowanej w przypadku leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych.

W terapii dwulekowej porównywano sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z następującymi schematami leczenia: placebo + metformina, pochodna sulfonilomocznika + metformina. W terapii trójlekowej oceniano sitagliptynę w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą w porównaniu

oraz do placebo w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą.

5.1 Terapia dwulekowa

W terapii dwulekowej uwzględniono następujące porównania:

- sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą;
- sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

5.1.1 Sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą

Odnaleziono 9 badań porównujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z placebo w skojarzeniu z metforminą: Aaboe 2010, Charbonnel 2006, Derosa 2012, Lavallo-Gonzalez 2013, Raz 2008, Rosenstock 2012, Rosenstock 2013, Scott 2008, Yang 2012.

Dodatkowo tam gdzie było to możliwe, przedstawiono wyniki metaanaliz z uwzględnieniem wyników badania NCT01338870, opublikowanych na stronie ClinicalTrials.gov.

5.1.1.1 Skuteczność

Skuteczność sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do placebo w skojarzeniu z metforminą oceniano pod względem następujących punktów końcowych:

- zmiana HbA1c;
- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo;
- zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku;

- masa ciała;
- odsetek pacjentów z HbA1c <7,0%;
- zmiana HOMA-β;
- zmiana HOMA-IR.

5.1.1.1.1 Zmiana HbA1c

We wszystkich 8 badaniach, w których analizowano zmianę HbA1c pomiędzy grupą sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i placebo w skojarzeniu z metforminą uzyskano istotną statystycznie zmianę na korzyść grupy z sitagliptyną. Łączna metaanaliza wyników z wszystkich badań również wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność sitagliptyny stosowanej łącznie z metforminą w zakresie tego punktu końcowego – patrz tabela i rysunek poniżej.

Przedstawiono również wynik metaanalizy z uwzględnieniem wyników badania NCT01338870, którego wyniki dostępne są na stronie ClinicalTrials.gov.

Obniżenie poziomu HbA1c w grupie chorych leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą było istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą (wynik istotny statystycznie zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT01338870, jak i dla metaanalizy z wyłączeniem tego badania).

Istotną statystycznie różnicę na korzyść sitagliptyny osiągnięto także w przypadku długoterminowych badań i kontynuacji badań – zarówno w 48-54, jak i 104 tygodniu.

Tabela 20. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

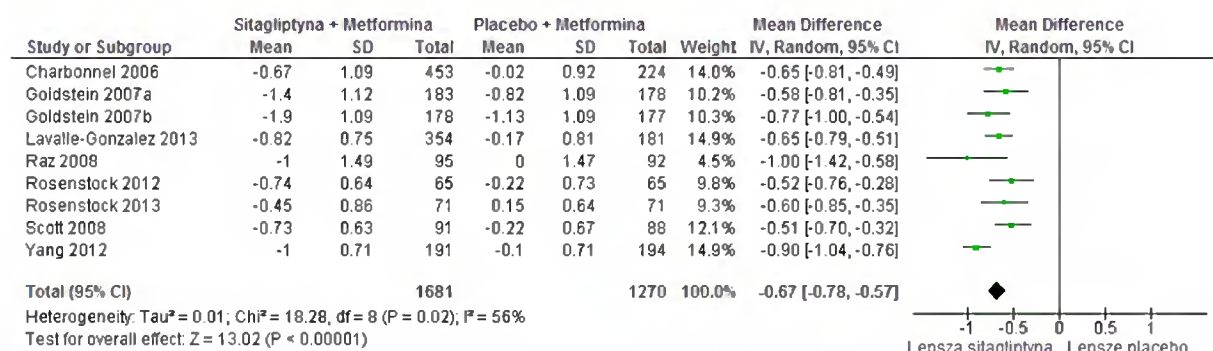
Badanie	SITA + MET			PLA + MET			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
12-30-tygodniowy okres obserwacji								
Charbonnel 2006	453	-0,67*	1,09	224	-0,02*	0,92	-0,65 (-0,81; -0,49)	<0,0001
Goldstein 2007 ^a	183	-1,40*	1,12	178	-0,82*	1,09	-0,58 (-0,81; -0,35)	<0,0001
Goldstein 2007 ^b	178	-1,90*	1,09	177	-1,13*	1,09	-0,77 (-1,00; -0,54)	<0,0001
Lavalle-Gonzalez 2013	354	-0,82*	0,75	181	-0,17*	0,81	-0,65 (-0,79; -0,51)	<0,0001
Raz 2008	95	-1,00*	1,49	92	0,00*	1,47	-1,00 (-1,43; -0,57)	<0,0001
Rosenstock 2012	65	-0,74	0,64	65	-0,22	0,73	-0,52 (-0,76; -0,28)	<0,0001
Rosenstock 2013	71	-0,45	0,86	71	0,15	0,64	-0,60 (-0,85; -0,35)	<0,0001
Scott 2008	91	-0,73*	0,63	88	-0,22*	0,67	-0,51 (-0,71; -0,31)	<0,0001

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza efektywności klinicznej

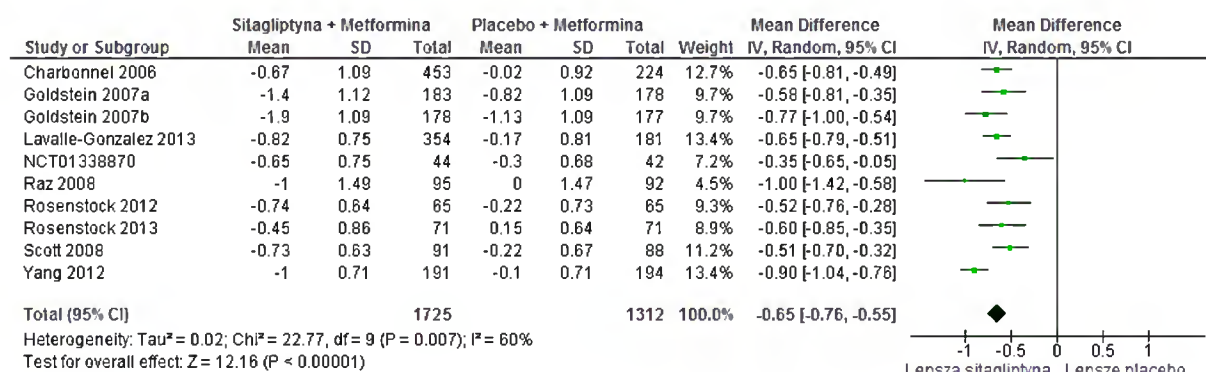
Yang 2012	191	-1,00	0,71	194	-0,10	0,71	-0,90 (-1,04; -0,76)	<0,0001
Metaanaliza (random effect)							-0,67 (-0,78; -0,57)	<0,00001
NCT01338870	44	-0,65	0,75	42	-0,30	0,68	-0,35 (-0,64; -0,06)	0,02
Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870 (random effect)							-0,65 (-0,76; -0,55)	<0,00001
48-54-tygodniowy okres obserwacji								
Derosa 2012	86	-1,40	- [^]	83	-0,70	- [^]	-0,70 (-1,39; -0,01)	0,048
Williams-Herman 2009 ^{#,a}	147	-1,40*	0,62	117	-1,00*	1,10	-0,40 (-0,62; -0,18)	0,0002
Williams-Herman 2009 ^{#,b}	153	-1,80*	0,63	134	-1,30*	0,59	-0,50 (-0,64; -0,36)	<0,0001
Metaanaliza (fixed effect)							-0,48 (-0,59; -0,36)	<0,0001
104-tygodniowy okres obserwacji								
Williams-Herman 2010 ^{#,a}	96	-1,40*	1,00	64	-1,10*	0,82	-0,30 (-0,58; -0,02)	0,046
Williams-Herman 2010 ^{#,b}	105	-1,70*	1,05	87	-1,30*	0,48	-0,40 (-0,62; -0,18)	0,001
Metaanaliza (fixed effect)							-0,36 (-0,54; -0,19)	<0,0001

* średnia najmniejszych kwadratów (LSM, *least-squares mean*); [^] wartość WMD obliczona na podstawie wartości p dla różnicy (p < 0,05); # kontynuacja badania Goldstein 2007; ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

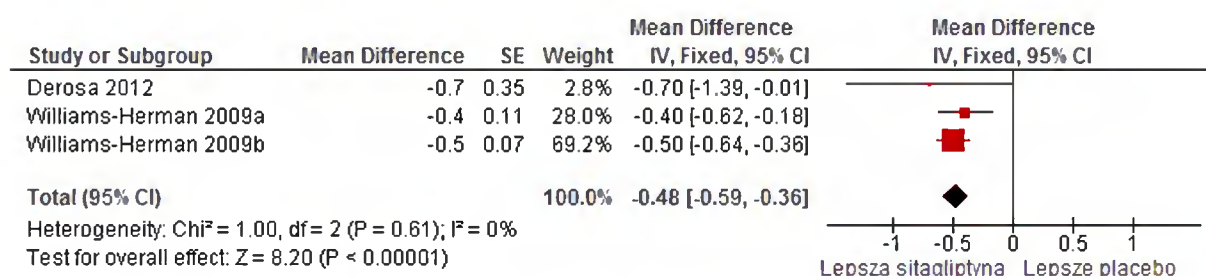
Rysunek 4. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.



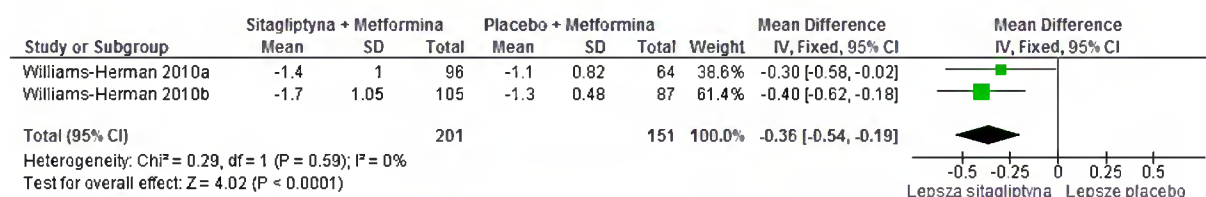
Rysunek 5. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą (włączono badanie NCT01338870).



Rysunek 6. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.



Rysunek 7. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.



5.1.1.1.2 Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c mniejszy niż 7% oceniono w 8 badaniach porównujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą i placebo w skojarzeniu z metforminą. We wszystkich 8 badaniach w grupie sitagliptyny uzyskano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów osiągających taki poziom hemoglobiny glikowanej. Metaanaliza wszystkich badań również wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść sitagliptyny – patrz tabela i rysunek poniżej.

Przedstawiono również wynik metaanalizy z uwzględnieniem wyników badania NCT01338870, którego wyniki dostępne są na stronie ClinicalTrials.gov. W grupie chorych leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą odsetek pacjentów, którzy uzyskali HbA1c < 7% był porównywalny w stosunku do grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z metforminą. Metaanaliza z uwzględnieniem wyniku badania NCT0133870 również wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść sitagliptyny.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść sitagliptyny osiągnięto także w przypadku długoterminowych kontynuacji badania Goldstein 2007 – zarówno w 54, jak i 104 tygodniu.

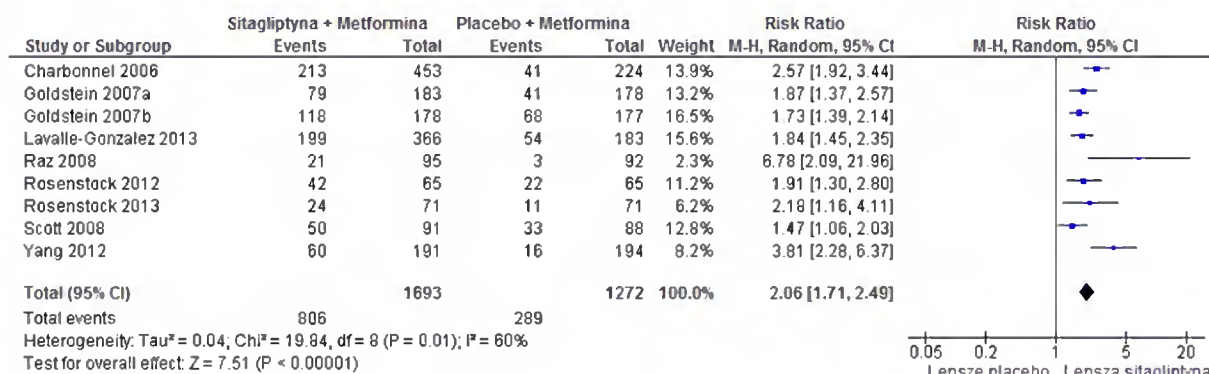
Tabela 21. Odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET		PLA + MET		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
12-30-tygodniowy okres obserwacji							
Charbonnel 2006	453	213 (47,0)	224	41 (18,3)	2,57 (1,92; 3,44)	<0,0001	3,48 (2,8; 4,6)
Goldstein 2007 ^a	183	79 (43,2)	178	41 (23,0)	1,87 (1,37; 2,57)	0,0001	4,97 (3,4; 9,4)
Goldstein 2007 ^b	178	118 (66,3)	177	68 (38,4)	1,73 (1,39; 2,14)	<0,0001	3,59 (2,6; 5,6)
Lavalle-Gonzalez 2013	366	199* (54,4)	183	54* (29,5)	1,84 (1,45; 2,35)	<0,0001	4,02 (3,0; 6,1)
Raz 2008	95	21* (22,1)	92	3* (2,2)	6,78 (2,09; 21,96)	0,0014	5,31 (3,6; 10,3)
Rosenstock 2012	65	42* (64,6)	65	22* (33,8)	1,91 (1,30; 2,80)	0,0010	3,25 (2,1; 6,9)
Rosenstock 2013	71	24* (33,8)	71	11* (15,5)	2,18 (1,16; 4,11)	0,0158	5,46 (3,1; 22,4)
Scott 2008	91	50* (54,9)	88	33* (37,5)	1,47 (1,06; 2,03)	<0,0001	0,06 (0,3; 3,3)
Yang 2012	191	60 (31,4)	194	16 (8,2)	3,81 (2,28; 6,37)	<0,0001	4,32 (3,2; 6,4)
Metaanaliza (random effect)					2,06 (1,71; 2,49)	<0,00001	4,12 (3,6; 4,8)
NCT01338870	44	16 (36,4)	42	10 (23,8)	1,53 (0,78; 2,98)	0,21	-
Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870 (random effect)					2,02 (1,69; 2,42)	<0,00001	4,18 (3,7; 4,8)
48-54-tygodniowy okres obserwacji							
Williams-Herman 2009 ^{#,a}	147	71 (48,3)	117	29 (24,8)	1,95 (1,36; 2,79)	0,0003	4,25 (2,9; 8,2)
Williams-Herman 2009 ^{#,b}	153	103 (67,3)	134	59 (44,0)	1,53 (1,23; 1,91)	0,0002	4,29 (2,9; 8,3)

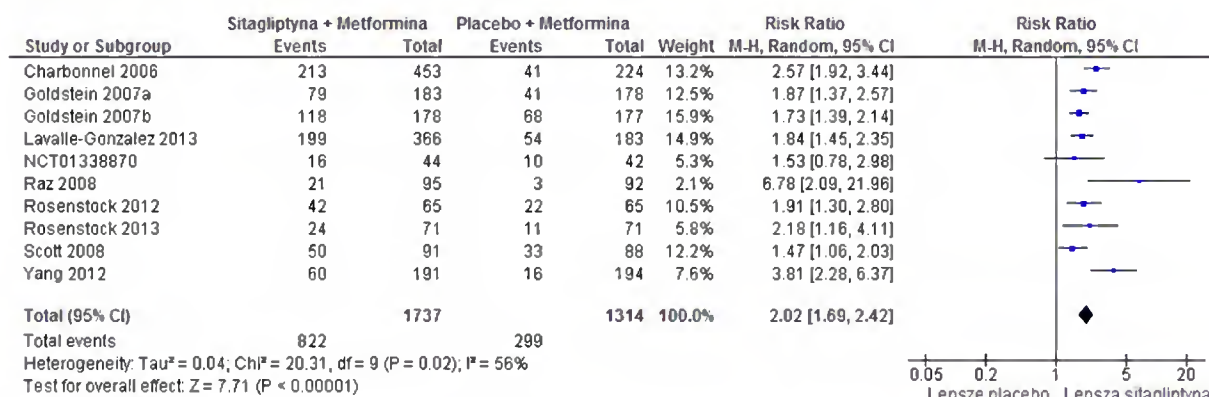
Metaanaliza (fixed effect)				1,67 (1,38; 2,02)	<0,00001	4,27 (3,2; 6,5)	
104-tygodniowy okres obserwacji							
Williams-Herman 2010 ^{#,a}	96	43 (44,8)	64	18 (28,1)	1,59 (1,02; 2,50)	0,0428	6,00 (3,2; 54,8)
Williams-Herman 2010 ^{#,b}	105	63 (60,0)	87	39 (44,8)	1,34 (1,01; 1,77)	0,0417	6,59 (3,4; 88,0)
Metaanaliza (fixed effect)				1,42 (1,12; 1,81)	0,004	6,31 (3,8; 17,8)	

* wyliczone z wartości procentowych; # kontynuacja badania Goldstein 2007; ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

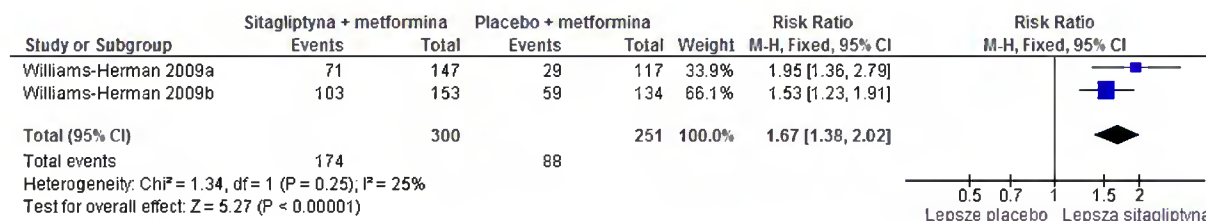
Rysunek 8. Odsetek pacjentów z HbA1c <7% – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.



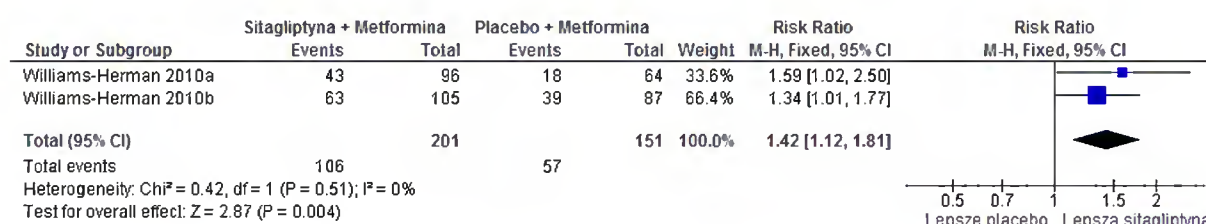
Rysunek 9. Odsetek pacjentów z HbA1c <7% – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą (włączono badanie NCT01338870) – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.



Rysunek 10. Odsetek pacjentów z HbA1c <7% – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.



Rysunek 11. Odsetek pacjentów z HbA1c <7% – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.



5.1.1.1.3 Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

We wszystkich 8 badaniach, w których analizowano zmianę poziomu glukozy mierzonego na czczo pomiędzy grupą sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i placebo w skojarzeniu z metforminą uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej sitagliptynę z metforminą. Łączna metaanaliza wyników z wszystkich badań również wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność sitagliptyny stosowanej łącznie z metforminą w zakresie tego punktu końcowego – patrz tabela i rysunek poniżej.

Przedstawiono również wynik metaanalizy z uwzględnieniem wyników badania NCT01338870, którego wyniki dostępne są na stronie ClinicalTrials.gov. Obniżenie poziomu glukozy w osoczu na czczo w grupie chorych leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą było istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą (wynik istotny statystycznie zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT01338870, jak i dla metaanalizy z włączeniem tego badania).

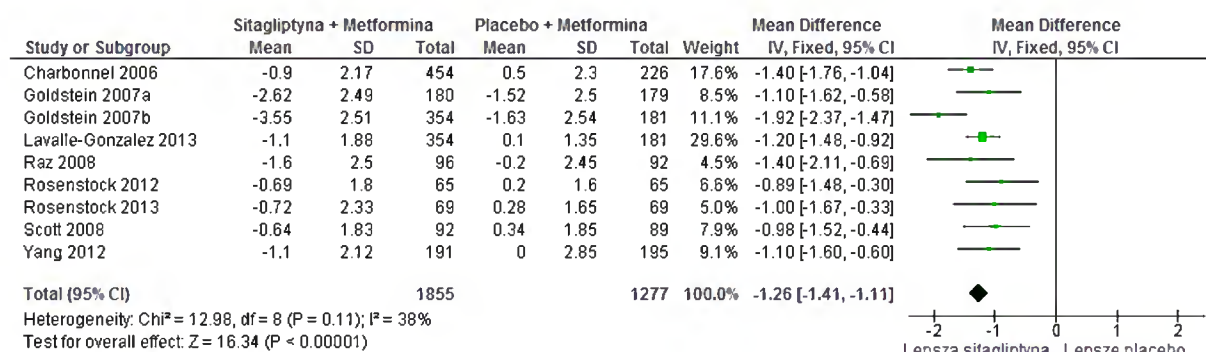
Istotną statystycznie różnicę na korzyść sitagliptyny osiągnięto także w przypadku długoterminowych badań i kontynuacji badań – zarówno w 48-54, jak i 104 tygodniu.

Tabela 22. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

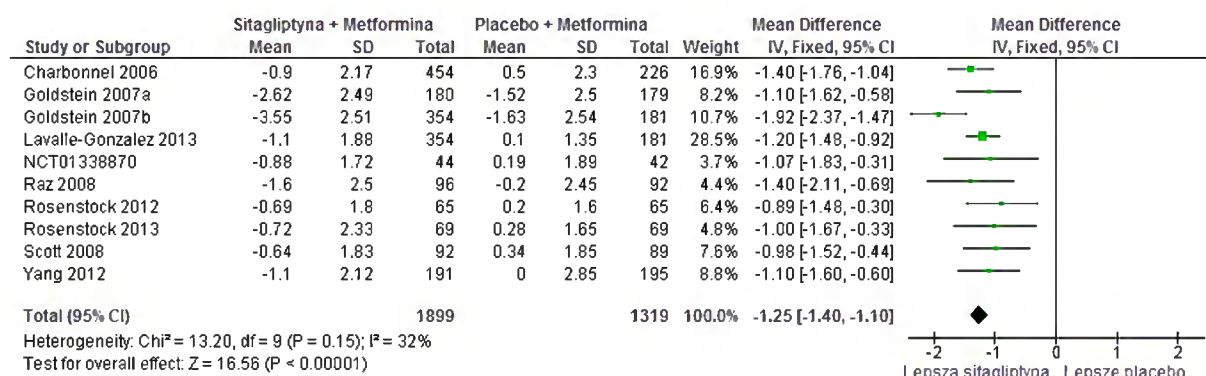
Badanie	SITA + MET			PLA + MET			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (mmol/l)	SD	N	Średnia (mmol/l)	SD		
12-30-tygodniowy okres obserwacji								
Charbonnel 2006	454	-0,90*	2,17	226	0,50*	2,30	-1,40 (-1,75; -1,05)	<0,0001
Goldstein 2007 ^a	183	-2,62*	2,49	179	-1,52*	2,50	-1,10 (-1,62; -0,58)	<0,0001
Goldstein 2007 ^b	180	-3,55*	2,51	179	-1,63*	2,54	-1,92 (-2,37; -1,47)	<0,0001
Lavalle-Gonzalez 2013	354	-1,10*	1,88	181	0,10*	1,35	-1,20 (-1,51; -0,89)	<0,0001
Raz 2008	96	-1,60*	2,50	92	-0,20*	2,45	-1,40 (-2,11; -0,69)	0,0001
Rosenstock 2012	65	-0,69	1,80	65	0,20	1,60	-0,89 (-1,48; -0,30)	0,0029
Rosenstock 2013	69	-0,72	2,33	69	0,28	1,65	-1,00 (-1,67; -0,33)	0,004
Scott 2008	92	-0,64*	1,83	89	0,34*	1,85	-0,98 (-1,51; -0,45)	0,0003
Yang 2012	191	-1,10	2,12	195	0,00	2,85	-1,10 (-1,61; -0,59)	<0,0001
Metaanaliza (fixed effect)							-1,26 (-1,41; -1,11)	<0,00001
NCT01338870	44	-0,88	1,72	42	0,19	1,89	-1,07 (-1,83; -0,31)	0,006
Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870 (fixed effect)							-1,25 (-1,40; -1,10)	<0,00001
48-54-tygodniowy okres obserwacji								
Derosa 2012	86	-1,78	- [^]	83	-1,17	- [^]	-0,61 (-1,22; -0,00)	0,048
Williams-Herman 2009 ^{#,a}	146	-2,36*	2,12	117	-1,61*	2,08	-0,75 (-1,26; -0,24)	0,004
Williams-Herman 2009 ^{#,b}	153	-3,09*	2,10	134	-2,20*	2,10	-0,89 (-1,38; -0,40)	<0,0001
Metaanaliza (fixed effect)							-0,77 (-1,07; -0,46)	<0,0001
104-tygodniowy okres obserwacji								
Williams-Herman 2010 ^{#,a}	96	-2,64*	1,89	63	-2,30*	1,89	-0,34 (-0,94; 0,26)	0,267
Williams-Herman 2010 ^{#,b}	105	-3,18*	1,89	87	-2,40*	1,85	-0,78 (-1,31; -0,25)	0,004
Metaanaliza (fixed effect)							-0,59 (-0,98; -0,19)	0,004

* średnia najmniejszych kwadratów (LSM, *least-squares mean*); [^] wartość WMD wyliczona na podstawie wartości p dla różnicy (p < 0,05); # kontynuacja badania Goldstein 2007; ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

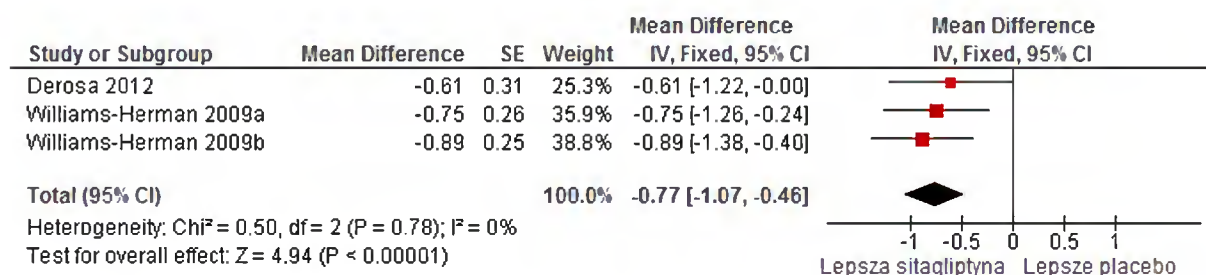
Rysunek 12. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.



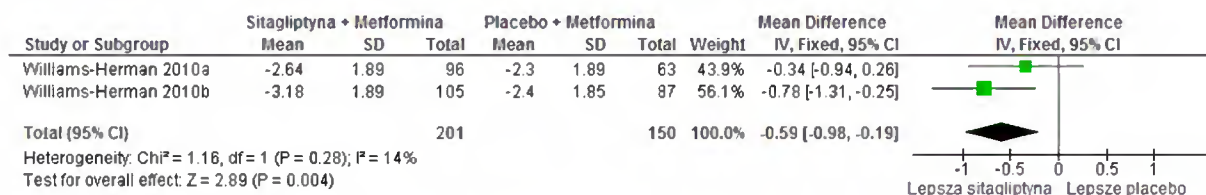
Rysunek 13. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą (włączono badanie NCT01338870) – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.



Rysunek 14. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.



Rysunek 15. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.



5.1.1.1.4 Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

W 6 badaniach oceniających zmianę poziomu glukozy w osoczu mierzonego 2 godziny po posiłku uzyskano statystycznie istotny spadek pod względem tego parametru na korzyść grupy pacjentów przyjmujących sitagliptynę skojarzoną z metforminą. Metaanaliza wszystkich włączonych badań również uzyskała poziom istotności statystycznej i była na korzyść grupy sitagliptyny z metforminą – patrz poniższa tabela i rysunek.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść sitagliptyny osiągnięto także w przypadku długoterminowych badań i kontynuacji badań – zarówno w 48-54, jak i 104 tygodniu.

Tabela 23. Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

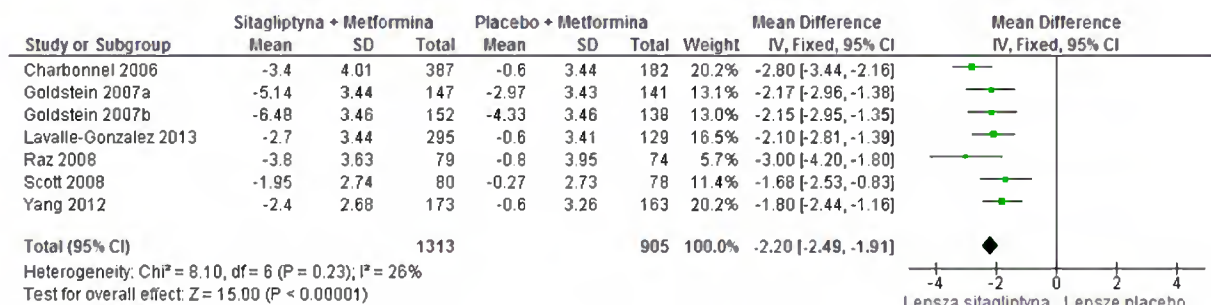
Badanie	SITA + MET			PLA + MET			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (mmol/l)	SD	N	Średnia (mmol/l)	SD		
12-30-tygodniowa obserwacja								
Charbonnel 2006	387	-3,40*	4,01	182	-0,60*	3,44	-2,80 (-3,47; -2,13)	<0,0001
Goldstein 2007 ^a	147	-5,14*	3,44	141	-2,97*	3,43	-2,17 (-2,96; -1,38)	<0,0001
Goldstein 2007 ^b	152	-6,48*	3,46	138	-4,33*	3,46	-2,15 (-2,95; -1,35)	<0,0001
Lavalle-Gonzalez 2013	295	-2,70*	3,44	129	-0,60*	3,41	-2,10 (-2,81; -1,39)	<0,0001
Raz 2008	79	-3,80*	3,63	74	-0,80*	3,95	-3,00 (-4,20; -1,80)	<0,0001
Scott 2008	80	-1,95*	2,74	78	-0,27*	2,73	-1,68 (-2,54; -0,82)	0,0001
Yang 2012	173	-2,40	2,68	163	-0,60	3,26	-1,80 (-2,43; -1,17)	<0,0001
Metaanaliza (fixed effect)							-2,20 (-2,49; -1,91)	<0,0001
48-54-tygodniowa obserwacja								
Derosa 2012	86	-2,17	- [^]	83	-1,39	- [^]	-0,78 (-1,54; -0,02)	0,048

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza efektywności klinicznej

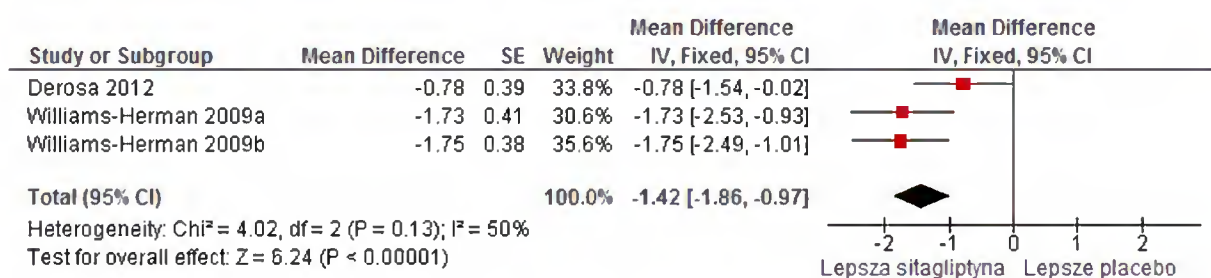
Williams-Herman 2009 ^{#,a}	121	-4,98*	2,99	92	-3,25*	2,99	-1,73 (-2,53; -0,93)	<0,0001
Williams-Herman 2009 ^{#,b}	132	-5,99*	3,00	116	-4,24*	2,99	-1,75 (-2,49; -1,01)	<0,0001
Metaanaliza (fixed effect)							-1,42 (-1,86; -0,97)	<0,0001
104-tygodniowa obserwacja								
Williams-Herman 2010 ^{#,a}	78	-5,34*	2,90	49	-4,04*	2,90	-1,30 (-2,34; -0,26)	0,014
Williams-Herman 2010 ^{#,b}	88	-6,11*	2,90	69	-4,82*	2,87	-1,29 (-2,20; -0,38)	0,005
Metaanaliza (fixed effect)							-1,29 (-1,98; -0,61)	0,0002

* średnia najmniejszych kwadratów (LSM, *least-squares mean*); ^ wartość WMD wyliczona na podstawie wartości p dla różnicy ($p < 0,05$); # kontynuacja badania Goldstein 2007; ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

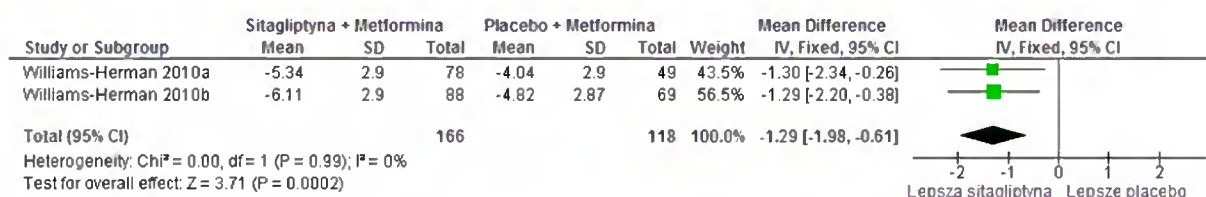
Rysunek 16. Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.



Rysunek 17. Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.



Rysunek 18. Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.



5.1.1.1.5 Masa ciała

Zmianę masy ciała oceniano w 5 badaniach porównujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z placebo w skojarzeniu z metforminą. W żadnym badaniu nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany pod względem tego punktu końcowego. Metaanaliza wszystkich pięciu badań uzyskała poziom istotności statystycznej, i wykazała mniejszy spadek masy ciała w grupie sitagliptyny – patrz poniższa tabela i rysunek.

Przedstawiono również wynik metaanalizy z uwzględnieniem wyników badania NCT01338870, którego wyniki dostępne są na stronie ClinicalTrials.gov. W grupie chorych leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą uzyskano większą redukcję masy ciała niż w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Wynik metaanalizy 6 badań wskazuje na brak różnic między grupami w zakresie zmiany masy ciała.

W przypadku długoterminowych badań i kontynuacji badań w 48-54 tygodniu wykazano większy spadek masy ciała w grupie sitagliptyny, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej. W 104 tygodniu wynik był istotny statystycznie i wykazał mniejszy spadek masy ciała w grupie sitagliptyny w odniesieniu do grupy placebo.

Tabela 24. Zmiana masy ciała – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

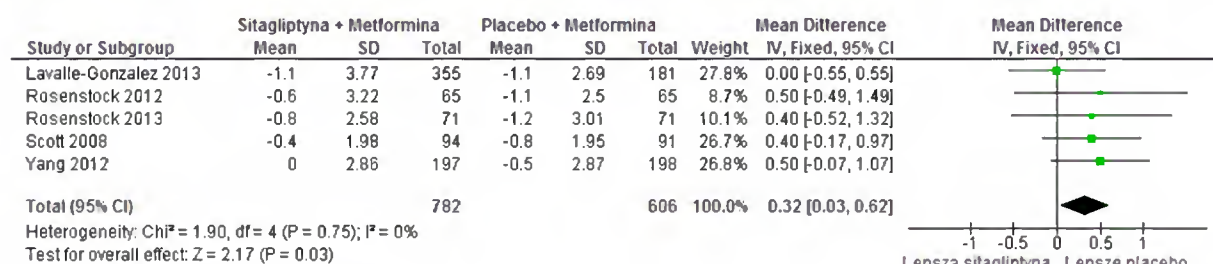
Badanie	SITA + MET			PLA + MET			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (kg)	SD	N	Średnia (kg)	SD		
12-30-tygodniowa obserwacja								
Lavalle-Gonzalez 2013	355	-1,10	3,77	181	-1,10	2,69	0,00 (-0,61; 0,61)	1,00
Rosenstock 2012	65	-0,60	3,22	65	-1,10	2,50	0,50 (-0,50; 1,50)	0,32
Rosenstock 2013	71	-0,80	2,58	71	-1,20	3,01	0,40 (-0,52; 1,32)	0,39

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza efektywności klinicznej

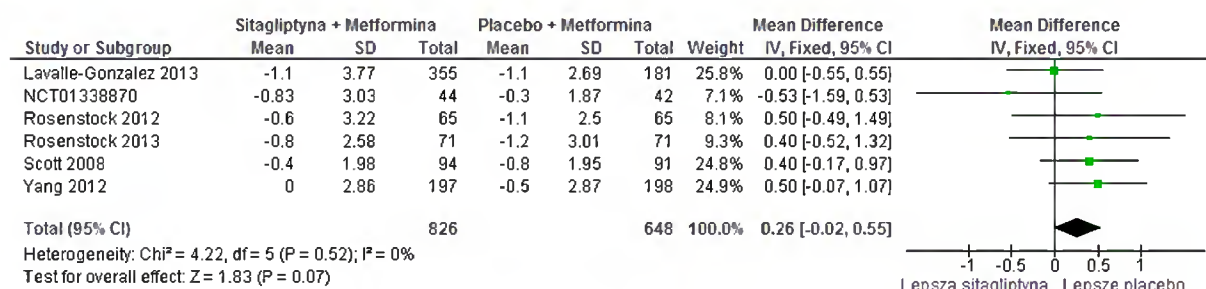
Scott 2008	94	-0,40	1,98	91	-0,80	1,95	0,40 (-0,17; 0,97)	0,17
Yang 2012	197	0,00	2,86	198	-0,50	2,87	0,50 (-0,07; 1,07)	0,08
Metaanaliza (fixed effect)							0,32 (0,03; 0,62)	0,03
NCT01338870	44	-0,83	3,03	42	-0,30	1,87	-0,53 (-1,61; 0,55)	0,33
Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870 (fixed effect)							0,26 (-0,02; 0,55)	0,07
48-54-tygodniowa obserwacja								
Derosa 2012	86	-2,50	- [^]	83	-2,30	- [^]	-0,20 (-0,40; -0,00)	0,048
Williams-Herman 2009 ^{#,a}	143	-0,70	4,27	116	-1,00	3,85	0,30 (-0,70; 1,30)	0,557
Williams-Herman 2009 ^{#,b}	153	-1,70	3,79	132	-1,50	4,10	-0,20 (-1,12; 0,72)	0,669
Metaanaliza (fixed effect)							-0,18 (-0,37; 0,01)	0,06
104-tygodniowa obserwacja								
Williams-Herman 2010 ^{#,a}	94	0,00	4,45	59	-0,80	4,31	0,80 (-0,62; 2,22)	0,273
Williams-Herman 2010 ^{#,b}	100	-1,20	4,59	81	-2,40	4,13	1,20 (-0,07; 2,47)	0,067
Metaanaliza (fixed effect)							1,02 (0,07; 1,97)	0,03

[^] wartość WMD wyliczona na podstawie wartości p dla różnicy ($p < 0,05$); [#] kontynuacja badania Goldstein 2007; ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

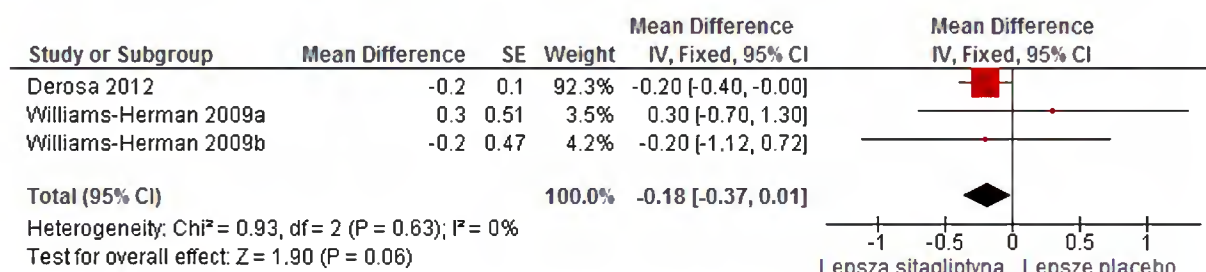
Rysunek 19. Zmiana masy ciała – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.



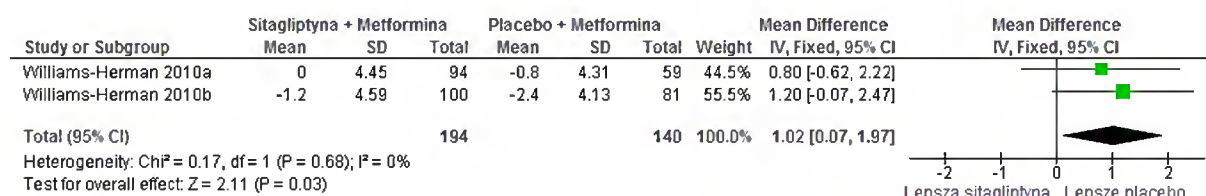
Rysunek 20. Zmiana masy ciała – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą (włączono badanie NCT01338870) – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.



Rysunek 21. Zmiana masy ciała – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.



Rysunek 22. Zmiana masy ciała – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.



5.1.1.1.6 Zmiana HOMA-β

Zmianę HOMA-β oceniono w 6 badaniach porównujących schemat terapeutyczny złożony z sitagliptyny i metforminy ze schematem składającym się z placebo i metforminy. W 4 badaniach uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść grupy sitagliptyny. W pozostałych 2 badaniach grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego. Metaanaliza wszystkich badań osiągnęła poziom istotności statystycznej i była na korzyść grupy pacjentów stosujących sitagliptynę w połączeniu z metforminą – patrz poniższa tabela i rysunek.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść sitagliptyny osiągnięto także w przypadku długoterminowych kontynuacji badania Goldstein 2007 w 104 tygodniu. W przypadku badań dotyczących 48-54 tygodnia wynik był na korzyść sitagliptyny, ale nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

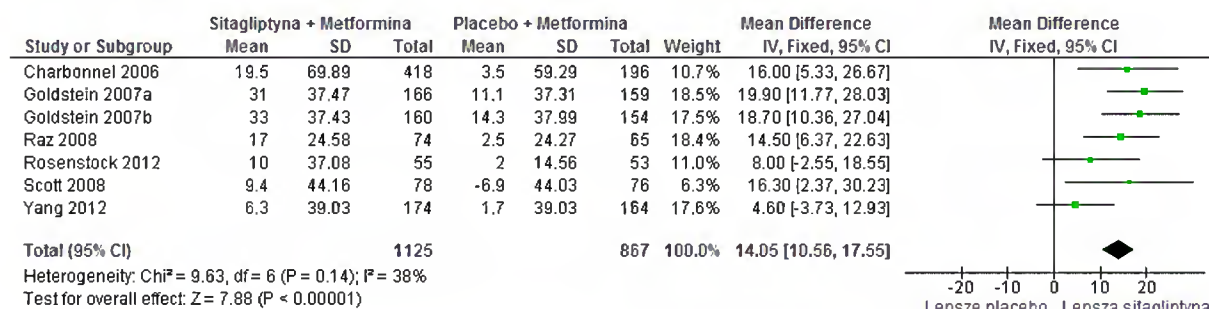
Tabela 25. Zmiana HOMA- β – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET			PLA + MET			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
12-30-tygodniowa obserwacja								
Charbonnel 2006	418	19,50*	69,89	196	3,50*	59,29	16,00 (4,69; 27,31)	0,0056
Goldstein 2007 ^a	166	31,00*	37,47	159	11,10*	37,31	19,90 (11,77; 28,03)	<0,0001
Goldstein 2007 ^b	160	33,00*	37,43	154	14,30*	37,99	18,70 (10,36; 27,04)	<0,0001
Raz 2008	74	17,00*	24,58	65	2,50*	24,27	14,50 (6,37; 22,63)	0,0005
Rosenstock 2012	55	10,00	37,08**	53	2,00	14,56**	8,00 (-2,70; 18,70)	0,14
Scott 2008	78	9,40	44,16	76	-6,90	44,03	16,30 (2,36; 30,24)	0,02
Yang 2012	174	6,30	39,03	164	1,70	39,03	4,60 (-3,75; 12,95)	0,28
Metaanaliza (fixed effect)							14,05 (10,56; 17,55)	<0,0001
48-54-tygodniowa obserwacja								
Derosa 2012	86	4,30	- [^]	83	2,20	- [^]	2,02 (0,02; 4,02)	0,048
Williams-Herman 2009 ^{#a}	133	34,70*	51,78	102	9,70*	51,53	25,00 (11,67; 38,33)	0,0002
Williams-Herman 2009 ^{#b}	143	41,9*	51,86	126	17,5*	51,54	24,40 (12,02; 36,79)	0,0001
Metaanaliza (random effect)							16,28 (-1,93; 34,49)	0,08
104-tygodniowa obserwacja								
Williams-Herman 2010 ^{#a}	85	43,60*	60,21	55	30,70*	60,16	12,90 (-7,51; 33,31)	0,216
Williams-Herman 2010 ^{#b}	98	51,30*	59,60	78	23,50*	59,93	27,80 (4,67; 50,93)	0,002
Metaanaliza (fixed effect)							19,42 (4,12; 34,73)	0,01

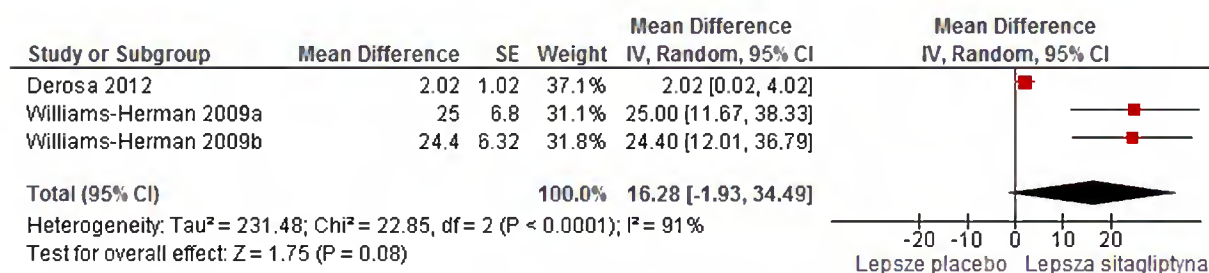
* średnia najmniejszych kwadratów (LSM, *least-squares mean*); ** obliczone z SE; [^] wartość WMD wyliczona na podstawie wartości p dla różnicy ($p < 0,05$); # kontynuacja badania Goldstein 2007; ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy

dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

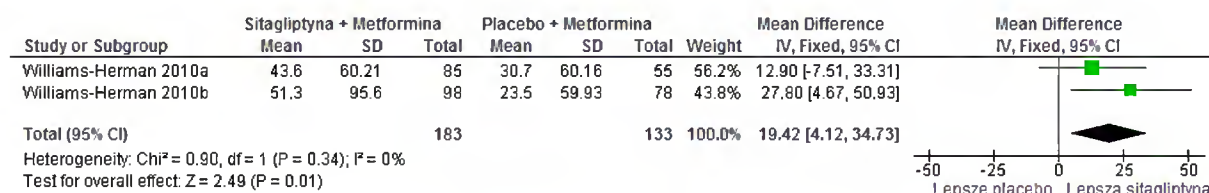
Rysunek 23. Zmiana HOMA- β – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.



Rysunek 24. Zmiana HOMA- β – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.



Rysunek 25. Zmiana HOMA- β – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.



5.1.1.1.7 Zmiana HOMA-IR

Zmianę HOMA-IR oceniano w 5 badaniach dotyczących porównania sitagliptyny skojarzonej z metforminą z placebo skojarzonym z metforminą. Tylko w jednym porównaniu zawartym w badaniu Goldstein 2007 (wyższe dawki) uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść sitagliptyny. Metaanaliza wszystkich badań wykazała nieistotną statystycznie różnicę między grupami, w związku z czym można przyjąć, że

badane grupy są porównywalne pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela i rysunek poniżej.

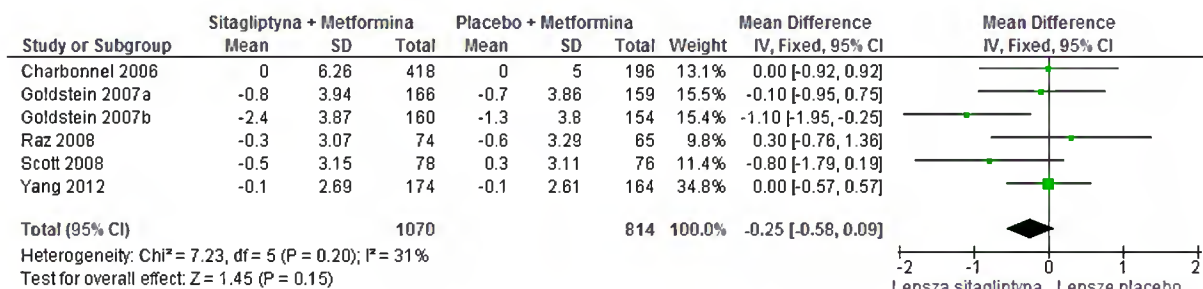
Porównywalną skuteczność w zakresie tego punktu końcowego wykazano także w przypadku długoterminowych badań i kontynuacji badań – zarówno w 48-54, jak i 104 tygodniu.

Tabela 26. Zmiana HOMA-IR – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

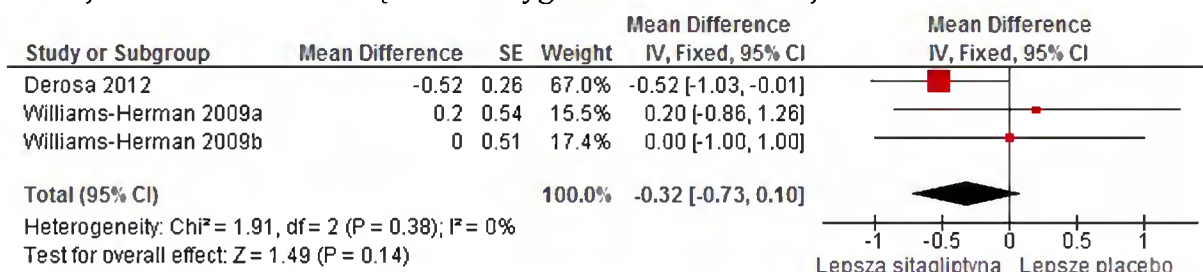
Badanie	SITA + MET			PLA + MET			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
12-30-tygodniowa obserwacja								
Charbonnel 2006	418	0,00*	6,26	196	0,00*	5,00	0,00 (-1,00; 1,00)	1,00
Goldstein 2007 ^a	166	-0,80*	3,94	159	-0,70*	3,86	-0,10 (-0,95; 0,75)	0,82
Goldstein 2007 ^b	160	-2,40*	3,87	154	-1,30*	3,80	-1,10 (-1,95; -0,25)	0,01
Raz 2008	74	-0,30*	3,07	65	-0,60*	3,29	0,30 (-0,76; 1,36)	0,58
Scott 2008	78	-0,50	3,15	76	0,30	3,11	-0,80 (-1,78; 0,18)	0,11
Yang 2012	174	-0,10	2,69	164	-0,10	2,61	0,00 (-0,57; 0,57)	1,00
Metaanaliza (fixed effect)							-0,25 (-0,58; 0,09)	0,15
48-54-tygodniowa obserwacja								
Derosa 2012	86	-1,81	- [^]	83	-1,29	- [^]	-0,52 (-1,03; -0,01)	0,048
Williams-Herman 2009 ^{#,a}	133	-0,70*	4,12	102	-0,90*	4,12	0,20 (-0,86; 1,26)	0,71
Williams-Herman 2009 ^{#,b}	143	-1,60*	4,27	126	-1,60*	4,01	0,00 (-1,00; 1,00)	1,00
Metaanaliza (fixed effect)							-0,32 (-0,73; 0,10)	0,14
104-tygodniowa obserwacja								
Williams-Herman 2010 ^{#,a}	85	-1,20*	3,76	55	-1,50*	3,78	0,30 (-0,98; 1,58)	0,64
Williams-Herman 2010 ^{#,b}	98	-1,40*	3,54	78	-2,00*	3,60	0,60 (-0,46; 1,66)	0,27
Metaanaliza (fixed effect)							0,48 (-0,34; 1,30)	0,25

* średnia najmniejszych kwadratów (LSM, *least-squares mean*); [^] wartość WMD wyliczona na podstawie wartości p dla różnicy (p < 0,05); # kontynuacja badania Goldstein 2007; ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

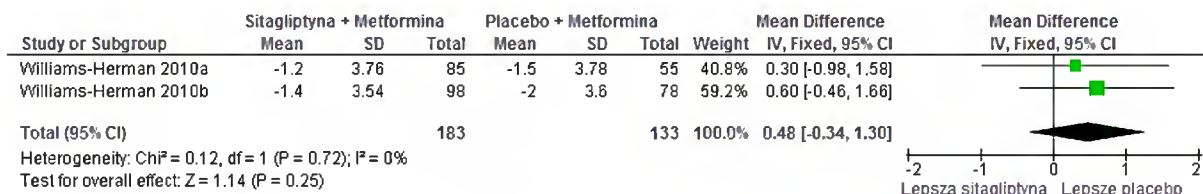
Rysunek 26. Zmiana HOMA-IR – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.



Rysunek 27. Zmiana HOMA-IR – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.



Rysunek 28. Zmiana HOMA-IR – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.



5.1.1.2 Bezpieczeństwo

Poniżej przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z placebo w skojarzeniu z metforminą. Do analizy włączono 5 randomizowanych badań klinicznych: Charbonnel 2006, Raz 2008, Rosenstock 2012, Scott 2008 i Yang 2012. W badaniu Aaboe 2010 nie raportowano żadnych punktów końcowych związanych z oceną bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa określano na podstawie następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;

- poważne zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych;
- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- hipoglikemia;
- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.

5.1.1.2.1 Zgony ogółem

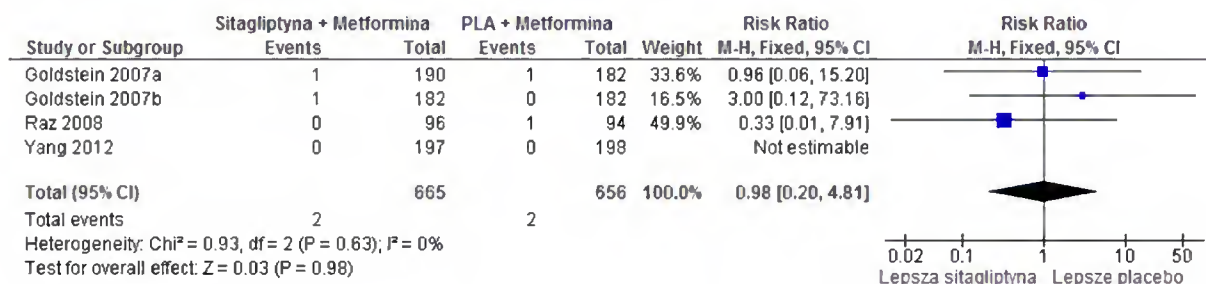
W badaniach Raz 2008 oraz Goldstein 2007 częstość występowania zgonów w grupie otrzymujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą – patrz tabela poniżej. W badaniu Yang 2012 raportowano brak zgonów w obu badanych grupach w czasie trwania badania.

Tabela 27. Zgony ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Sitagliptyna + MET		Placebo + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Goldstein 2007 ^{*,a}	190	1 (0,5)	182	1 (0,5)	0,96 (0,06; 15,20)	0,97
Goldstein 2007 ^{*,b}	182	1 (0,5)	182	0 (0,0)	3,00 (0,12; 73,16)	0,50
Raz 2008	96	0 (0,0)	94	1 (1,1)	0,33 (0,01; 7,91)	0,49
Yang 2012	197	0 (0,0)	198	0 (0,0)	-	-
Metaanaliza (fixed model)					0,98 (0,20; 4,81)	0,98

* dane z najdłuższego, 104-tygodniowego okresu obserwacji (publikacja Williams-Herman 2010); ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

Rysunek 29. Zgony ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.



5.1.1.2.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie pacjentów otrzymujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą była porównywalna z tą obserwowaną w grupie chorych leczonych placebo w skojarzeniu z metforminą – patrz tabela i rysunek poniżej. Metaanaliza wyników badań włączonych do przeglądu w zakresie tego punktu końcowego nie wykazała różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie otrzymujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą w stosunku do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą.

Przedstawiono również wynik metaanalizy z uwzględnieniem wyników badania NCT01338870, którego wyniki dostępne są na stronie ClinicalTrials.gov. Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie otrzymujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą w stosunku do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą.

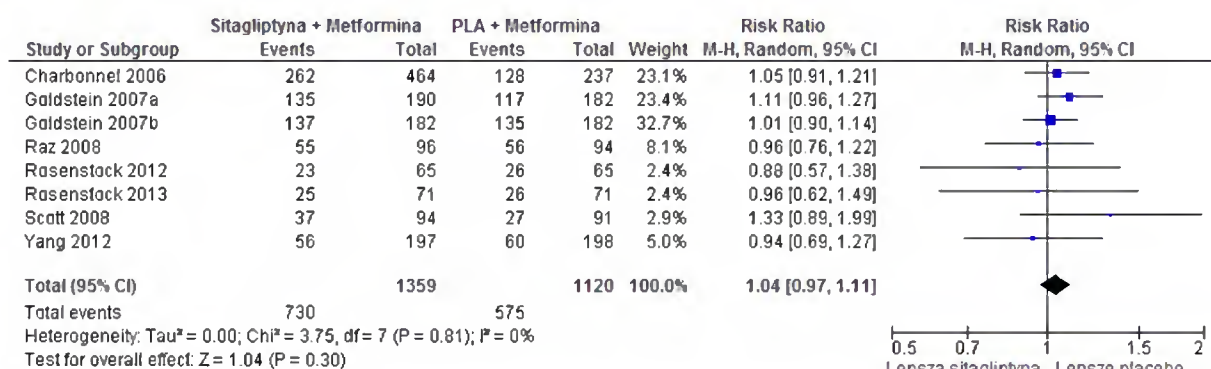
Tabela 28. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Sitagliptyna + MET		Placebo + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Charbonnel 2006	464	262 (56,5)	237	128 (54,0)	1,05 (0,91; 1,21)	0,54
Goldstein 2007 ^{*a}	190	135 (71,1)	182	117 (64,3)	1,11 (0,96; 1,27)	0,16
Goldstein 2007 ^{*b}	182	137 (75,3)	182	135 (74,2)	1,01 (0,90; 1,14)	0,81
Raz 2008	96	55 (57,3)	94	56 (59,6)	0,96 (0,76; 1,22)	0,75
Rosenstock 2012	65	23 (35,4)	65	26 (40,0)	0,88 (0,57; 1,38)	0,58
Rosenstock 2013	71	25 (35,2)	71	26 (36,6)	0,96 (0,62; 1,49)	0,86
Scott 2008	94	37 (39,4)	91	27 (29,7)	1,33 (0,89; 1,99)	0,17
Yang 2012	197	56 (28,4)	198	60 (30,3)	0,94 (0,69; 1,27)	0,68

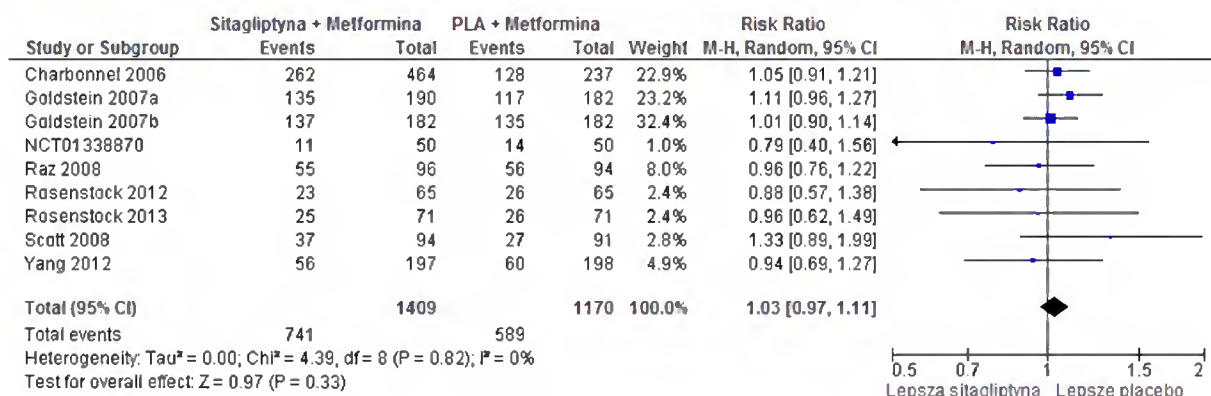
Metaanaliza (fixed model)					1,04 (0,97; 1,11)	0,30
NCT01338870	50	11 (22,0)	50	14 (28,0)	0,79 (0,40; 1,56)	0,49
Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870 (fixed model)					1,03 (0,97; 1,11)	0,33

* dane z najdłuższego, 104-tygodniowego okresu obserwacji (publikacja Williams-Herman 2010); ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

Rysunek 30. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.



Rysunek 31. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą (włączono badanie NCT01338870).



5.1.1.2.3 Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów otrzymujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą była porównywalna z tą obserwowaną w grupie chorych leczonych placebo w skojarzeniu z metforminą – patrz tabela i rysunek poniżej. Metaanaliza wyników badań włączonych do przeglądu w zakresie tego punktu końcowego nie wykazała różnic w częstości

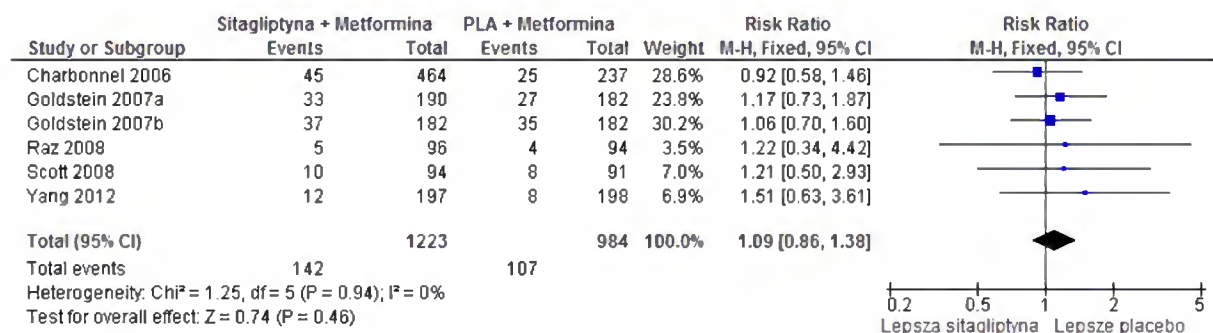
występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie otrzymujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą w stosunku do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Sitagliptyna + MET		Placebo + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Charbonnel 2006	464	45 (9,7)	237	25 (10,5)	0,92 (0,58; 1,46)	0,72
Goldstein 2007 ^{*,a}	190	33 (17,4)	182	27 (14,8)	1,17 (0,73; 1,87)	0,51
Goldstein 2007 ^{*,b}	182	37 (20,3)	182	35 (19,2)	1,06 (0,70; 1,60)	0,79
Raz 2008	96	5 (5,2)	94	4 (4,3)	1,22 (0,34; 4,42)	0,76
Scott 2008	94	10 (10,6)	91	8 (8,8)	1,21 (0,50; 2,93)	0,67
Yang 2012	197	12 (6,1)	198	8 (4,0)	1,51 (0,63; 3,61)	0,36
Metaanaliza (fixed model)					1,09 (0,86; 1,38)	0,69

* dane z najdłuższego, 104-tygodniowego okresu obserwacji (publikacja Williams-Herman 2010); ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

Rysunek 32. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.



5.1.1.2.4 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie chorych leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i w grupie pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z metforminą – patrz tabela i rysunek poniżej. Metaanaliza wyników badań włączonych do przeglądu w zakresie tego punktu

końcowego również wskazuje na porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach.

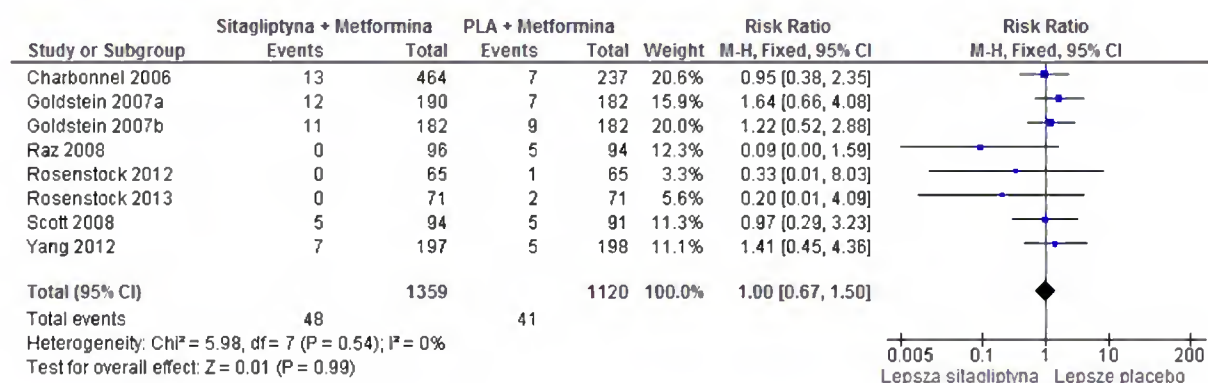
Przedstawiono również wynik badania NCT01338870, dostępny na stronie ClinicalTrials.gov. W żadnej z badanych grup nie raportowano poważnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 30. Poważne zdarzenia niepożądane – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Sitagliptyna + MET		Placebo + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Charbonnel 2006	464	13 (2,8)	237	7 (3,0)	0,95 (0,38; 2,35)	0,91
Goldstein 2007 ^{*a}	190	12 (6,3)	182	7 (3,8)	1,64 (0,66; 4,08)	0,28
Goldstein 2007 ^{*b}	182	11 (6,0)	182	9 (4,9)	1,22 (0,52; 2,88)	0,65
Raz 2008	96	0 (0,0)	94	5 (5,3)	0,09 (0,00; 1,59)	0,10
Rosenstock 2012	65	0 (0,0)	65	1 (1,5)	0,33 (0,01; 8,03)	0,50
Rosenstock 2013	71	0 (0,0)	71	2 (2,8)	0,20 (0,01; 4,09)	0,30
Scott 2008	94	5 (5,3)	91	5 (5,5)	0,97 (0,29; 3,23)	0,96
Yang 2012	197	7 (3,6)	198	5 (2,5)	1,41 (0,45; 4,36)	0,55
Metaanaliza (fixed model)					1,00 (0,67; 1,50)	0,99
NCT01338870	50	0 (0,0)	50	0 (0,0)	-	-

* dane z najdłuższego, 104-tygodniowego okresu obserwacji (publikacja Williams-Herman 2010); ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

Rysunek 33. Poważne zdarzenia niepożądane – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.



5.1.1.2.5 Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

W badaniach Charbonnel 2006, Goldstein 2007 i Raz 2008 raportowano brak poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach w czasie trwania badania – patrz tabela poniżej.

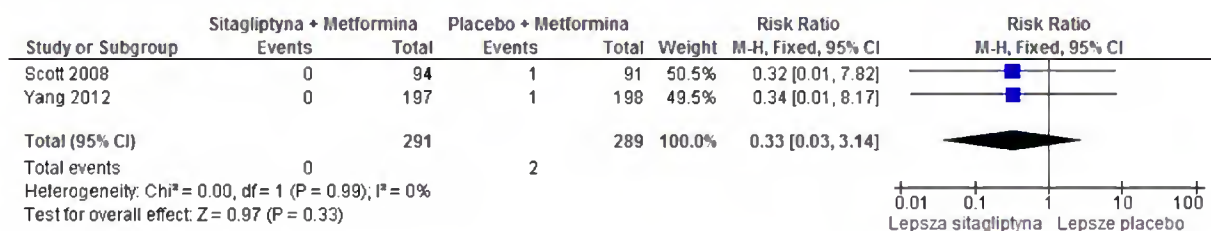
W dwóch badaniach (Scott 2008 i Yang 2012) poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występowały z porównywalną częstością w grupie chorych leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i w grupie pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z metforminą – patrz tabela i rysunek poniżej. Metaanaliza wyników badań włączonych do przeglądu w zakresie tego punktu końcowego również wskazuje na porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach.

Tabela 31. Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Sitagliptyna + MET		Placebo + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Charbonnel 2006	464	0 (0,0)	237	0 (0,0)	-	-
Goldstein 2007 ^{*,a}	190	0 (0,0)	182	0 (0,0)	-	-
Goldstein 2007 ^{*,b}	182	0 (0,0)	182	0 (0,0)	-	-
Raz 2008	96	0 (0,0)	94	0 (0,0)	-	-
Scott 2008	94	0 (0,0)	91	1 (1,1)	0,32 (0,01; 7,82)	0,49
Yang 2012	197	0 (0,0)	198	1 (0,5)	0,34 (0,01; 8,17)	0,50
Metaanaliza (fixed model)					0,33 (0,03; 3,14)	0,33

* dane z najdłuższego, 104-tygodniowego okresu obserwacji (publikacja Williams-Herman 2010); ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

Rysunek 34. Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.



5.1.1.2.6 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występowało z porównywalną częstością w grupie chorych leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i w grupie pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z metforminą – patrz tabela i rysunek poniżej.

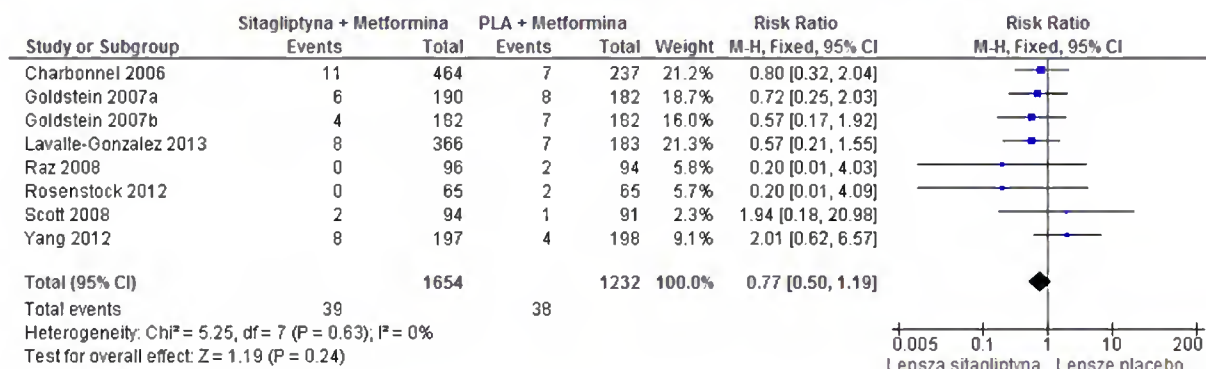
Metaanaliza wyników badań włączonych do przeglądu w zakresie tego punktu końcowego również wskazuje na porównywalną częstość występowania przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach.

Tabela 32. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Sitagliptyna + MET		Placebo + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Charbonnel 2006	464	11 (2,4)	237	7 (3,0)	0,80 (0,32; 2,04)	0,64
Goldstein 2007** ^a	190	6 (3,2)	182	8 [^] (4,4)	0,48 (0,18; 1,25)	0,13
Goldstein 2007** ^b	182	4 [^] (2,2)	182	7 [^] (3,8)	0,46 (0,18; 1,19)	0,11
Lavalle-Gonzalez 2013	366	8 (2,2)	183	7 (3,8)	0,57 (0,21; 1,55)	0,27
Raz 2008*	96	0 (0,0)	94	2 (2,1)	0,20 (0,01; 4,03)	0,29
Rosenstock 2012	65	0 (0,0)	65	2 (3,1)	0,20 (0,01; 4,09)	0,30
Rosenstock 2013	71	0 (0,0)	71	0 (0,0)	-	-
Scott 2008	94	2 (2,1)	91	1 (1,1)	1,94 (0,18; 20,98)	0,59
Yang 2012	197	8 (4,1)	198	4 (2,0)	2,01 (0,62; 6,57)	0,25
Metaanaliza (fixed model)					0,77 (0,50; 1,19)	0,24

* Przerwanie leczenia z powodu klinicznych zdarzeń niepożądanych; ** dane z najdłuższego, 104-tygodniowego okresu obserwacji (publikacja Williams-Herman 2010); ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie; [^] brak zgodności pomiędzy danymi w tabeli przedstawiającej bezpieczeństwo terapii w publikacji Williams-Herman 2010 a wykresem przepływu pacjentów (przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych) – w niniejszej tabeli przyjęto dane z tabeli dotyczącej bezpieczeństwa.

Rysunek 35. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.



5.1.1.2.7 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem występowało z porównywalną częstością w grupie chorych leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i w grupie pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z metforminą – patrz tabela i rysunek poniżej.

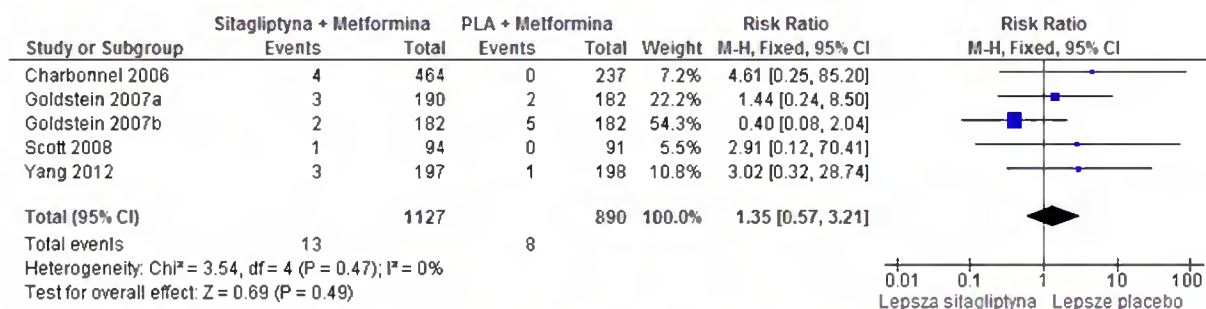
Metaanaliza wyników trzech badań włączonych do przeglądu w zakresie tego punktu końcowego również wskazuje na porównywalną częstość występowania przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach.

Tabela 33. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Sitagliptyna + MET		Placebo + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Charbonnel 2006	464	4 (0,9)	237	0 (0,0)	4,61 (0,25; 85,20)	0,30
Goldstein 2007 ^{*a}	190	3 (1,6)	182	2 (1,1)	1,44 (0,24; 8,50)	0,69
Goldstein 2007 ^{*b}	182	2 (1,1)	182	5 (2,7)	0,40 (0,08; 2,04)	0,27
Scott 2008	94	1 (1,1)	91	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,41)	0,51
Yang 2012	197	3 (1,5)	198	1 (0,5)	3,02 (0,32; 28,74)	0,34
Metaanaliza (fixed model)					1,35 (0,57; 3,21)	0,49

* dane z najdłuższego, 104-tygodniowego okresu obserwacji (publikacja Williams-Herman 2010); ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

Rysunek 36. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.



5.1.1.2.8 Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pod względem częstości przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i grupą placebo w skojarzeniu z metforminą – patrz poniższa tabela.

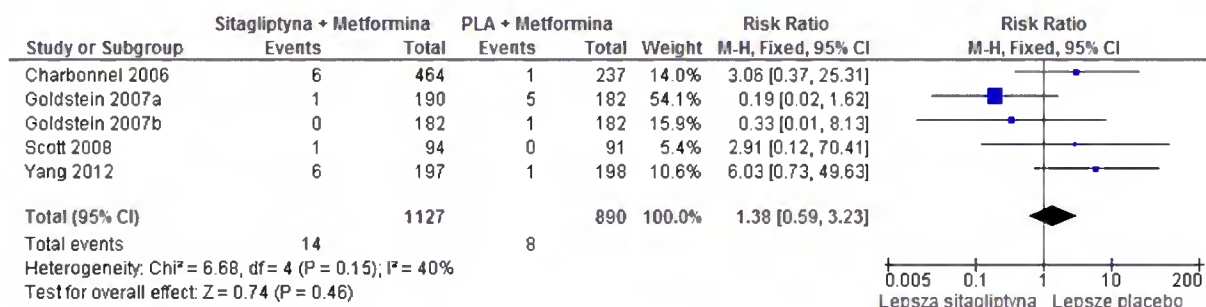
Metaanaliza wyników czterech badań włączonych do przeglądu w zakresie tego punktu końcowego wskazuje porównywalnie częste występowanie przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i w grupie placebo w skojarzeniu metforminą.

Tabela 34. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Sitagliptyna + MET		Placebo + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Charbonnel 2006	464	6 (1,3)	237	1 (0,4)	3,06 (0,37; 25,31)	0,30
Goldstein 2007 ^{*a}	190	1 (0,5)	182	5 (2,7)	0,19 (0,02; 1,62)	0,13
Goldstein 2007 ^{*b}	182	0 (0,0)	182	1 (0,5)	0,33 (0,01; 8,13)	0,50
Scott 2008	94	1 (1,1)	91	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,41)	0,51
Yang 2012	197	6 (3,0)	198	1 (0,5)	6,03 (0,73; 49,63)	0,09
Metaanaliza (fixed model)					1,38 (0,59; 3,23)	0,46

* dane z najdłuższego, 104-tygodniowego okresu obserwacji (publikacja Williams-Herman 2010); ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

Rysunek 37. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.



5.1.1.2.9 Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

W badaniach Charbonnel 2006, Goldstein 2007, Scott 2008 i Yang 2012 raportowano brak przypadków przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach – patrz tabela poniżej.

Tabela 35. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Sitagliptyna + MET		Placebo + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Charbonnel 2006	464	0 (0,0)	237	0 (0,0)	-	-
Goldstein 2007 ^{*a}	190	0 (0,0)	182	0 (0,0)	-	-
Goldstein 2007 ^{*b}	182	0 (0,0)	182	0 (0,0)	-	-
Scott 2008	94	0 (0,0)	91	0 (0,0)	-	-
Yang 2012	197	0 (0,0)	198	0 (0,0)	-	-

* dane z najdłuższego, 104-tygodniowego okresu obserwacji (publikacja Williams-Herman 2010); ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

5.1.1.2.10 Hipoglikemia

Hipoglikemia występowała z porównywalną częstością w grupie chorych leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i w grupie pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z metforminą – patrz tabela i rysunek poniżej. Metaanaliza wyników 7 badań włączonych do przeglądu w zakresie tego punktu końcowego również wskazuje na porównywalną częstość występowania hipoglikemii w obu badanych grupach.

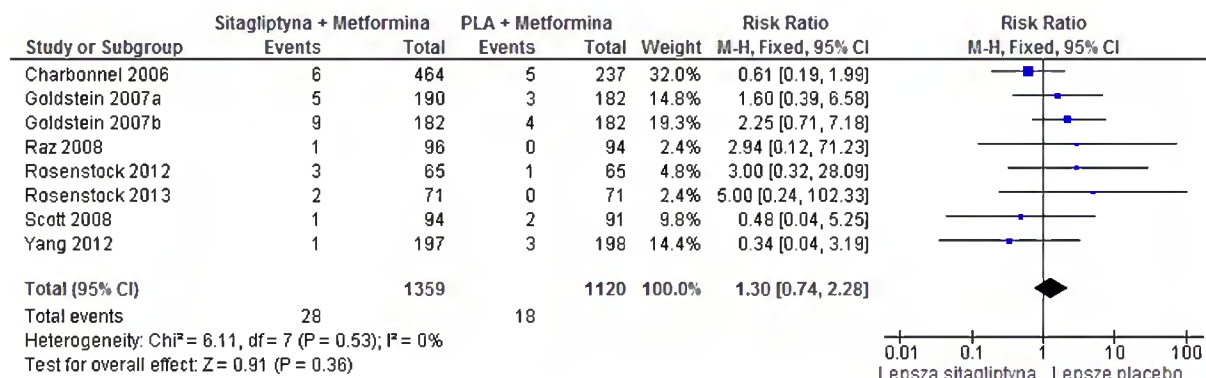
Przedstawiono również wynik metaanalizy z uwzględnieniem wyników badania NCT01338870, którego wyniki dostępne są na stronie ClinicalTrials.gov. Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania hipoglikemii w grupie chorych otrzymujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą w stosunku do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą.

Tabela 36. Hipoglikemia – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

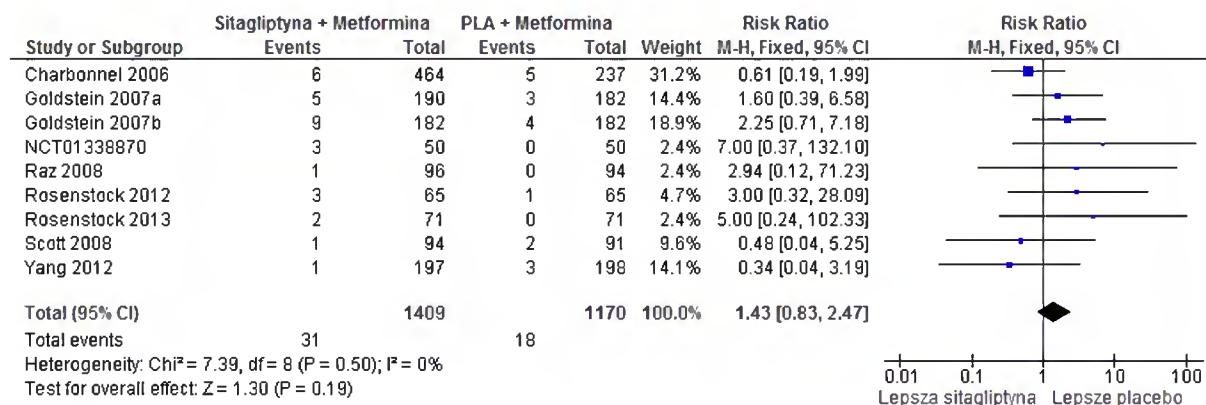
Badanie	Sitagliptyna + MET		Placebo + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Charbonnel 2006	464	6 (1,3)	237	5 (2,1)	0,61 (0,19; 1,99)	0,41
Derosa 2013	86	0 (0,0)	83	0 (0,0)	-	-
Goldstein 2007 ^{*a}	190	5 (2,6)	182	3 (1,6)	1,60 (0,39; 6,58)	0,52
Goldstein 2007 ^{*b}	182	9 (4,9)	182	4 (2,2)	2,25 (0,71; 7,18)	0,17
Raz 2008	96	1 (1,0)	94	0 (0,0)	2,94 (0,12; 71,23)	0,51
Rosenstock 2012	65	3 (4,6)	65	1 (1,5)	3,00 (0,32; 28,09)	0,34
Rosenstock 2013	71	2 (2,8)	71	0 (0,0)	5,00 (0,24; 102,33)	0,30
Scott 2008	94	1 (1,1)	91	2 (2,2)	0,48 (0,04; 5,25)	0,55
Yang 2012	197	1 (0,5)	198	3 (1,5)	0,34 (0,04; 3,19)	0,34
Metaanaliza (fixed model)					1,30 (0,74; 2,28)	0,36
NCT01338870	50	3 (6,0)	50	0 (0,0)	7,00 (0,37; 132,10)	0,19
Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870 (fixed model)					1,43 (0,83; 2,47)	0,19

* dane z najdłuższego, 104-tygodniowego okresu obserwacji (publikacja Williams-Herman 2010); ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

Rysunek 38. Hipoglikemia – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.



Rysunek 39. Hipoglikemia – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą (włączono badanie NCT01338870).



5.1.1.2.11 Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

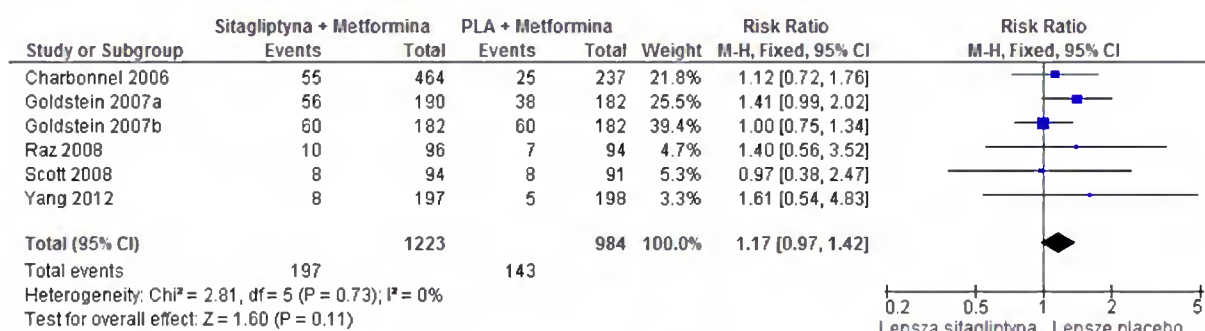
Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występowały z porównywalną częstością w grupie chorych leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i w grupie pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z metforminą – patrz tabela i rysunek poniżej. Metaanaliza wyników 5 badań włączonych do przeglądu w zakresie tego punktu końcowego również wskazuje na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w obu badanych grupach.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Sitagliptyna + MET		Placebo + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Charbonnel 2006	464	55 (11,9)	237	25 (10,5)	1,12 (0,72; 1,76)	0,61
Goldstein 2007 ^{*a}	190	56 (29,5)	182	38 (20,9)	1,41 (0,99; 2,02)	0,06
Goldstein 2007 ^{*b}	182	60 (33,0)	182	60 (33,0)	1,00 (0,75; 1,34)	1,00
Raz 2008	96	10 (10,4)	94	7 (7,4)	1,40 (0,56; 3,52)	0,48
Scott 2008	94	8 (8,5)	91	8 (8,8)	0,97 (0,38; 2,47)	0,95
Yang 2012	197	8 (4,1)	198	5 (2,5)	1,61 (0,54; 4,83)	0,40
Metaanaliza (fixed model)					1,17 (0,97; 1,42)	0,11

* dane z najdłuższego, 104-tygodniowego okresu obserwacji (publikacja Williams-Herman 2010); ^a porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 500 mg 2 razy dziennie vs metformina 500 mg 2 razy dziennie; ^b porównanie sitagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg 2 razy dziennie vs metformina 1000 mg 2 razy dziennie.

Rysunek 40. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.



5.1.2 Sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą

W niniejszym rozdziale przedstawiono porównanie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. Zidentyfikowano dane dla trzech pochodnych sulfonilomocznika:

- glimepirydu,
- glibenklamidu,
- glipizydu.

Schematy terapeutyczne porównywano pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.

5.1.2.1 Skuteczność

Poniżej zaprezentowano porównanie skuteczności sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. Skuteczność analizowano względem następujących punktów końcowych:

- zmiana HbA1c;
- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo;
- masa ciała;
- BMI;
- odsetek pacjentów z HbA1c < 7%;
- zmiana HOMA-β;
- zmiana HOMA-IR.

5.1.2.1.1 Zmiana HbA1c

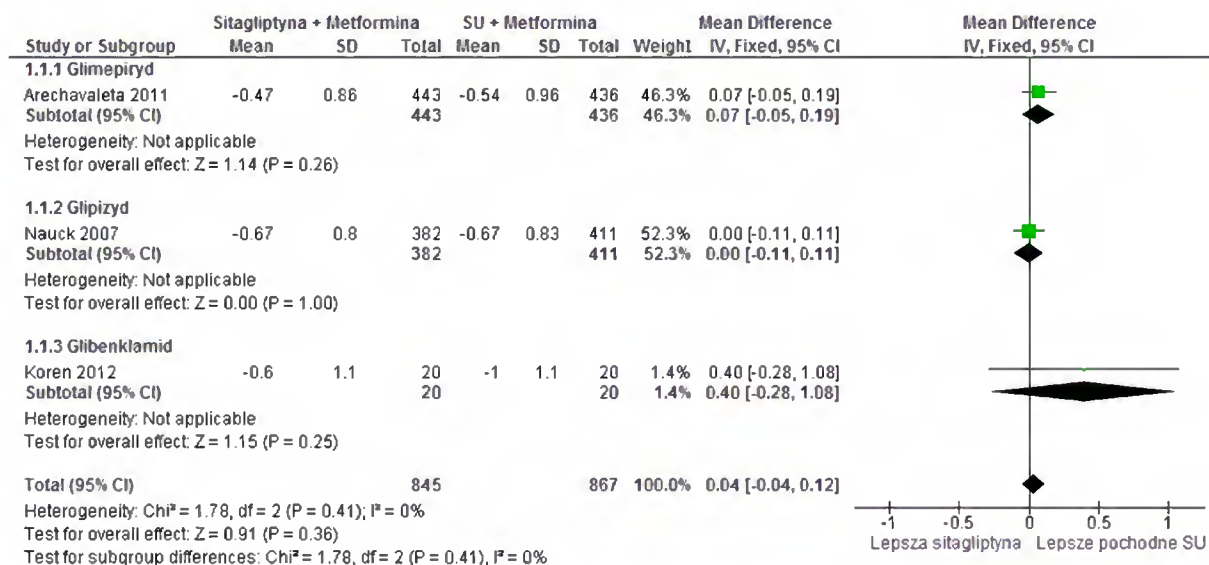
Zidentyfikowano badania porównujące pod względem zmiany HbA1c sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z następującymi schematami: glimepiryd + metformina, glipizyd + metformina i glibenklamid + metformina. Żadne z porównań nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą z sitagliptyną a grupą z pochodną sulfonilomocznika.

Łączna metaanaliza wszystkich badań również nie wykazała istotnej statystycznie różnicy – patrz tabele poniżej.

Tabela 38. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET			SU + MET			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
Glimepiryd								
Arechavaleta 2011	443	-0,47	0,86	436	-0,54	0,96	0,07 (-0,05; 0,19)	0,25
Glipizyd								
Nauck 2007	382	-0,67	0,8	411	-0,67	0,83	0,00 (-0,11; 0,11)	1,00
Glibenklamid								
Koren 2012	20	-0,6	1,1	20	-1,0	1,1	0,40 (-0,28; 1,08)	0,25
Metaanaliza (fixed effect)							0,04 (-0,05; 0,12)	0,36

Rysunek 41. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.



5.1.2.1.2 Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

Dane na temat odsetka pacjentów uzyskujących poziom HbA1c < 7% uzyskano z jednego badania porównującego sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą i glimepiryd w skojarzeniu z metforminą. Wynika z niego, że istotnie statystycznie więcej pacjentów z grupy glimepirydu uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej mniejszy niż 7% – patrz poniższa tabela.

Tabela 39. Odsetek pacjentów z HbA1c < 7% – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET		SU + MET		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Glimepiryd							
Arechavaleta 2011	443	232 (52,4)	436	260 (59,6)	0,88 (0,78; 0,99)	0,03	13,77 (7,2; 139,4)

5.1.2.1.3 Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Zidentyfikowano badania porównujące pod względem zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z następującymi schematami: glimepiryd + metformina, glipizyd + metformina i glibenklamid + metformina. Żadne z porównań nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą z sitagliptyną a grupą z pochodną sulfonylomocznika.

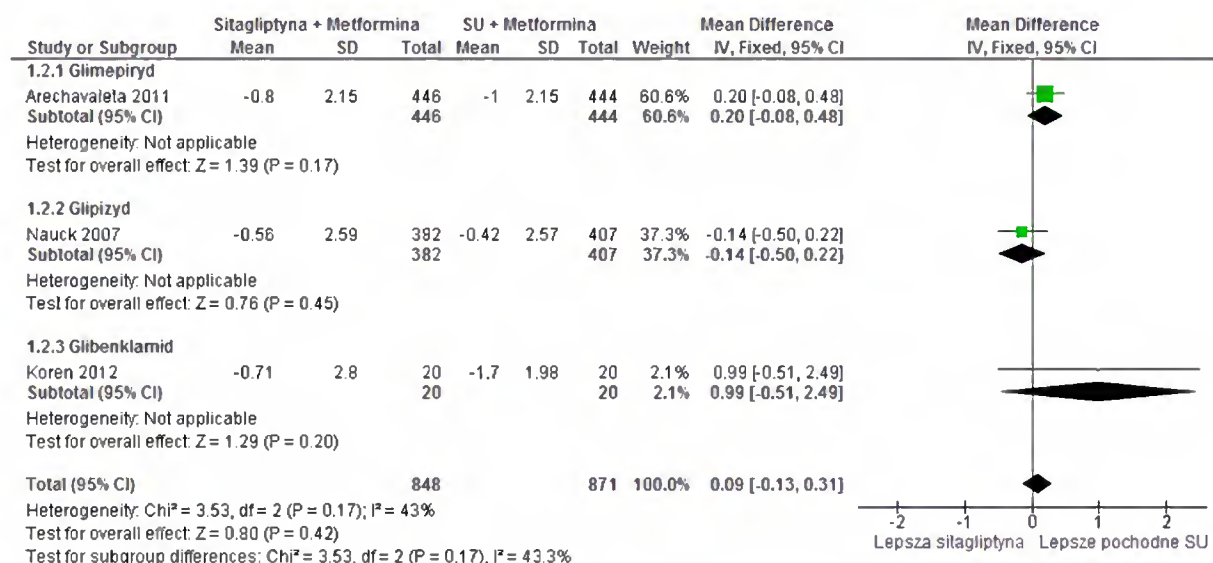
Łączna metaanaliza wszystkich badań również nie wykazała istotnej statystycznie różnicy – patrz poniższa tabela.

Tabela 40. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET			SU + MET			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (mmol/l)	SD	N	Średnia (mmol/l)	SD		
Glimepiryd								
Arechavaleta 2011	446	-0,8	2,15	444	-1,0	2,15	0,20 (-0,08; 0,48)	0,16
Glipizyd								
Nauck 2007	382	-0,56	2,59	407	-0,42	2,57	-0,14 (-0,50; 0,22)	0,45
Glibenklamid								
Koren 2012*	20	-0,71	2,8	20	-1,7	1,98	0,99 (-0,51; 2,49)	0,20
Metaanaliza (fixed effect)							0,09 (-0,13; 0,31)	0,42

* w badaniu nie napisano wprost, czy pomiaru dokonano ze krwi czy z osocza.

Rysunek 42. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.



5.1.2.1.4 Masa ciała

Dane dotyczące zmiany masy ciała są dostępne dla porównania sitagliptyny z metforminą vs glibenklamid z metforminą. Sitagliptyna powoduje istotnie statystycznie większy spadek wagi w porównaniu z glibenklamidem – patrz poniższa tabela.

Tabela 41. Masa ciała – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET			SU + MET			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (kg)	SD	N	Średnia (kg)	SD		
Glibenklamid								
Koren 2012	20	-0,2	2,0	20	1,2	2,3	-1,40 (-2,74; -0,06)	0,04

5.1.2.1.5 BMI

Zmianę BMI pomiędzy wartością wyjściową a mierzoną pod koniec badania oceniano dla porównania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą oraz glibenklamidu w skojarzeniu z metforminą. Sitagliptyna istotnie statystycznie bardziej redukowała BMI pacjentów – patrz tabela poniżej.

Tabela 42. BMI – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET			SU + MET			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (kg/m ²)	SD	N	Średnia (kg/m ²)	SD		
Glibenklamid								
Koren 2012	20	-0,01	0,9	20	0,5	1,0	-0,51 (-1,10; 0,08)	0,09

5.1.2.1.6 Zmiana HOMA-β

Zmianę HOMA-β analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z glipizydem w skojarzeniu z metforminą. Obie grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 43. Zmiana HOMA-β – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET			SU + MET			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
Glipizyd								
Nauck 2007	368	3,6	75,36	387	14,0	75,28	-10,40 (-21,15; 0,35)	0,06

5.1.2.1.7 Zmiana HOMA-IR

Zmianę HOMA-IR analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z glipizydem w skojarzeniu z metforminą. Nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego – patrz poniższa tabela.

Tabela 44. Zmiana HOMA-IR – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET			SU + MET			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Glipizyd								
Nauck 2007	368	-0,1	4,89	388	0,2	4,02	-0,30 (-0,94; 0,34)	0,36

5.1.2.2 Bezpieczeństwo

Poniżej zaprezentowano porównanie bezpieczeństwa sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodnych sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą. Profil bezpieczeństwa określano na podstawie następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zgony;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych;
- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- hipoglikemia;
- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.

5.1.2.2.1 Zgony ogółem

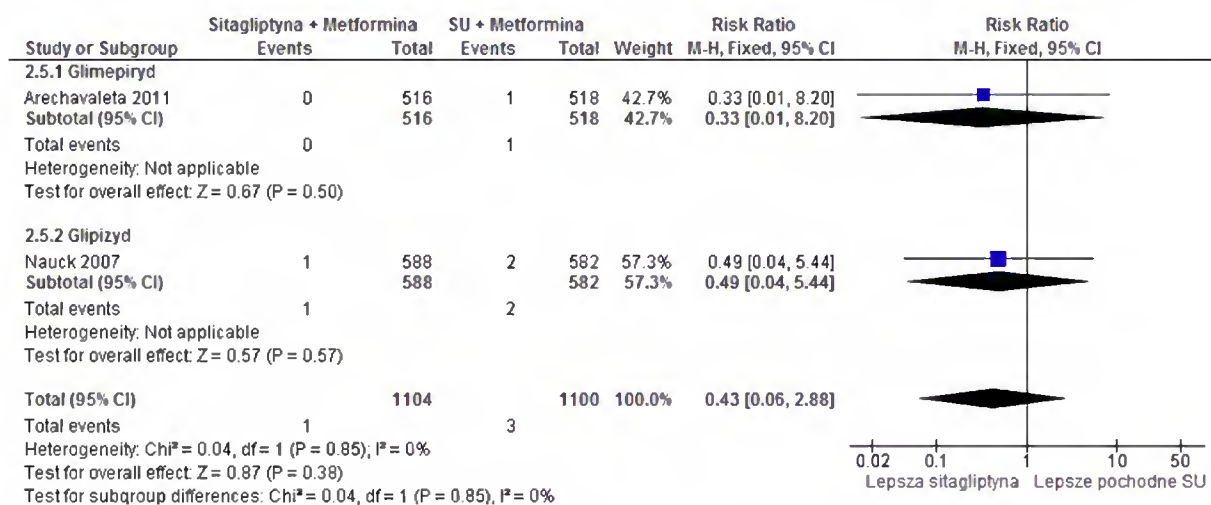
Częstość występowania zgonów analizowano w przypadku dwóch porównań: sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydu w skojarzeniu z metforminą oraz sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą. W przypadku żadnego z porównań wyniki nie osiągnęły poziomu istotności

statystycznej. Metaanaliza obu wyników wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami – patrz tabela poniżej.

Tabela 45. Zgony – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylmocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET		Pochodne SU + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	0 (0,0)	518	1 (0,2)	0,33 (0,01; 8,20)	0,50
Glipizyd						
Nauck 2007	588	1 (0,2)	582	2 (0,3)	0,49 (0,04; 5,44)	0,57
Metaanaliza (fixed effect)					0,43 (0,06; 2,88)	0,38

Rysunek 43. Zgony – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylmocznika w skojarzeniu z metforminą.



5.1.2.2.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

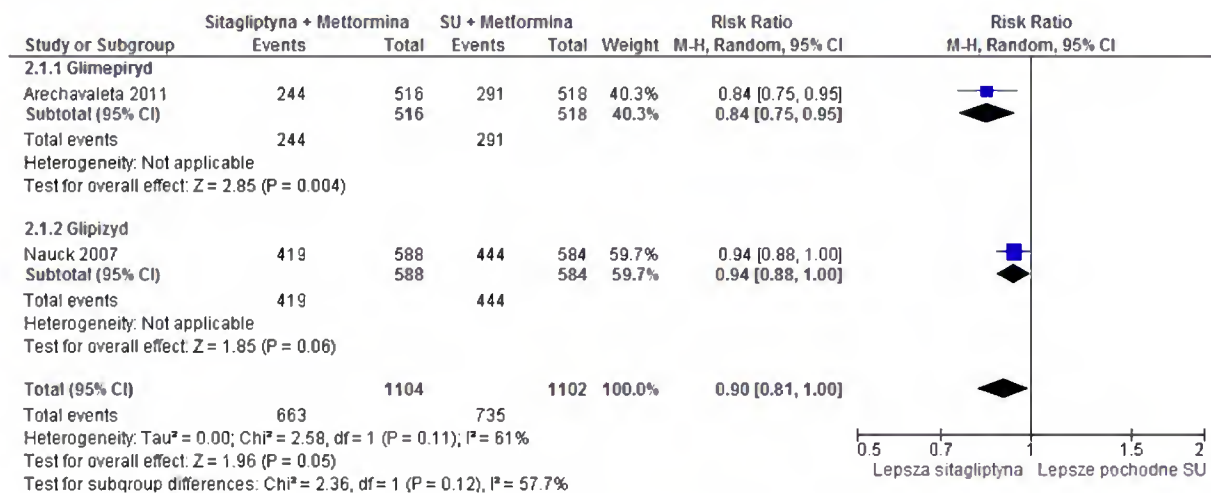
Zdarzenia niepożądane ogółem analizowano w przypadku dwóch porównań: sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydu w skojarzeniu z metforminą oraz sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą. W przypadku porównania z glimepirydem wynik był istotnie statystycznie na korzyść sitagliptyny. W przypadku porównania z glipizydem nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej. Metaanaliza obu wyników wykazała lepszy profil bezpieczeństwa

sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego (wynik metaanalizy na granicy istotności statystycznej) – patrz poniższa tabela.

Tabela 46. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET		Pochodne SU + MET		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Glimepiryd							
Arechavaleta 2011	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	0,84 (0,75; 0,95)	0,0044	11,25 (6,7; 35,4)
Glipizyd							
Nauck 2007	588	419 (71,3)	584	444 (76,0)	0,94 (0,88; 1,00)	0,06	-
Metaanaliza (random effect)					0,90 (0,81; 1,00)	0,05	-

Rysunek 44. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.



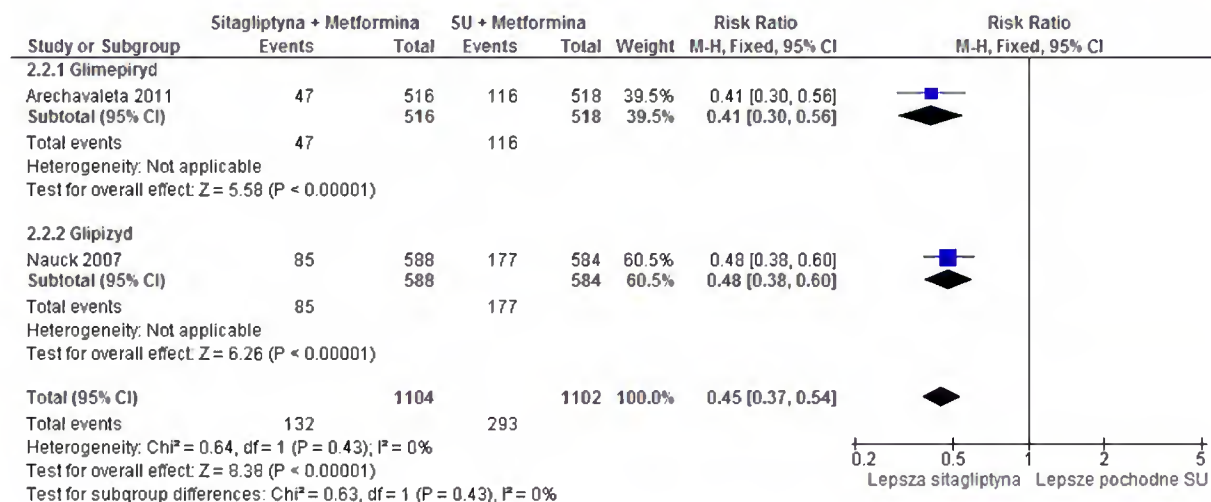
5.1.2.2.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem analizowano w przypadku dwóch porównań: sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydu w skojarzeniu z metforminą oraz sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą. W przypadku obu porównań wyniki osiągnęły poziom istotności statystycznej i były na korzyść grupy sitagliptyny. Metaanaliza obu wyników wykazała istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego – patrz poniższa tabela.

Tabela 47. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET		Pochodne SU + MET		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Glimepiryd							
Arechavaleta 2011	516	47 (9,1)	518	116 (22,4)	0,41 (0,30; 0,56)	<0,0001	7,53 (5,7; 11,2)
Glipizyd							
Nauck 2007	588	85 (14,5)	584	177 (30,3)	0,48 (0,38; 0,60)	<0,0001	6,31 (4,9; 9,0)
Metaanaliza (fixed effect)					0,45 (0,37; 0,54)	<0,0001	6,8 (6,0; 8,2)

Rysunek 45. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.



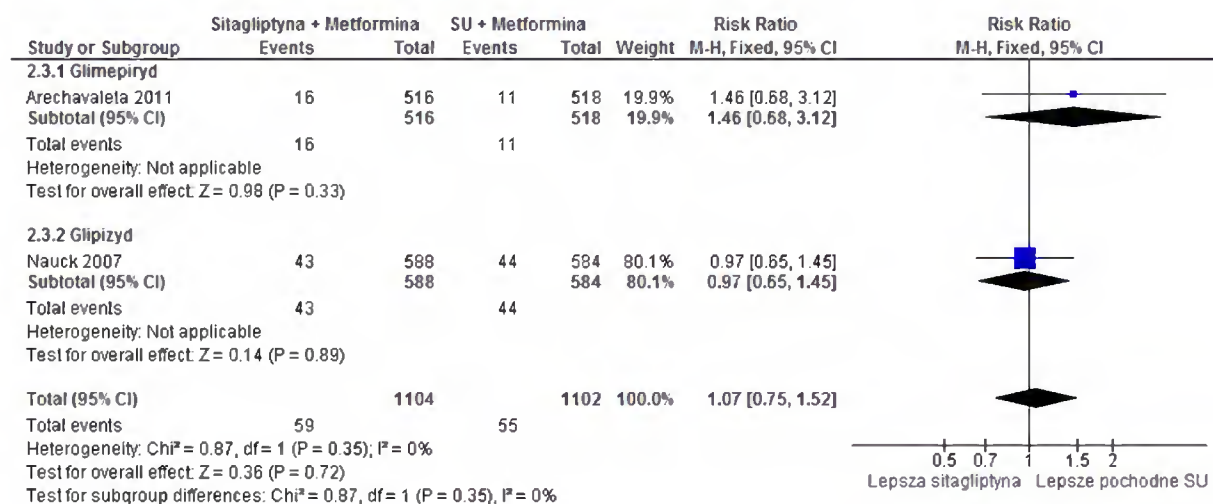
5.1.2.2.4 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane analizowano w przypadku dwóch porównań: sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydu w skojarzeniu z metforminą oraz sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą. W przypadku żadnego z porównań wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Metaanaliza obu wyników również nie dała istotnego statystycznie wyniku – patrz poniższa tabela.

Tabela 48. Poważne zdarzenia niepożądane – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET		Pochodne SU + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 (0,68; 3,12)	0,33
Glipizyd						
Nauck 2007	588	43 (7,3)	584	44 (7,5)	0,97 (0,65; 1,45)	0,88
Metaanaliza (fixed effect)					1,07 (0,75; 1,52)	0,72

Rysunek 46. Poważne zdarzenia niepożądane – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.



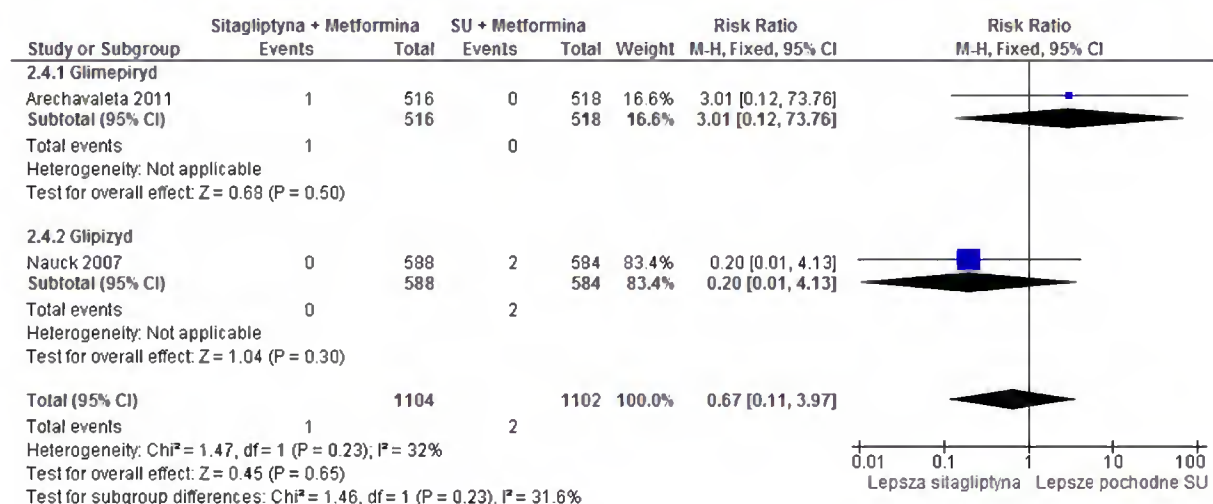
5.1.2.2.5 Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem analizowano w przypadku dwóch porównań: sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydu w skojarzeniu z metforminą oraz sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą. W przypadku obu porównań wyniki nie były istotne statystycznie. Metaanaliza obu wyników również nie była istotna statystycznie – patrz poniższa tabela.

Tabela 49. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylmocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET		Pochodne SU + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	1 (0,2)	518	0 (0,2)	3,01 (0,12; 73,76)	0,50
Glipizyd						
Nauck 2007	588	0 (0,0)	584	2 (0,3)	0,20 (0,01; 4,13)	0,30
Metaanaliza (fixed effect)					0,67 (0,11; 3,97)	0,65

Rysunek 47. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylmocznika w skojarzeniu z metforminą.



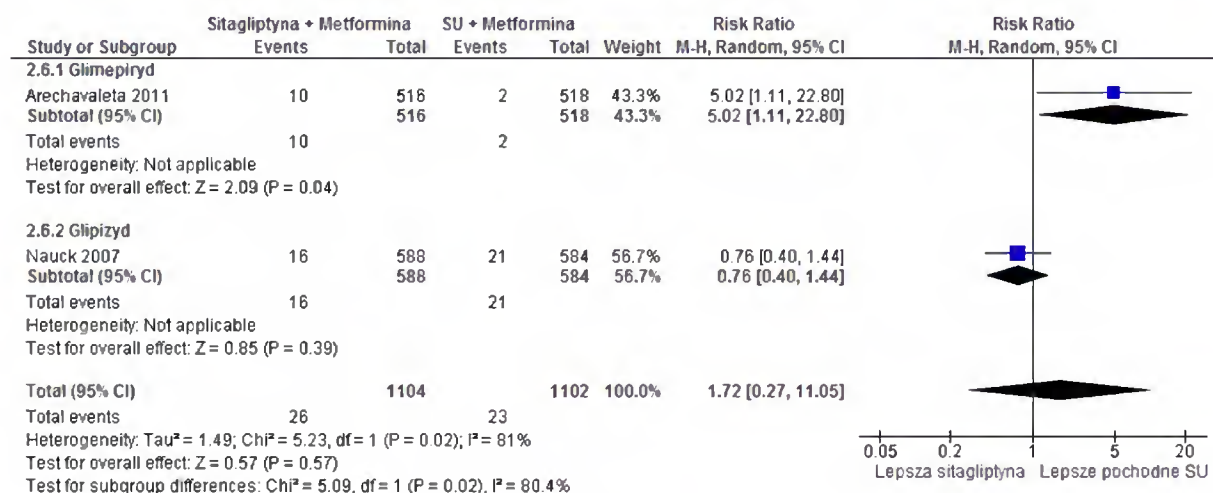
5.1.2.2.6 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych analizowano w przypadku dwóch porównań: sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydu w skojarzeniu z metforminą oraz sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą. W przypadku porównania z glimepirydem wynik osiągnął istotność statystyczną i był na korzyść glimepirydu. Wynik porównania z glipizydem nie był istotny statystycznie. Metaanaliza obu badań nie wykazała istotniej statystycznie różnicy pomiędzy grupami – patrz poniższa tabela.

Tabela 50. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET		Pochodne SU + MET		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Glimepiryd							
Arechavaleta 2011	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	5,02 (1,11; 22,80)	0,04	64,44 (35,0; 403,2)
Glipizyd							
Nauck 2007	588	16 (2,7)	584	21 (3,6)	0,76 (0,40; 1,44)	0,39	-
Metaanaliza (random effect)					1,72 (0,27; 11,05)	0,57	-

Rysunek 48. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.



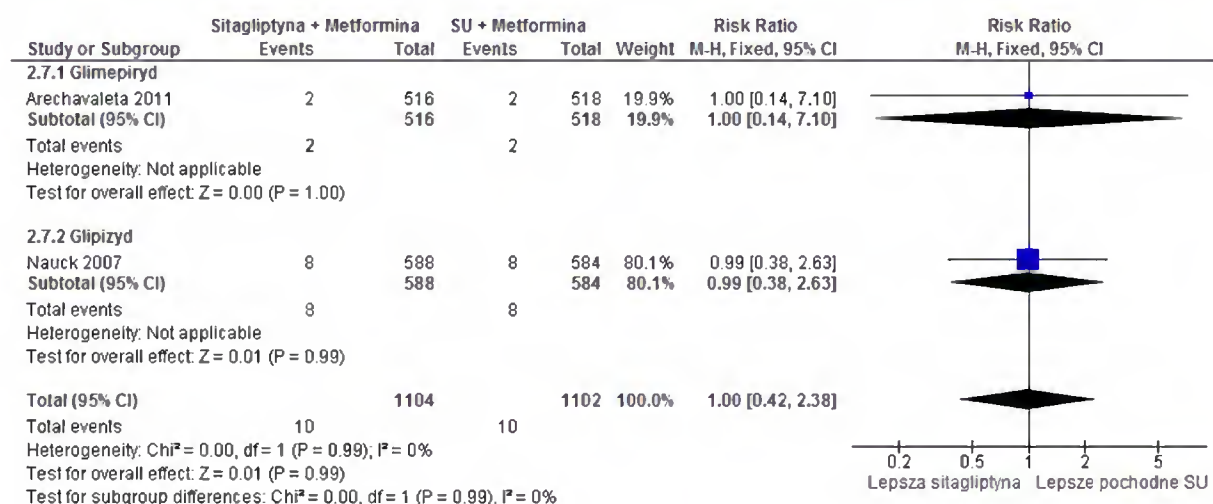
5.1.2.2.7 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem analizowano w przypadku dwóch porównań: sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydu w skojarzeniu z metforminą oraz sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą. W przypadku żadnego z porównań wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Metaanaliza obu wyników również nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami – patrz poniższa tabela.

Tabela 51. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylmocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET		Pochodne SU + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	2 (0,4)	518	2 (0,4)	1,00 (0,14; 7,10)	0,10
Glipizyd						
Nauck 2007	588	8 (1,4)	584	8 (1,4)	0,99 (0,38; 2,63)	0,10
Metaanaliza (fixed effect)					1,00 (0,42; 2,38)	0,99

Rysunek 49. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylmocznika w skojarzeniu z metforminą.



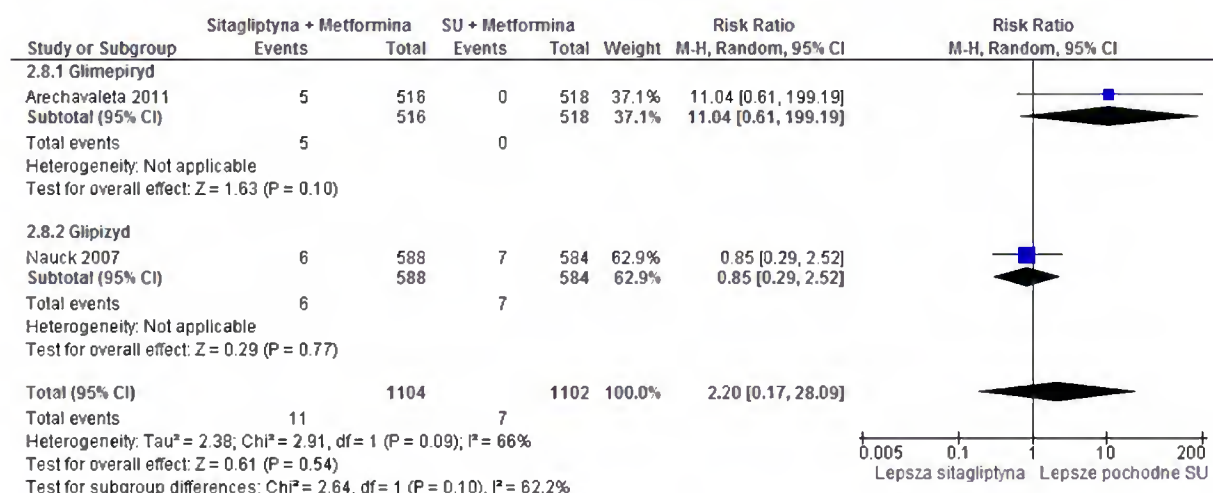
5.1.2.2.8 Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych analizowano w przypadku dwóch porównań: sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydu w skojarzeniu z metforminą oraz sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą. W przypadku żadnego z porównań wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Metaanaliza obu wyników nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 52. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET		Pochodne SU + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	5 (1,0)	518	0 (0,0)	11,04 (0,61; 199,19)	0,10
Glipizyd						
Nauck 2007	588	6 (1,0)	584	7 (1,2)	0,85 (0,29; 2,52)	0,77
Metaanaliza (random effect)					2,20 (0,17; 28,09)	0,54

Rysunek 50. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.



5.1.2.2.9 Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Częstość przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem analizowano w przypadku dwóch porównań: sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydu w skojarzeniu z metforminą oraz sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą. W przypadku porównania z glimepirydem wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. W przypadku porównania z glipizydem, w żadnej z grup nie wystąpił analizowany punkt końcowy, w związku z czym nie można było obliczyć ilorazu ryzyka ani zmetaanalizować wyników z obu porównań – patrz poniższa tabela.

Tabela 53. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET		Pochodne SU + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	1 (0,2)	518	0 (0,0)	3,01 (0,12; 73,76)	0,50
Glipizyd						
Nauck 2007	588	0 (0,0)	584	0 (0,0)	nie można obliczyć	-

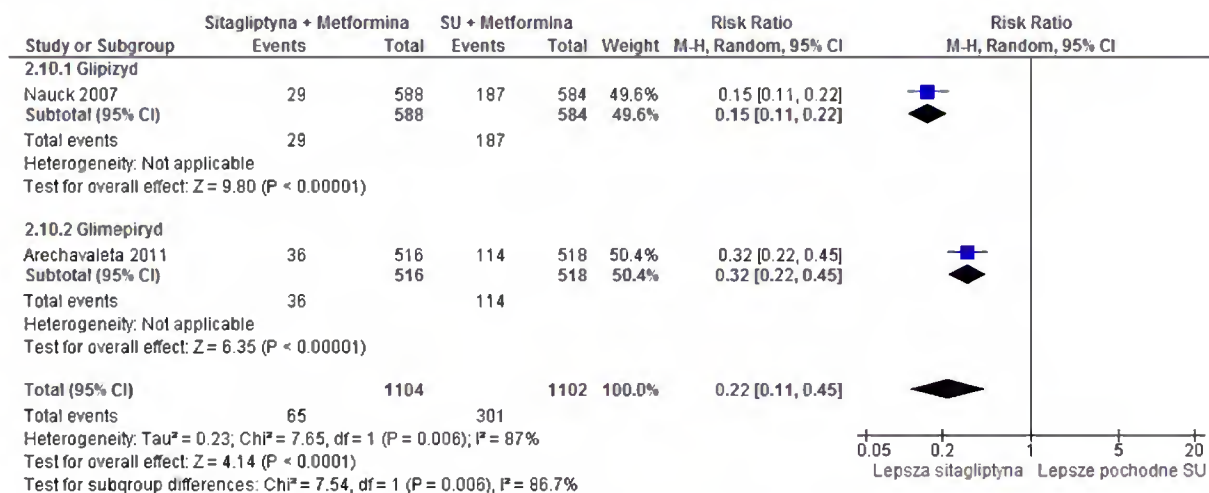
5.1.2.2.10 Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii analizowano w przypadku dwóch porównań: sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydu w skojarzeniu z metforminą oraz sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą. W przypadku obu porównań wyniki osiągnęły poziom istotności statystycznej i były na korzyść grupy sitagliptyny. Metaanaliza wyników ze wszystkich dostępnych badań wykazała istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego – patrz poniższa tabela.

Tabela 54. Hipoglikemia – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET		Pochodne SU + MET		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Glimepiryd							
Arechavaleta 2011	516	36 (7,0)	518	114 (22,0)	0,32 (0,22; 0,45)	<0,0001	6,65 (5,2; 9,2)
Glipizyd							
Nauck 2007	588	29 (4,9)	584	187 (32,0)	0,15 (0,11; 0,22)	<0,0001	3,69 (3,2; 4,4)
Metaanaliza (random effect)					0,22 (0,11; 0,45)	<0,0001	4,7 (4,1; 6,7)

Rysunek 51. Hipoglikemia – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.



5.1.2.2.11 Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego analizowano wyłącznie dla porównania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą z glipizydem w skojarzeniu z metforminą. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 55. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	SITA + MET		Pochodne SU + MET		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Glipizyd						
Nauck 2007	588	70 (11,9)	584	69 (11,8)	1,01 (0,74; 1,38)	0,96

5.2 Terapia trójlekowa

W terapii trójlekowej uwzględniono następujące porównania:

- sitagliptyna w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i metforminą
- sitagliptyna w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i metforminą vs placebo w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i metforminą.

5.2.1 Sitagliptyna w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą vs placebo w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą

5.2.1.1 Skuteczność

Skuteczność sitagliptyny skojarzonej z pochodną sulfonilomocznika i metforminą na tle placebo w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą oceniano pod względem następujących punktów końcowych:

- zmiana poziomu HbA1c;
- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo;
- zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku;
- odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c < 7%;
- masa ciała.

5.2.1.1.1 Zmiana poziomu HbA1c

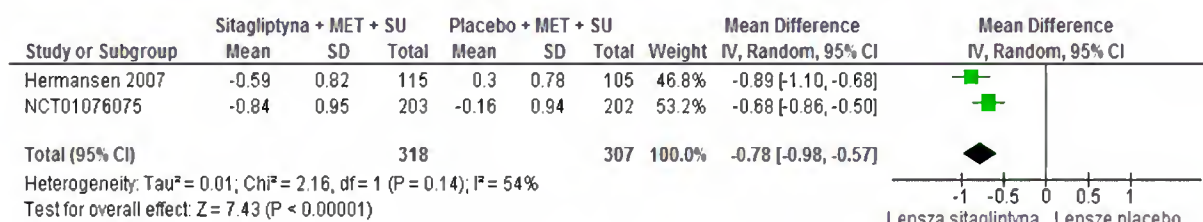
Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy badania Hermansen 2007 i badania NCT01076075, jednak interpretując wyniki należy mieć na uwadze, że badanie NCT01076075 nie zostało opublikowane w formie pełnego tekstu.

W obu włączonych do metaanalizy badaniach obniżenie poziomu HbA1c było istotnie statystycznie większe w grupie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Wynik metaanalizy również wskazywał na znamienne statystycznie lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 56. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU			PLA + MET + SU			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
Hermansen 2007	115	-0,59	0,82	105	0,30	0,78	-0,89 (-1,10; -0,68)	<0,00001
NCT01076075	203	-0,84	0,95	202	-0,16	0,94	-0,68 (-0,86; -0,50)	<0,00001
Metaanaliza (random effect)							-0,78 (-0,98; -0,57)	<0,00001

Rysunek 52. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.



Dodatkowo w badaniu Makdissi 2012 przedstawiono wartość HbA1c w momencie rozpoczęcia badania oraz po 12 tygodniach. W grupie pacjentów leczonych sitagliptyną HbA1c wynosiło odpowiednio 7,6% i 6,9% (zmiana w stosunku do wartości początkowej -0,7%), a w grupie placebo 7,9% i 8,0% (zmiana w stosunku do wartości początkowej 0,1%). Brak wartości SD dla średniej zmiany HbA1c uniemożliwił włączenie badania Makdissi 2012 do metaanalizy.

5.2.1.1.2 Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

W badaniu Hermansen 2007 istotnie statystycznie więcej pacjentów z grupy sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej mniejszy niż 7% w porównaniu z grupą placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika – patrz poniższa tabela.

Tabela 57. Odsetek pacjentów z HbA1c < 7,0% – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU		Placebo + MET + SU		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Hermansen 2007	115	26 (22,6)	105	1 (1,0)	23,74 (3,28; 171,89)	0,002	4,62 (3,4; 7,3)

5.2.1.1.3 Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

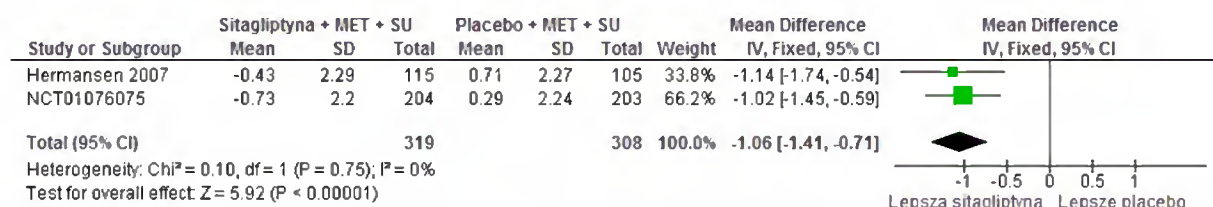
Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy badania Hermansen 2007 i badania NCT01076075, jednak interpretując wyniki należy mieć na uwadze, że badanie NCT01076075 nie zostało opublikowane w formie pełnego tekstu.

W obu włączonych do metaanalizy badaniach obniżenie poziomu glukozy w osoczu na czczo było istotnie statystycznie większe w grupie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Wynik metaanalizy również wskazywał na znamienne statystycznie lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 58. Zmiana poziomu glukozy na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU			PLA + MET + SU			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (mmol/l)	SD	N	Średnia (mmol/l)	SD		
Hermansen 2007	115	-0,43	2,29	105	0,71	2,27	-1,14 (-1,74; -0,54)	0,0002
NCT01076075	204	-0,73	2,20	203	0,29	2,24	-1,02 (-1,45; -0,59)	<0,00001
Metaanaliza (random effect)							-1,06 (-1,41; -0,71)	<0,00001

Rysunek 53. Zmiana poziomu glukozy na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.



Dodatkowo w badaniu Makdissi 2012 przedstawiono wartość poziomu glukozy w osoczu mierzonego na czczo w momencie rozpoczęcia badania oraz po 12 tygodniach. W grupie pacjentów leczonych sitagliptyną poziom glukozy na czczo wynosił odpowiednio 135 mg/dl i 127 mg/dl (zmiana w stosunku do wartości początkowej -8 mg/dl), a w grupie placebo 148 mg/dl i 150 mg/dl (zmiana w stosunku do wartości początkowej 2 mg/dl) – jednostkę mg/dl założono w oparciu o dane liczbowe. Brak wartości SD dla średniej zmiany poziomu glukozy na czczo uniemożliwił włączenie badania Makdissi 2012 do metaanalizy.

5.2.1.1.4 Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

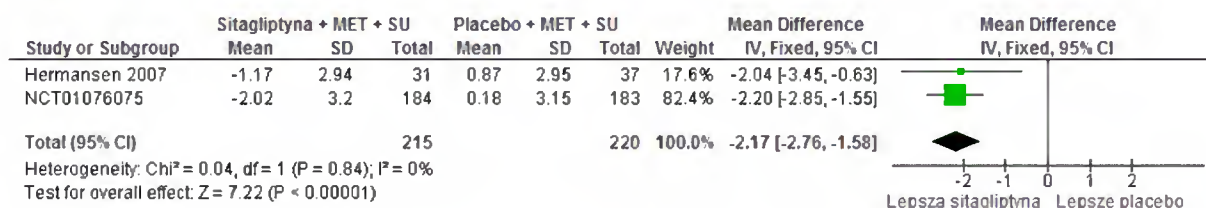
Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy badania Hermansen 2007 i badania NCT01076075, jednak interpretując wyniki należy mieć na uwadze, że badanie NCT01076075 nie zostało opublikowane w formie pełnego tekstu.

W obu włączonych do metaanalizy badaniach obniżenie poziomu glukozy w osoczu mierzonego 2 godziny po posiłku było istotnie statystycznie większe w grupie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Wynik metaanalizy również wskazywał na znamienne statystycznie lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 59. Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU			PLA + MET + SU			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (mmol/l)	SD	N	Średnia (mmol/l)	SD		
Hermansen 2007	31	-1,17	2,94	37	0,87	2,95	-2,04 (-3,45; -0,63)	0,004
NCT01076075	184	-2,02	3,20	183	0,18	3,15	-2,20 (-2,85; -1,55)	<0,00001
Metaanaliza (random effect)							-2,17 (-2,76; -1,58)	<0,00001

Rysunek 54. Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku – sitagliptyna skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.



5.2.1.1.5 Masa ciała

W badaniu Hermansen 2007 wzrost masy ciała w grupie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika był istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – patrz poniższa tabela.

Tabela 60. Masa ciała – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU			Placebo + MET + SU			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (kg)	SD	N	Średnia (kg)	SD		
Hermansen 2007	116	0,4	2,75	113	-0,7	3,25	1,10 (0,32; 1,88)	0,006

W badaniu Makdissi 2012 przedstawiono masę ciała jako BMI w momencie rozpoczęcia badania oraz po 12 tygodniach. W grupie pacjentów leczonych sitagliptyną BMI wynosiło odpowiednio 35,0 kg/m² i 34,9 kg/m² (zmiana w stosunku do wartości początkowej -0,1 kg/m²), a w grupie placebo 35,4 kg/m² i 35,4 kg/m² (brak zmiany w stosunku do wartości początkowej).

5.2.1.2 Bezpieczeństwo

Poniżej zaprezentowano porównanie bezpieczeństwa sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika i placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Profil bezpieczeństwa określano na podstawie następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych;
- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- hipoglikemia;
- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.

5.2.1.2.1 Zgony ogółem

Częstość występowania zgonów była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w stosunku do

grupy placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – patrz tabela poniżej.

Tabela 61. Zgony ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU		Placebo + MET + SU		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Hermansen 2007	116	1 (0,9)	113	0 (0,0)	2,92 (0,12; 71,02)	0,51

5.2.1.2.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w stosunku do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – patrz tabela poniżej.

Tabela 62. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU		Placebo + MET + SU		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Hermansen 2007	116	73 (62,9)	113	60 (53,1)	1,19 (0,95; 1,48)	0,13

5.2.1.2.3 Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika niż w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – patrz tabela poniżej.

Tabela 63. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU		Placebo + MET + SU		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Hermansen 2007	116	21 (18,1)	113	8 (7,1)	2,56 (1,18; 5,53)	0,02	9,07 (5,1; 38,9)

5.2.1.2.4 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – patrz tabela poniżej.

Tabela 64. Poważne zdarzenia niepożądane – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU		Placebo + MET + SU		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Hermansen 2007	116	7 (6,0)	113	2 (1,8)	3,41 (0,72; 16,06)	0,12

5.2.1.2.5 Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

W badaniu Hermansen 2007 nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika ani w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Tabela 65. Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU		Placebo + MET + SU		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Hermansen 2007	116	0 (0,0)	113	0 (0,0)	-	-

5.2.1.2.6 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – patrz tabela poniżej.

Tabela 66. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU		Placebo + MET + SU		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Hermansen 2007	116	2 (1,7)	113	2 (1,8)	0,97 (0,14; 6,80)	0,98

5.2.1.2.7 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – patrz tabela poniżej.

Tabela 67. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU		Placebo + MET + SU		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Hermansen 2007	116	0 (0,0)	113	1 (0,9)	0,32 (0,01; 7,89)	0,49

5.2.1.2.8 Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – patrz tabela poniżej.

Tabela 68. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU		Placebo + MET + SU		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Hermansen 2007	116	1 (0,9)	113	0 (0,0)	2,92 (0,12; 71,02)	0,51

5.2.1.2.9 Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

W badaniu Hermansen 2007 nie zaobserwowano przypadków przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika ani w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Tabela 69. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU		Placebo + MET + SU		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Hermansen 2007	116	0 (0,0)	113	0 (0,0)	-	-

5.2.1.2.10 Hipoglikemia

W badaniu Hermansen 2007 hipoglikemia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Tabela 70. Hipoglikemia – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

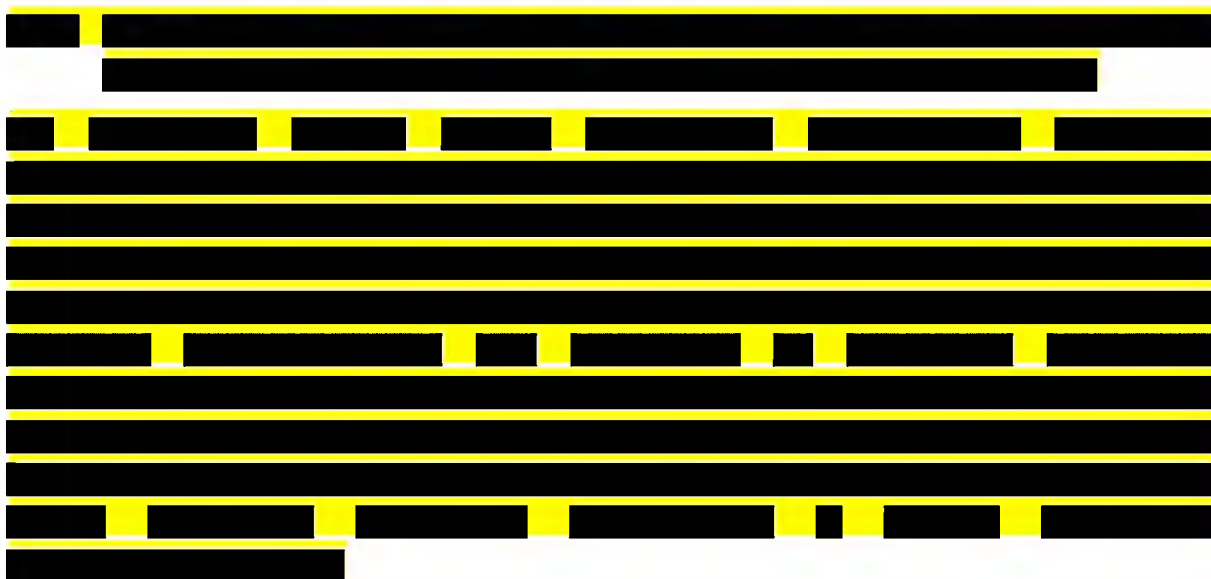
Badanie	SITA + MET + SU		Placebo + MET + SU		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Hermansen 2007	116	19 (16,4)	113	1 (0,9)	18,51 (2,52; 135,96)	<0,0001	6,45 (4,5; 11,7)

5.2.1.2.11 Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – patrz tabela poniżej.

Tabela 71. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	SITA + MET + SU		Placebo + MET + SU		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Hermansen 2007	116	5 (4,3)	113	8 (7,1)	0,61 (0,21; 1,81)	0,37



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

o [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania sitagliptyny w terapii cukrzycy typu 2 na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych lub zalecanych w tym wskazaniu w terapii dwulekowej i trójlekowej.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.3. ■

Do dnia 05.03.2014 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa sitagliptyny 10 badań porównujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z placebo w skojarzeniu z metforminą; 3 badania porównujące sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą oraz 2 badania porównujące sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Zidentyfikowano również 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania komparatorów w cukrzycy typu 2, które wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego.

Jakość większości badań włączonych do analizy można określić jako umiarkowaną. Jedno badanie, dotyczące porównania sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina, otrzymało najwyższej oceny w skali Jadad – 5 punktów. Dwa badania dotyczące tego samego porównania otrzymały 4 punkty w skali Jadad, tym samym zostały ocenione jako badania wysokiej jakości. Przeważająca większość włączonych badań była umiarkowanej jakości: 10 badań uzyskało 3 punkty w skali Jadad, a jedno badanie – 2 punkty. 2 badania były niskiej jakości: jedno z nich uzyskało jeden punkt, a jedno – zero punktów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w większości włączonych badań była zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) pomiędzy początkiem badania a jego końcem. Pozostałymi punktami końcowymi były m.in. zmiana poziomu glukozy w osoczu mierzonej na czczo, zmiana poziomu glukozy w osoczu mierzonej dwie

godziny po posiłku, zmiana masy ciała, odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c < 7% oraz punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa terapii, takie jak liczba zgonów, częstość występowania zdarzeń niepożądanych, częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych czy hipoglikemia.

Wskutek przeprowadzonej analizy uzyskano następujące wyniki.

Terapia dwulekowa

Sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą

Skuteczność:

- zmiana HbA1c

Obniżenie poziomu HbA1c w grupie chorych leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą było istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą (wynik istotny statystycznie zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT01338870, jak i dla metaanalizy z wyłączeniem tego badania) – odpowiednio: WMD=-0,67 (95% CI: -0,78; -0,57), $p < 0,00001$ i WMD=-0,65 (95% CI: -0,76; -0,55), $p < 0,00001$.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść sitagliptyny osiągnięto także w przypadku długoterminowych badań i kontynuacji badań – zarówno w 48-54, jak i 104 tygodniu – odpowiednio: WMD=-0,48 (95% CI: -0,59; -0,36), $p < 0,0001$ i WMD=-0,36 (95% CI: -0,54; -0,19), $p < 0,0001$.

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Obniżenie poziomu glukozy w osoczu na czczo w grupie chorych leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą było istotnie statystycznie większe niż w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą (wynik istotny statystycznie zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT01338870, jak i dla metaanalizy z wyłączeniem tego badania) – odpowiednio: WMD=-1,26 (95% CI: -1,41; -1,11), $p < 0,00001$ i WMD=-1,25 (95% CI: -1,40; -1,10), $p < 0,00001$.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść sitagliptyny osiągnięto także w przypadku długoterminowych badań i kontynuacji badań – zarówno w 48-54, jak i 104 tygodniu – odpowiednio: WMD=-0,77 (95% CI: -1,07; -0,46), $p < 0,0001$ i WMD=-0,59 (95% CI: -0,98; -0,19), $p = 0,004$.

- zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

Metaanaliza wszystkich włączonych badań uzyskała poziom istotności statystycznej i była na korzyść grupy sitagliptyny z metforminą – WMD=-2,20 (95% CI: -2,49; -1,91), $p < 0,0001$.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść sitagliptyny osiągnięto także w przypadku długoterminowych badań i kontynuacji badań – zarówno w 48-54, jak i 104 tygodniu – odpowiednio: WMD=-1,42 (95% CI: -1,86; -0,97), $p < 0,0001$ i WMD=-1,29 (95% CI: -1,98; -0,61), $p = 0,0002$.

- masa ciała

W przypadku metaanalizy z wyłączeniem badania NCT01338870, uzyskano wynik istotny statystycznie, wskazujący na mniejszy spadek masy ciała w grupie sitagliptyny – WMD=0,32 (95% CI: 0,03; 0,62), $p = 0,03$; w przypadku metaanalizy z uwzględnieniem tego badania, wynik był nieistotny statystycznie WMD=0,26 (95% CI: -0,02; 0,55), $p = 0,07$.

W przypadku długoterminowych badań i kontynuacji badań w 48-54 tygodniu wykazano większy spadek masy ciała w grupie sitagliptyny, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej, WMD=-0,18 (95% CI: -0,37; 0,01), $p = 0,06$. W 104 tygodniu wynik był istotny statystycznie i wykazał mniejszy spadek masy ciała w grupie sitagliptyny w odniesieniu do grupy placebo, WMD=1,02 (95% CI: 0,07; 1,97), $p = 0,03$.

- odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

W grupie chorych leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą odsetek pacjentów, którzy uzyskali HbA1c < 7% był wyższy w stosunku do grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z metforminą – WMD=2,06 (95% CI: 1,71; 2,49), $p < 0,0001$; NNT=4,12 (95% CI: 3,6; 4,8). Metaanaliza z uwzględnieniem wyniku badania NCT0133870 również wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść sitagliptyny – WMD=2,02 (95% CI: 1,69; 2,42), $p < 0,00001$; NNT=4,18 (95% CI: 3,7; 4,8).

Istotną statystycznie różnicę na korzyść sitagliptyny osiągnięto także w przypadku długoterminowych kontynuacji badania Goldstein 2007 – zarówno w 54, jak i 104 tygodniu – odpowiednio: RR=1,67 (95% CI: 1,38; 2,02), $p < 0,00001$, NNT=4,27 (95% CI: 3,2; 6,5) oraz RR=1,42 (95% CI: 1,12; 1,81), $p = 0,004$, NNT=6,31 (95% CI: 3,8; 17,8).

- zmiana HOMA- β

Metaanaliza wszystkich badań osiągnęła poziom istotności statystycznej i była na korzyść grupy pacjentów stosujących sitagliptynę w połączeniu z metforminą – WMD=14,05 (95% CI: 10,56; 17,55), $p < 0,0001$.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść sitagliptyny osiągnięto także w przypadku długoterminowych kontynuacji badania Goldstein 2007 w 104 tygodniu, WMD=19,42 (95% CI: 4,12; 34,73), $p = 0,01$. W przypadku badań dotyczących 48-54 tygodnia wynik był na korzyść sitagliptyny, ale nie osiągnął poziomu istotności statystycznej, WMD=16,28 (95% CI: -1,93; 34,49), $p = 0,08$.

- zmiana HOMA-IR

W wyniku metaanalizy nie uzyskano istotnego statystycznie wyniku, w związku z czym można przyjąć, że badane grupy są porównywalne pod względem tego punktu końcowego – WMD=-0,25 (95% CI: -0,58; 0,09), p=0,15.

Porównywalną skuteczność w zakresie tego punktu końcowego wykazano także w przypadku długoterminowych badań i kontynuacji badań – zarówno w 48-54, jak i 104 tygodniu – odpowiednio: WMD=-0,32 (95% CI: -0,73; 0,10), p=0,14 i WMD=0,48 (95% CI: -0,34; 1,30), p=0,25.

Bezpieczeństwo:

- zgony

Częstość występowania zgonów w grupie otrzymujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą była porównywalna z tą obserwowaną w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą – RR=0,98 (95% CI: 0,20; 4,81), p=0,98.

- zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie otrzymujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą w stosunku do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą zarówno gdy włączy się badanie NCT01338870, jak i bez tego badania – odpowiednio: RR=1,03 (95% CI: 0,97; 1,11), p=0,33 i RR=1,04 (95% CI: 0,97; 1,11), p=0,30.

- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie otrzymujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą w stosunku do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą – RR=1,09 (95% CI: 0,86; 1,38), p=0,69.

- poważne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach – RR=1,00 (95% CI: 0,67; 1,50), p=0,99.

- poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach – RR=0,33 (95% CI: 0,03; 3,14), p=0,33.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach – RR=0,77 (95% CI: 0,50; 1,19), p=0,24.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach – RR=1,35 (95% CI: 0,57; 3,21), p=0,49.

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą – RR=1,38 (95% CI: 0,59; 3,23), p=0,46.

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Nie raportowano przypadków przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w żadnej z badanych grup.

- hipoglikemia

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania hipoglikemii w obu badanych grupach (zarówno z uwzględnieniem badania NCT01338870, jak i bez) – odpowiednio: RR=1,43 (95% CI: 0,83; 2,47), p=0,19 i RR=1,30 (95% CI: 0,74; 2,28), p=0,36.

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w obu badanych grupach – RR=1,17 (95% CI: 0,97; 1,42), p=0,11.

Sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą

Skuteczność:

- zmiana HbA1c

Łączna metaanaliza wszystkich badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami – WMD=0,04 (95% CI: -0,05; 0,12), p=0,36.

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Łączna metaanaliza wszystkich badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami – WMD=0,09 (95% CI: -0,13; 0,31), p=0,42.

- masa ciała

Sitagliptyna powoduje istotnie statystycznie większy spadek wagi w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika (glibenklamidem) – WMD=-1,40 (95% CI: -2,74; -0,06), p=0,04.

- BMI

Sitagliptyna istotnie statystycznie bardziej redukowała BMI pacjentów – WMD=-0,51 (95% CI: -1,10; 0,08), p=0,09.

- odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

Istotnie statystycznie więcej pacjentów z grupy pochodnych sulfonilomocznika (glimepirydu) uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej mniejszy niż 7% – RR=0,88 (95% CI: 0,78; 0,99), p=0,03; NNT=13,77 (95% CI: 7,2; 139,4).

- zmiana HOMA-β

Zmianę HOMA-β analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z glipizydem w skojarzeniu z metforminą. Obie grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego – WMD=-10,40 (95% CI: -21,15; 0,35), p=0,06.

- zmiana HOMA-IR

Zmianę HOMA-IR analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z glipizydem w skojarzeniu z metforminą. Nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego – WMD=-0,30 (95% CI: -0,94; 0,34), p=0,36.

Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza wykazała istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego (wynik na granicy istotności statystycznej) – RR=0,90 (95% CI: 0,81; 1,00), p=0,05.

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Metaanaliza wykazała istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego – RR=0,45 (95% CI: 0,37; 0,54), p<0,0001, NNT=6,8 (95% CI: 6,0; 8,2).

- poważne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza nie dała istotnego statystycznie wyniku – RR=1,07 (95% CI: 0,75; 1,52), p=0,72.

- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Metaanaliza obu wyników nie była istotna statystycznie – RR=0,67 (95% CI: 0,11; 3,97), p=0,65.

- zgony

Metaanaliza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami – RR=0,43 (95% CI: 0,06; 2,88), p=0,38.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami – RR=1,72 (95% CI: 0,27; 11,05), p=0,57.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami – RR=1,00 (95% CI: 0,42; 2,38), p=0,99.

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego – RR=2,20 (95% CI: 0,17; 28,09), p=0,54.

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Częstość przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w przypadku porównania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glicypirydu w skojarzeniu z metforminą była porównywalna – RR=3,01 (95% CI: 0,12; 73,76), p=0,50.

- hipoglikemia

Metaanaliza wyników ze wszystkich dostępnych badań wykazała istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego – RR=0,22 (95% CI: 0,11; 0,45), p<0,0001, NNT=4,7 (95% CI: 4,1; 6,7).

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego analizowano wyłącznie dla porównania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą z glipizydem w skojarzeniu z metforminą. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie – RR=1,01 (95% CI: 0,74; 1,38), p=0,96.

Terapia trójlekowa

Sitagliptyna w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą vs placebo w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą

Skuteczność:

- zmiana poziomu HbA1c

Obniżenie poziomu HbA1c było istotnie statystycznie większe w grupie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: WMD=-0,78 (95% CI: -0,98; -0,57), $p<0,00001$ i WMD=-0,89 (95% CI: -1,10; -0,68), $p<0,00001$.

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Odnotowano znamienne statystycznie lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: WMD=-1,06 (95% CI: -1,41; -0,71), $p<0,00001$ i WMD=-1,14 (95% CI: -1,74; -0,54), $p=0,0002$.

- zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

Wynik wskazuje na znamienne statystycznie lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego zarówno gdy uwzględni się badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: WMD=-2,17 (95% CI: -2,76; -1,58), $p<0,00001$ i WMD=-2,04 (95% CI: -3,45; -0,63), $p=0,004$.

- odsetek pacjentów osiagających poziom HbA1c < 7%

Istotnie statystycznie więcej pacjentów z grupy sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej mniejszy niż 7% w porównaniu z grupą placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – RR=23,74 (95% CI: 3,28; 171,89), $p=0,002$, NNT=4,62 (95% CI: 3,4; 7,3).

- masa ciała

Wzrost masy ciała w grupie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika był istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – WMD=1,10 (95% CI: 0,32; 1,88), $p=0,006$.

Bezpieczeństwo:

- zgony

Częstość występowania zgonów była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w stosunku do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – RR=2,92 (95% CI: 0,12; 71,02), $p=0,51$.

- zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w stosunku do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – RR=1,19 (95% CI: 0,95; 1,48), p=0,13.

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika niż w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – RR=2,56 (95% CI: 1,18; 5,53), p=0,02, NNT=9,07 (95% CI: 5,1; 38,9).

- poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – RR=3,41 (95% CI: 0,72; 16,06), p=0,12.

- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika ani w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – RR=0,97 (95% CI: 0,14; 6,80), p=0,98.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – RR=0,32 (0,01; 7,89), p=0,49.

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – RR=2,92 (95% CI: 0,12; 71,02), p=0,51.

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Nie zaobserwowano przypadków przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika ani w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

- hipoglikemia

Hipoglikemia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do grupy placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – RR=18,51 (95% CI: 2,52; 135,96), $p < 0,0001$; NNT=6,45 (95% CI: 4,5; 11,7).

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – RR=0,61 (95% CI: 0,21; 1,81), $p = 0,37$.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano 6 opracowań spełniających kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Prezentowane w nich wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącej oceny skuteczności sitagliptyny w porównaniu do placebo. Z dostępnych badań wtórnych wynika, że sitagliptyna stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w cukrzycy typu 2.

6.4 Siła dowodów

W przypadku sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą stosowanej w terapii dwulekowej, siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia należy uznać za dość dużą w przypadku porównań z placebo w skojarzeniu z metforminą. Prezentowane dane pochodzą z 10 randomizowanych badań klinicznych. Zakwalifikowane badania charakteryzowały się nieznanym lub wysokim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego. W badaniach analizowano liczną grupę chorych – 2 770 osób, co podnosi wiarygodność uzyskanych wyników. Większość badań przeprowadzono w wielu ośrodkach. Ogólną jakość dowodów w kontekście tego porównania, zgodnie z wytycznymi GRADE, należy uznać za niską (patrz Aneks 16).

W przypadku porównania z pochodnymi sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą w 2 terapii dwulekowej, siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą należy uznać za umiarkowaną. Prezentowane dane pochodzą z 3 randomizowanych badań klinicznych, przy czym w każdym z nich stosowano inną pochodną sulfonylomocznika. Zakwalifikowane badania charakteryzowały się zróżnicowanym ogólnym ryzykiem błędu systematycznego (4 badania – niskie ryzyko, 3 badania – wysokie ryzyko, 2 badania – nieznanne ryzyko). W badaniach analizowano liczną grupę chorych – 3 116 osób, co podnosi wiarygodność uzyskanych wyników. Ogólną jakość dowodów w kontekście tego porównania, zgodnie z wytycznymi GRADE, należy uznać za umiarkowaną (patrz Aneks 16).

Tylko jedno badanie włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa sitagliptyny otrzymało najwyższą ocenę w skali Jadad. Dwa badania dotyczące tego samego porównania otrzymały 4 punkty w skali Jadad, tym samym zostały ocenione jako badania wysokiej jakości. Przeważająca większość włączonych badań była umiarkowanej jakości: 9 badań uzyskało 3 punkty w skali Jadad, a jedno badanie – 2 punkty. 2 badania były niskiej jakości: jedno z nich uzyskało jeden punkt, a jedno – zero punktów.

7 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania sitagliptyny w terapii cukrzycy typu 2 na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych w tym wskazaniu w terapii dwulekowej i trójlekowej.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa sitagliptyny 10 badań porównujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z placebo w skojarzeniu z metforminą; 3 badania porównujące sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą oraz 2 badania porównujące sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. [REDACTED]

[REDACTED] Jakość poszczególnych prac włączonych do opracowania była od niskiej do bardzo dobrej.

W terapii dwulekowej porównanie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą wykazało lepszy profil skuteczności sitagliptyny skojarzonej z metforminą pod względem zmiany HbA1c, zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo, zmiany poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku, zmiany HOMA- β (z wyłączeniem obserwacji 48-54-tygodniowej, dla której wynik był nieistotny statystycznie) oraz odsetka pacjentów uzyskujących HbA1c < 7%. W przypadku zmiany masy ciała metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przy uwzględnieniu nieopublikowanego badania NCT01338870, natomiast nie uwzględniając tego badania otrzymano istotny statystycznie wynik na niekorzyść grupy sitagliptyny. W przypadku długoterminowych badań i kontynuacji badań w 48-54 tygodniu wykazano większy spadek masy ciała w grupie sitagliptyny, jednak wynik nie uzyskał istotności statystycznej. W 104 tygodniu wynik był istotny statystycznie i wykazał mniejszy spadek masy ciała w grupie sitagliptyny w odniesieniu do grupy placebo. Różnica pod względem zmiany HOMA-IR nie była istotna statystycznie. Obie opcje terapeutyczne cechował porównywalny profil bezpieczeństwa w zakresie wszystkich punktów końcowych.

W przypadku porównania: sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą obserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie takich punktów końcowych, jak zmiana HbA1c, zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo, zmiana HOMA- β , czy zmiana HOMA-IR. Istotną statystycznie korzyść leczenia sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą odnotowano w przypadku zmiany masy ciała i BMI, natomiast pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą były skuteczniejsze pod względem

odsetka pacjentów uzyskujących $HbA1c < 7\%$. Analiza bezpieczeństwa obu terapii wykazała istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny z metforminą w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i hipoglikemii. Pod względem pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

W kontekście otrzymanych wyników sitagliptyna stosowana w skojarzeniu z metforminą w terapii dwulekowej stosowanej w przypadku cukrzycy typu 2 może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną o profilu bezpieczeństwa porównywalnym do placebo w skojarzeniu z metforminą w populacji pacjentów, u których nie można dołączyć pochodnych sulfonylomocznika do metforminy w monoterapii. Sitagliptyna prezentuje porównywalną, a w odniesieniu do zmiany masy ciała – lepszą skuteczność w porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i hipoglikemii.

W przypadku terapii dwulekowej rozwiązaniem poprawiającym współpracę pacjenta z lekarzem i stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) jest zastosowanie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą w formie pojedynczej tabletki preparatu Ristfor®.

W terapii trójlekowej dla porównania skuteczności sitagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i metforminą oraz placebo w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i metforminą odnotowano istotnie statystycznie większą skuteczność schematu leczenia z zastosowaniem sitagliptyny w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zmiana poziomu $HbA1c$, zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo, zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku, odsetek pacjentów osiągających poziom $HbA1c < 7\%$, masa ciała). Pod względem bezpieczeństwa leczenia, zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem), przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem oraz hipoglikemia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Odsetek pacjentów osiągających poziom $HbA1c < 7\%$ był istotnie wyższy w grupie sitagliptyny. Pod względem bezpieczeństwa leczenia, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, poważnych zdarzeń niepożądanych

i przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Hipoglikemia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie sitagliptyny stosowanej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą.

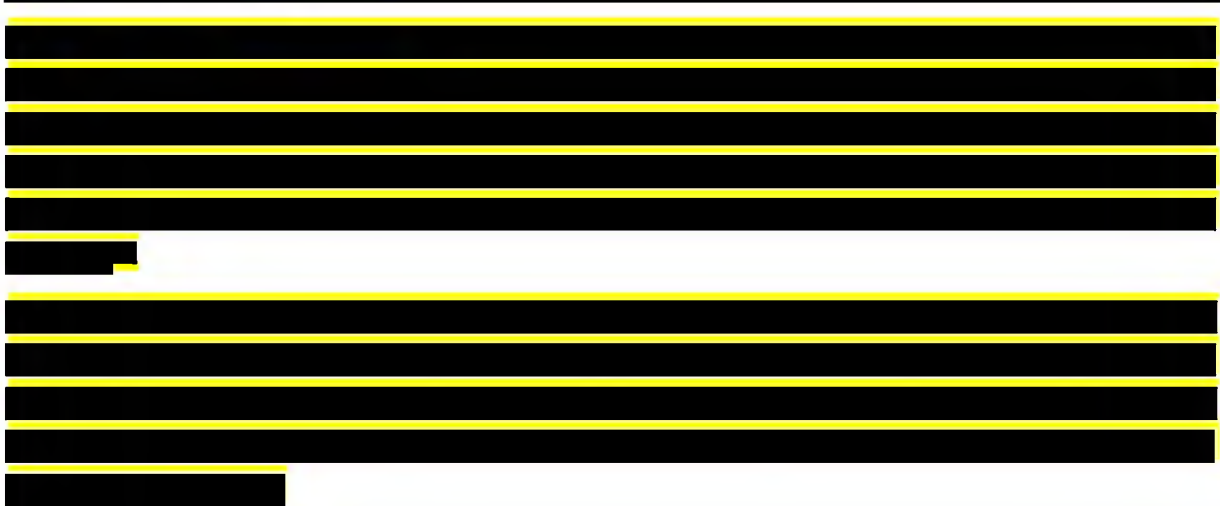
W terapii trójlekowej w kontekście otrzymanych wyników sitagliptyna stosowana w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika stanowi nieco skuteczniejszą opcję terapeutyczną

[Redacted text block]

W przypadku terapii trójlekowej zastosowanie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą w formie pojedynczej tabletki preparatu Ristfor® również może poprawić współpracę pacjenta z lekarzem i stosowanie się do zaleceń terapeutycznych.

Wyniki badań wskazują na częste występowanie scenariusza, w którym pomimo leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika nie uzyskuje się prawidłowej kontroli glikemii.²⁰

[Redacted text block]



[Redacted text]

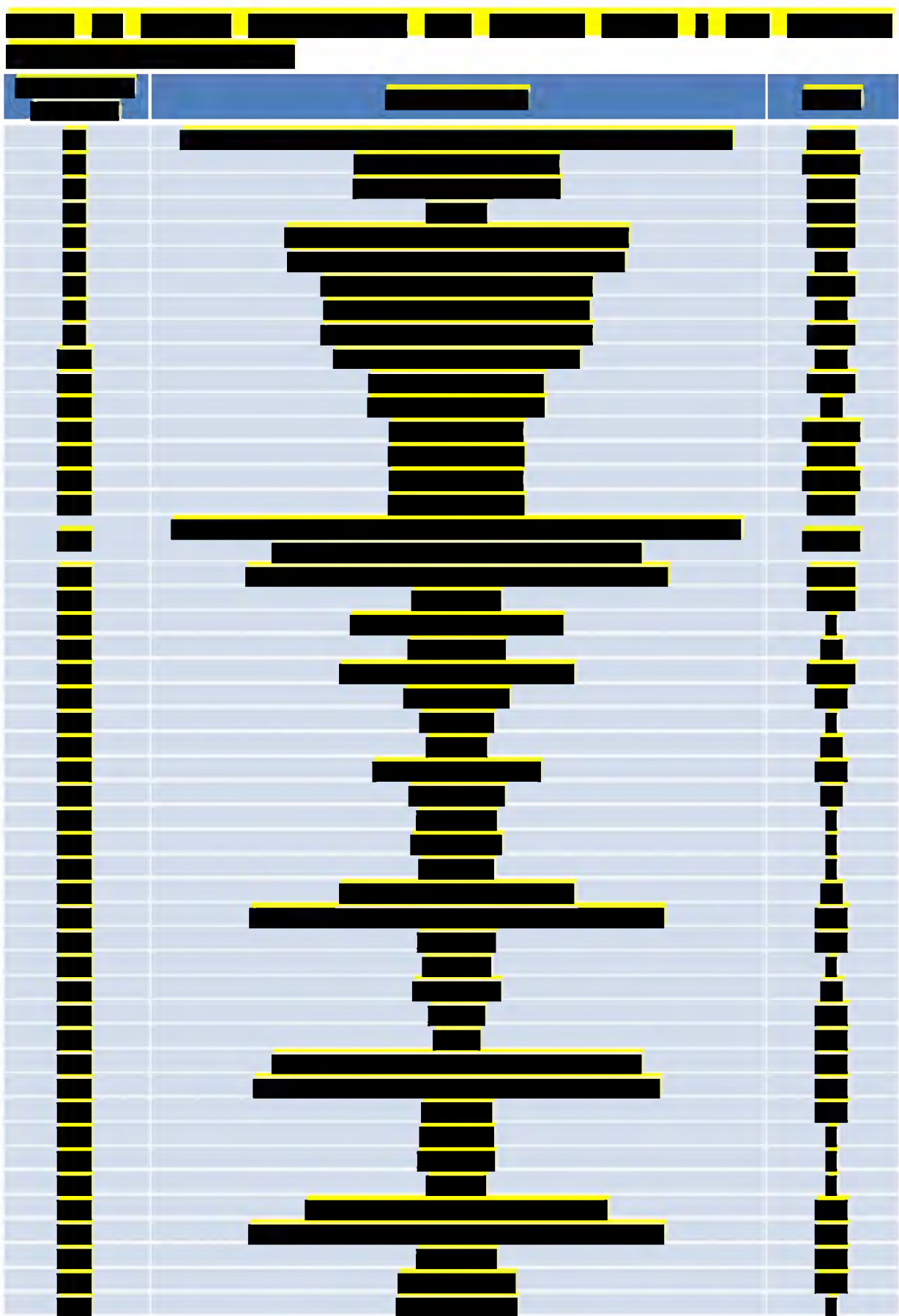
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

The forest plot displays the following components:

- Individual Study Results:** Represented by horizontal bars (point estimates and confidence intervals) for each study, arranged vertically.
- Overall Effect Size:** Indicated by a vertical line.
- Study Order:** The studies are ordered by their point estimates, from left to right.
- Visual Elements:** The plot features a light blue grid background, yellow horizontal lines separating the study results, and a central vertical line.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą

Aaboe 2010

Aaboe K, Knop FK, Vilsbøll T, Deacon CF, Holst JJ, Madsbad S, Krarup T. Twelve weeks treatment with the DPP-4 inhibitor, sitagliptin, prevents degradation of peptide YY and improves glucose and non-glucose induced insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Apr;12(4):323-33.

Charbonnel 2006

Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care.* 2006 Dec;29(12):2638-43.

Derosa 2013

Derosa G, Carbone A, D'Angelo A, Querci F, Fogari E, Cicero AF, Maffioli P. Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin. *Intern Med.* 2013;52(19):2179-87.

Goldstein 2007

Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Aug;30(8):1979-87.

Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Golm G, Kaufman KD, Goldstein BJ, Amatruda JM. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010 May;12(5):442-51.

Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Luo E, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ, Amatruda JM. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Curr Med Res Opin.* 2009 Mar;25(3):569-83.

Lavalle-González 2013

Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. *Diabetologia*. 2013 Dec;56(12):2582-92. doi: 10.1007/s00125-013-3039-1.

Raz 2008

Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2008 Feb;24(2):537-50.

Rosenstock 2012

Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, Capuano G, Canovatchel W; Canagliflozin DIA 2001 Study Group. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1232-8.

Rosenstock 2013

Rosenstock J, Seman L.J, Jelaska A, Hantel S, Pinnett S, Hach T, Woerle H.J. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia *Diabetes, Obesity and Metabolism* (2013) 15:12 (1154-1160).

Scott 2008

Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS; Sitagliptin Study 801 Group. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Sep;10(10):959-69.

Yang 2012

Yang W, Guan Y, Shentu Y, Li Z, Johnson-Levonas AO, Engel SS, Kaufman KD, Goldstein BJ, Alba M. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2012 Sep;4(3):227-37.

Sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodna sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą

Arechavaleta 2011

Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, Kaufman KD, Williams-Herman D, Goldstein BJ. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Feb;13(2):160-8.

Nauck 2007

Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Mar;9(2):194-205.

Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM; Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract.* 2010 Apr;64(5):562-76.

Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, Sisk CM, Golm GT, Wang H, Kaufman KD, Goldstein BJ. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Jul;93(1):e15-7.

Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D, Kaufman KD, Goldstein BJ. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. *Curr Med Res Opin.* 2012 Aug;28(8):1281-7.

Koren 2012

Koren S, Shemesh-Bar L, Tirosh A, Peleg RK, Berman S, Hamad RA, Vinker S, Golik A, Efrati S. The effect of sitagliptin versus glibenclamide on arterial stiffness, blood pressure, lipids, and inflammation in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Jul;14(7):561-7.

[REDACTED]

[Redacted text block]

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Badania dla sitagliptyny		
Srivastava 2012	Srivastava S, Saxena GN, Keshwani P, Gupta R. Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone. <i>J Assoc Physicians India</i> . 2012 Mar;60:27-30.	Dawka sitagliptyny niezgodna z ChPL
Tremblay 2011	Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2011 Apr;13(4):366-73.	Nieodpowiedni czas obserwacji (6 tyg.); monoterapia
Stafford 2011	Stafford S, Elahi D, Meneilly GS. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus. <i>J Am Geriatr Soc</i> . 2011 Jun;59(6):1148-9.	Punkt końcowy oceniany 180 min. po podaniu leku; monoterapia
Reasner 2011	Reasner C, Olansky L, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, Johnson-Levonas AO, Kaufman KD, Goldstein BJ. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2011 Jul;13(7):644-52.	Dawka sitagliptyny niezgodna z ChPL; porównanie niezgodne z kryteriami włączenia
Kim 2013	Kim HS, Shin JA, Lee SH, Kim ES, Cho JH, Son HY, Yoon KH. A comparative study of the effects of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor and sulfonylurea on glucose variability in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin. <i>Diabetes Technol Ther</i> . 2013 Oct;15(10):810-6.	Zbyt krótki czas obserwacji – 4 tygodnie
Solis-Herrera 2013	Solis-Herrera C, Triplitt C, De Jesus Garduno-Garcia J, Adams J, Defronzo R.A, Cersosimo E. Mechanisms of glucose lowering of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when used alone or with metformin in type 2 diabetes: A double-tracer study <i>Diabetes Care</i> (2013) 36:9 (2756-2762).	Zbyt krótki czas obserwacji – 6 tygodni
Vardarli 2014	Vardarli I, Arndt E, Deacon C.F, Holst J.J, Nauck M.A. Effects of sitagliptin and metformin treatment on incretin hormone and insulin secretory responses to oral and isoglycemic intravenous glucose. <i>Diabetes</i> (2014) 63:2 (663-674).	Niewłaściwy komparator
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina		
Aaboe 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 2. zdiagnozowana wg kryteriów WHO. • Monoterapia metforminą od co najmniej 3 miesięcy. • HbA1c pomiędzy 7 a 10%. 	<p>Brak danych, ale z następującą charakterystyką włączonych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niestosowanie innych niż metformina leków, wpływających na poziom glukozy, • brak operacji układu pokarmowego w wywiadzie, • negatywne wyniki testów w kierunku ICA, GAD-65, • poziomu ASPAT, ALAT <2 x wartości prawidłowych, • prawidłowy poziom kreatyniny ($\leq 130 \mu\text{M}$), • brak albuminurii, • brak ciężkiej choroby sercowo-naczyniowej (III, IV klasa NYHA).
Charbonnel 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 18. do 78. rż. • Cukrzyca typu 2. • Nieodpowiednia kontrola glikemii, zdefiniowana jako poziom HbA1c pomiędzy 7 a 10% w trakcie monoterapii metforminą w stałej dawce $\geq 1500 \text{ mg/dobę}$ przed włączeniem do badania albo w okresie pomiędzy włączeniem do badania a jego rozpoczęciem. • Pacjenci przyjmujący inne leki przeciwcukrzycowe bądź nieleczeni farmakologicznie, jeśli poziom A1C był zgodny z kryteriami włączenia do badania oraz jeśli inne niż metformina leki zostały odstawione na czas badania. • Pacjenci mogli stosować leki obniżające poziom lipidów, leki na nadciśnienie, zastępczą terapię hormonalną, tyreostatyki, leki antykoncepcyjne w stałej dawce w trakcie badania. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 1 w wywiadzie. • Leczenie insuliną w czasie 8 tyg. przed włączeniem do badania • Upośledzona funkcja nerek będąca przeciwwskazaniem do stosowania metforminy. • FPG lub glukoza na czczo mierzona przy pomocy glukometru tuż przed bądź w trakcie randomizacji $> 14.4 \text{ mmol/l}$ (260 mg/dL).
Derosa 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 18 lat. • Cukrzyca typu 2. zdiagnozowana wg kryteriów ESC (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne) i EASD. • Poziom HbA1c $> 7.5\%$. • $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ i $< 31 \text{ kg/m}^2$, (nadwaga lub lekka otyłość). 	<ul style="list-style-type: none"> • Kwasica ketonowa. • Niestabilna lub szybko postępująca retinopatia cukrzycowa. • Nefropatia, neuropatia. • Zaburzenia czynności wątroby (zdefiniowane jako stężenie aminotransferaz w osoczu i/lub poziom gamma-glutamylotransferazy powyżej górnej granicy normy). • Ciężka niedokrwistość. • Ciężka choroba sercowo-naczyniowa (I-IV klasa NYHA). • Zaburzenia mózgowo-naczyniowe występujące w trakcie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania. • Ciąża, okres karmienia oraz niestosowanie antykoncepcji.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Goldstein 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 2. • Wiek 18-78 lat. • Przyjmujący oraz nieprzyjmujący leków przeciwcukrzycowych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 1. • Niestabilna choroba wieńcowa. • Istotne zaburzenia pracy nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min). • Podwyższony (≥ 2 x górne wartości prawidłowe) poziom ALAT, ASPAT
Lavalle-González 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 18. do 80. rż. • Cukrzyca typu 2. • Nieodpowiednia kontrola glikemii, zdefiniowana jako poziom HbA1c zawierający się w przedziale (7 - 10,5)% w trakcie monoterapii metforminą w stałej dawce ≥ 2000 mg/dobę (lub ≥ 1500 mg/dobę, jeśli większa dawka nietolerowana) przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania. • FPG < 15mmol/l w 2.tygodniu fazy wstępnej polegającej na przyjmowaniu placebo. • FFG $\geq 6,1$mmol/l i < 15mmol/l 1. dnia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Powtarzający się w fazie wstępnej badania poziom FPG oraz samodzielnie monitorowana wartość glikemii SMBG >15mmol/l. • Cukrzyca typu 1. • Choroby układu krążenia (w tym zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, procedura rewaskularyzacji, zaburzenia mózgowo-naczyniowe) w trakcie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania. • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. • Leczenie agonistami receptorów aktywowanych proliferatorami peroksygenów gamma, insuliną, innymi inhibitorami SGLT2 (za wyjątkiem metforminy stosowanej w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika) w trakcie 12 tygodni poprzedzających włączenie do badania. • Estymowana filtracja kłębuszkowa eGFR <55ml/min x (1,73 m²)⁻¹ (lub <60 ml/min x (1,73 m²)⁻¹ jeśli na podstawie miejscowych kwalifikatorów). • Poziom kreatyniny ≥ 124 μM (mężczyźni), ≥ 115 μM(kobiety).
Raz 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 18 do 78 r.ż. • Cukrzyca typu 2. • Monoterapia metforminą albo innym lekiem przeciwcukrzycowym, bądź terapia skojarzona: metformina + inny lek przeciwcukrzycowy, jeśli poziom HbA1c odpowiadał temu określone w kryteriach włączenia (tzn. 8.0-11.0%). • W trakcie badania pacjenci mogli kontynuować tylko leczenie metforminą. • Pacjenci mogli przyjmować również leki obniżające poziom lipidów, leki na nadciśnienie, leki hormonalne na tarczycę bądź antykoncepcyjne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinoterapia w czasie 8 tyg. przed włączeniem do badania. • Terapia lekiem z grupy PPARy bądź lekiem inkretynowym w czasie 12 tyg. przed włączeniem do badania. • Cukrzyca typu 1. • BMI <20 bądź >43 kg/m² • FPG utrzymujący się na poziomie <7.2 lub >15.6 mmol/L, w okresie pomiędzy włączeniem do badania a jego rozpoczęciem. • Ciąża, okres karmienia.
Rosenstock 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 18. do 65. r.ż. • Cukrzyca typu 2, zdiagnozowana od co najmniej 3 miesięcy. • HbA1c $\geq 7\%$ i $\leq 10,5\%$. • Monoterapia metforminą, przyjmowaną od co najmniej 3 miesięcy w stałej dawce ≥ 1500 mg/dobę. • Stabilna masa ciała i BMI 25-45 kg/m² (od 24 w przypadku Azjatów). 	Brak danych

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rosenstock 2013	<ul style="list-style-type: none"> Poziom kreatyniny w osoczu <1.5 mg/dL w przypadku mężczyzn i <1.4 mg/dL w przypadku kobiet. Wiek od 18. do 80. r.ż. Cukrzyca typu 2. BMI ≤ 40kg/m² Monoterapia metforminą bądź terapia skojarzona: metformina + inny lek przeciwcukrzycowy; (niezmieniana forma terapii przez co najmniej 10 tygodni poprzedzających włączenie do badania; w skład każdej z terapii wchodzi metformina w dawce ≥ 1500 mg/dobę, bądź też większa dawka tolerowana). HbA1c ≥6,5% i ≤9,0% w terapii skojarzonej metformina + inny lek, terapia ta przerywana ze względu na konieczność rozpoczęcia okresu wyplukiwania; HbA1c ≥7% i ≤10% w monoterapii metforminą, lub u pacjentów przyjmujących placebo w fazie wstępnej. 	<ul style="list-style-type: none"> Zawał serca, udar lub przemijający atak niedokrwienny przeżyty w przeciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania Upośledzenie czynności wątroby lub nerek Choroby ośrodkowego układu nerwowego Przewlekłe lub istotne klinicznie ostre infekcje. Istotna klinicznie alergja, nadwrażliwość. Przyjmowanie pochodnych tiazolidynodionu, analogów GLP-1 lub insuliny w ciągu 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania.
Scott 2008	<ul style="list-style-type: none"> Wiek od 18. do 75. r.ż. Cukrzyca typu 2. Monoterapia metforminą w stałej od co najmniej 10 tyg. przed kwalifikacją do badania dawce ≥1500 mg/dobę. Nieodpowiednia kontrola glikemii, zdefiniowana jako poziom HbA1c ≥7 oraz ≤11%. 	<ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca typu 1. Insulinoterapia w czasie 8 tyg. przed kwalifikacją do badania. Przeciwwskazania do stosowania leków z grupy TZD albo metforminy. Upośledzona funkcja nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min). Poziom ALT bądź AST ≥2 razy poziomowi prawidłowego. FPG >270 mg/dL przed randomizacją.
Yang 2012	<ul style="list-style-type: none"> Wiek od 18. do 78. r.ż. Cukrzyca typu 2. Nieodpowiednia kontrola glikemii, zdefiniowana jako HbA1c ≥7.5% i ≤11.0% podczas monoterapii metforminą w stałej dawce 1000 albo 1700 mg/dobę, zarówno w czasie zakwalifikowania do badania, jak i w okresie poprzedzającym rozpoczęcie badania, podczas którego ustalano i stabilizowano dawkę metforminy Nieodpowiednia kontrola glikemii, zdefiniowana jako HbA1c ≥7.0% i ≤9% podczas terapii skojarzonej metformina + inny lek przeciwcukrzycowy (z wyjątkiem leków z grupy PPARγ). 	<ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca typu 1. Kwasica ketonowa zw. z cukrzycą w wywiadzie. Czynna choroba wątroby bądź woreczka żółciowego. Zastoinowa niewydolność serca bądź niestabilna choroba wieńcowa. Podwyższony o ponad 2 razy poziom enzymów wątrobowych w porównaniu z poziomem prawidłowym. Ciąża, okres karmienia. Jakiegolwiek przeciwwskazania do stosowania metforminy. Stosowanie innych poza metforminą i sitagliptyną leków przeciwcukrzycowych w trakcie badania.
Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina		
Arechavaleta 2011	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat. Cukrzyca typu 2. Nieodpowiednia kontrola glikemii (HbA1c ≥ 6,5 i ≤9,0%). 	<ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca typu 1 w wywiadzie. Stosowanie jakichkolwiek leków przeciwcukrzycowych poza metforminą w ciągu 12 tygodni przed włączeniem do badania.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilna dawka metforminy (≥ 1500 mg/dzień) oraz dieta i ćwiczenia na 12 tygodni przed włączeniem do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dysfunkcja nerek uniemożliwiająca zastosowanie metforminy. • Pomiar glukozy na czczo z palca $<6,1$ lub $> 13,3$ mmol/l.
Nauck 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18-78 lat. • Cukrzyca typu 2. • Niestosowanie obecnie leków przeciwcukrzycowych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 1. • Insulinoterapia w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania. • Upośledzenie pracy nerek uniemożliwiająca zastosowanie metforminy. • FPG $> 15,0$ mmol/l.
Koren 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18-75 lat. • Cukrzyca typu 2. • Nieadekwatna kontrola glikemii (HbA1c $>7\%$) podczas terapii metforminą. 	<ul style="list-style-type: none"> • Klirens kreatyniny < 30 ml/min. • Leczenie inkretynami lub sulfonylomocznikiem w ciągu ostatnich 3 miesięcy. • Leczenie azotanami. • Niekontrolowany zawał serca. • Niekontrolowane nadciśnienie lub zmiana leków przeciw nadciśnieniu w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania. • Nowotwór. • Cięża.
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Makdissi 2012	Brak danych	Brak danych

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Sitagliptyna

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Masa ciała [kg (SD)]	Wyjściowy HbA _{1c} (%) [średnia (SD)]
Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina – terapia dwulekowa						
Rosenstock 2012	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET	51,7 (8,1)	K: 27 (42)/M: 38 (58)	31,6 (5,0)	87,2 (18,0)	-
	placebo + MET	53,3 (7,8)	K: 34 (52)/M: 31 (48)	30,6 (4,6)	85,9 (19,5)	-
Charbonnel 2006	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET	54,4 (10,4)	K: 205 (44,2)/M: 259 (55,8)	30,9 (5,3)	86,7 (17,8)	8,0 (0,8)
	placebo + MET	54,7 (9,7)	K: 96 (40,5)/M: 141 (59,5)	31,5 (4,9)	89,6 (17,5)	8,0 (0,8)
Raz 2008	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET	53,6 (9,5)	K: 47 (49,0)/M: 49 (51,0)	30,1 (4,4)	81,5 (16,8)	8,04 (0,82)
	placebo + MET	56,1 (9,5)	K: 55 (58,5)/M: 39 (41,5)	30,4 (5,3)	81,2 (19,4)	8,05 (0,90)
Scott 2008	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET	55,2 (9,8)	K: 42 (45)/M: 52 (55)	30,3 (4,7)	83,1 (17,1)	9,3 (0,9)
	placebo + MET	55,3 (9,3)	K: 38 (41)/M: 54 (59)	30,0 (4,5)	84,6 (16,5)	9,1 (0,8)
Aaboe 2010	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET	59,5 (zakres: 39–64)	-	33,2 (zakres: 29,3–39,4)	-	-
	placebo + MET	60 (zakres: 31–72)	-	30,7 (zakres: 25,7–40,5)	-	-
Yang 2012	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET	54,1 (9,0)	K: 105 (53)/M: 92 (47)	25,3 (3,1)	67,9 (10,7)	8,5 (0,9)
	placebo + MET	55,1 (9,8)	K: 90 (45)/M: 108 (55)	25,3 (3,6)	68,9 (13,3)	8,5 (0,9)
Lavalley-González 2013	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET	55,5 (9,6)	K: 194 (53)/M: 172 (47)	32,0 (6,1)	87,7 (21,6)	7,9 (0,9)
	placebo + MET	55,3 (9,8)	K: 89 (48,6)/M: 94 (51,4)	31,1 (6,1)	86,6 (22,4)	8,0 (0,9)

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Masa ciała [kg (SD)]	Wyjściowy HbA _{1c} (%) [średnia (SD)]
Derosa 2013	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET	55,9 (8,8)	K: 42 (46)/M: 49 (54)	28,1 (1,2)	78,4 (6,6)	8,1 (0,8)
	placebo + MET	54,8 (7,9)	K: 44 (50,5)/M: 43 (49,5)	28,9 (2,0)	78,6 (6,7)	8,0 (0,7)
Rosenstock 2013	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET	58 (10,1)	K: 33 (46,5)/M: 38 (53,5)	31,0 (4,5)	88,0 (15,0)	8,1 (0,9)
	placebo + MET	60 (8,5)	K: 38 (53,5)/M: 33 (46,5)	31,3 (4,5)	87,7 (15,7)	8,0 (0,7)
Goldstein 2007	sitagliptyna 50 mg + MET 500 mg 2 x dz.	54,1 (10,0)	K: 85 (44,7)/M: 105 (55,3)	32,1 (6,7)	-	8,8 (1,0)
	MET 500 mg 2 x dz.	53,4 (10,2)	K: 93 (51,1)/M: 89 (48,9)	32,1 (6,8)	-	8,9 (1,0)
	sitagliptyna 50 mg + MET 1000 mg 2 x dz.	53,3 (9,6)	K: 105 (57,7)/M: 77 (42,3)	32,4 (6,6)	-	8,7 (0,9)
	MET 1000 mg 2 x dz.	53,2 (9,6)	K: 100 (54,9)/M: 82 (45,1)	32,2 (7,1)	-	8,7 (0,9)
Williams-Herman 2009 (faza przedłużona badania Goldstein 2007)	sitagliptyna 50 mg + MET 500 mg 2 x dz.	53,7 (10,0)	K: 70 (47)/M: 78 (53)	32,0 (7,0)	-	8,8 (1,0)
	MET 500 mg 2 x dz.	53,7 (9,9)	K: 64 (52)/M: 58 (48)	32,0 (7,0)	-	8,7 (1,0)
	sitagliptyna 50 mg + MET 1000 mg 2 x dz.	53,6 (9,4)	K: 92 (59)/M: 65 (41)	32,0 (6,0)	-	8,7 (0,9)
	MET 1000 mg 2 x dz.	54,2 (9,5)	K: 75 (55)/M: 62 (45)	32,0 (7,0)	-	8,5 (0,8)
Williams-Herman 2010 (faza przedłużona badania Goldstein 2007)	sitagliptyna 50 mg + MET 500 mg 2 x dz.	54,5 (9,5)	K: 50 (50)/M: 50 (50)	31,6 (7,3)	-	8,7 (0,9)
	MET 500 mg 2 x dz.	55,9 (8,9)	K: 35 (54)/M: 30 (46)	32,2 (6,9)	-	8,6 (0,9)
	sitagliptyna 50 mg + MET 1000 mg 2 x dz.	53,9 (8,6)	K: 67 (63)/M: 40 (37)	31,4 (6,0)	-	8,6 (1,0)
	MET 1000 mg 2 x dz.	54,3 (9,9)	K: 49 (56)/M: 39 (44)	31,9 (7,1)	-	8,5 (0,8)
Sitagliptyna + metformina vs pochodna sulfonilomocznika + metformina – terapia dwulekowa						

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Masa ciała [kg (SD)]	Wyjściowy HbA _{1c} (%) [średnia (SD)]
Arechavaleta 2011	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET	56,3 (9,7)	K: 232 (45,0)/M: 284 (55,0)	29,7 (4,5)	80,6 (15,2)	7,5 (0,7)
	glimepiryd w dawce od 1 mg do 6 mg/dzień + MET	56,2 (10,1)	K: 240 (46,2)/M: 279 (53,8)	30,2 (4,4)	82,0 (16,7)	7,5 (0,8)
Nauck 2007	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET	56,8 (9,3)	K: 252 (42,9)/M: 336 (57,1)	31,2 (5,0)	89,5 (17,4)	7,7 (0,9)
	glipizyd w dawce 5 mg/dzień do 20 mg/dzień + MET	56,6 (9,8)	K: 226 (38,7)/M: 358 (61,3)	31,3 (5,2)	89,7 (17,5)	7,6 (0,9)
Koren 2012	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET	59 (10,0)	K: 15 (37,5)/M: 25 (62,5)	31 (5)	-	8,3 (1,1)
	glibenklamid 5 mg + MET					
Hermansen 2007	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET + glimepiryd	56,6 (8,8)	K: 55 (47)/M: 61 (53)	31,3 (5,9)	87,2 (19,7)	8,27 (0,73)
	placebo + MET + glimepiryd	57,7 (8,9)	K: 54 (48)/M: 59 (52)	30,7 (6,2)	86,7 (21,1)	8,26 (0,68)
Makdissi 2012	sitagliptyna 100 mg/dzień + MET + SU	54 (13,9)	K: 6 (50)/M: 6 (50)	35,0 (5,2)	-	7,6 (1,4)
	placebo + MET + SU	53 (9,5)	K: 4 (40)/M: 6 (60)	35,4 (4,1)	-	7,9 (1,0)

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	Rosenstock 2012		Raz 2008		Derosa 2013		Lavalle-González 2013		Rosenstock 2013	
	sitagliptyna 100 mg + MET	placebo + MET	sitagliptyna 100 mg + MET	placebo + MET	sitagliptyna 100 mg + MET	placebo + MET	sitagliptyna 100 mg + MET	placebo + MET	sitagliptyna 100 mg + MET	placebo + MET
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	65	65	96	94	91	87	366	183	71	71
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	65	65	96	94	86	83	366	183	71	71
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	5 (7,7)	10 (15,4)	17 (17,7)	14 (14,8)	5 (5,5)	4 (4,6)	47 (12,8)	28 (15,3)	1 (1,4)	5 (7,0)
Przyczyna nieukończenia [n (%)]										
Brak efektu terapeutycznego	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,5)	-	3 (4,2)
Pacjenci straceni z obserwacji	1 (1,5)	5 (7,7)	3 (3,1)	3 (3,2)	1 (1,1)	1 (1,1)	3 (0,8)	3 (1,6)	-	-
Działania niepożądane	-	2 (3,1)	2 (2,1)	2 (2,1)	4 (4,4)	3 (3,4)	8 (2,2)	7 (3,8)	-	-
Pacjenci, którzy wycofali zgodę	2 (3,1)	1 (1,5)	6 (6,2)	5 (5,3)	-	-	6 (1,7)	5 (2,7)	-	2 (2,8)
Decyzja lekarza/złamanie protokołu	2 (3,1)	-	-	-	-	-	1 (0,3)	-	1 (1,4)	-
Zgon	-	-	-	1 (1,1)	-	-	-	-	-	-
Inne	-	2 (3,1)	6 (6,2)	3 (3,2)	-	-	29 (7,6)	12 (6,6)	-	-

	Charbonnel 2006		Scott 2008		Aaboe 2010		Yang 2012		Goldstein 2007	
	sitagliptyna 100 mg + MET	placebo + MET	sitagliptyna 100 mg + MET	placebo + MET	sitagliptyna 100 mg + MET	placebo + MET	sitagliptyna 100 mg + MET	placebo + MET	sitagliptyna 50 mg + MET 500 mg 2 x dz.	MET 500 2 x dz.
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	464	237	94	92	12	12	197	198	190	182
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	464	237	94	92	12	12	197	198	190	182
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	48 (10,4)	45 (19,0)	9 (10,0)	9 (9,0)	-	-	23 (11,6)	16 (8,0)	26 (13,7)	29 (15,9)
Przyczyna nieukończenia [n (%)]										
Brak efektu terapeutycznego	7 (1,5)	13 (5,5)	-	-	-	-	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (1,0)	5 (2,7)
Pacjenci straceni z obserwacji	4 (0,9)	5 (2,1)	0 (0,0)	2 (2,1)	-	-	4 (2,0)	2 (1,0)	3 (1,6)	2 (1,1)
Działania niepożądane	17 (3,7)	9 (3,8)	3 (3,2)	1 (1,1)	-	-	9 (4,6)	5 (2,5)	4 (2,1)	4 (2,2)
Pacjenci, którzy wycofali zgodę	10 (2,2)	10 (4,2)	4 (4,2)	1 (1,1)	-	-	0 (0,0)	5 (2,5)	9 (4,7)	11 (6,0)
Decyzja lekarza/złamanie protokołu	2 (0,4)	1 (0,4)	1 (1,1)	0 (0,0)	-	-	3 (1,5)	2 (2,0)	8 (4,2)	6 (3,2)
Zgon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inne	8 (1,7)	7 (2,9)	1 (1,1)	4 (4,2)	-	-	6 (3,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

	Goldstein 2007		Williams-Herman 2009 (przedłużenie Goldstein 2007)				Williams-Herman 2010 (przedłużenie Goldstein 2007)			
	sitagliptyna 50 mg + MET 1000 mg 2 x dz.	MET 1000 2 x dz.	sitagliptyna 50 mg + MET 500 mg 2 x dz.	MET 500 2 x dz.	sitagliptyna 50 mg + MET 1000 mg 2 x dz.	MET 1000 2 x dz.	sitagliptyna 50 mg + MET 500 mg 2 x dz.	MET 500 2 x dz.	sitagliptyna 50 mg + MET 1000 mg 2 x dz.	MET 1000 2 x dz.
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	182	182	190	182	182	182	190	182	182	182
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	182	182	190/160*	182/147*	182/161*	182/153*	190/134*	182/107*	182/122*	182/121*
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	18 (9,9)	26 (14,3)	12**	21**	20**	17**	36**	27**	21**	26**
Przyczyna nieukończenia [n (%)]										
Brak efektu terapeutycznego	2 (1,0)	3 (1,6)	4***	14***	3***	7***	20***	29***	11***	20***
Pacjenci straceni z obserwacji	8 (4,2)	4 (2,2)	5***	4***	10***	7***	9***	4***	13***	8***
Działania niepożądane	1 (0,5)	5 (2,7)	6***	9***	5***	11***	6***	12***	6***	13***
Pacjenci, którzy wycofali zgodę	3 (1,6)	12 (6,6)	15***	16***	10***	16***	23***	21***	13***	18***
Decyzja lekarza/złamanie protokołu	6 (3,2)	2 (1,0)	10***	9***	5***	4***	14***	12***	21***	8***
Zgon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inne	1 (0,5)	0 (0,0)	2***	4***	8***	1***	6***	5***	11***	5***

* pacjenci, którzy weszli do fazy przedłużonej; ** przerwanie fazy kontynuacji; *** łącznie dla fazy właściwej badania oraz fazy przedłużonej.

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza efektywności klinicznej

	Arechavaleta 2011		Koren 2012		Nauck 2007		Makdissi 2012		Hermansen 2007		[redacted]	
	sitagliptyna 100 mg + MET	glimepiryd od 1-6 mg/dzień + MET	sitagliptyna 100 mg + MET	glibenklamid + MET	sitagliptyna 100 mg + MET	glipizyd 5-20 mg + MET	sitagliptyna 100 mg + MET + SU	placebo + MET + SU	sitagliptyna 100 mg + glimepiryd + MET	placebo + glimepiryd + MET	[redacted]	[redacted]
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	516	519	20	20	588	584	12	10	116	113	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	516	519			588	584	12	10	116	113	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	48 (9,3)	51 (9,8)	6 (15,0)		202 (34,3)	172 (29,4)	-	-	14 (12,1)	21 (18,6)	[redacted]	[redacted]
Przyczyna nieukończenia [n (%)]												
Brak efektu terapeutycznego	5 (1,0)	4 (0,8)			86 (14,6)	58 (9,9)	-	-	-	-	[redacted]	[redacted]
Pacjenci straceni z obserwacji	9 (1,7)	9 (1,7)	3 (7,5)		19 (3,2)	10 (1,7)	-	-	-	-	[redacted]	[redacted]
Działania niepożądane	11 (2,1)	3 (0,6)	2 (5,0)		25 (4,2)	26 (4,4)	-	-	3 (2,6)	2 (1,8)	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, którzy wycofali zgodę	11 (2,1)	16 (3,1)			25 (4,2)	28 (4,8)	-	-	3 (2,6)	8 (7,1)	[redacted]	[redacted]
Decyzja lekarza/złamanie protokołu	5 (1,0)	7 (1,3)			10 (1,7)	10 (1,7)	-	-	1 (0,9)	5 (4,4)	[redacted]	[redacted]
Zgon	-	-			-	2 (0,3)	-	-	-	-	[redacted]	[redacted]
Inne	7 (1,3)	12 (2,3)	1 (2,5)		37 (6,3)	38 (6,5)	-	-	7 (6,0)	6 (5,3)	[redacted]	[redacted]

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Badanie	Punkty końcowe
Sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą	
Aaboe 2010	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana poziomu peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1); • zmiana poziomu HbA1c; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo i po posiłku; • poziom insuliny i C-peptydu; • zmiana stężenia glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP), peptydu glukagonopodobnego typu 2 (GLP-2) i peptydu YY (PYY); • zmiana stężenia glukagonu, somatostatyny i niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych (NEFA).
Charbonnel 2006	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana poziomu HbA1c w 24 tygodniu; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; • zmiana stężenia glukozy, insuliny i C-peptydu w osoczu 1 i 2 godziny po posiłku; • panel lipidowy; • pole pod krzywą stężenia glukozy w czasie (AUC); pole pod krzywą stężenia insuliny i C-peptydu w czasie; stosunek AUC insuliny do AUC glukozy; • masa ciała; • zdarzenia niepożądane.
Derosa 2013	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo i po posiłku; • elektrokardiogram; • zmiana BMI i masy ciała; • zmiana wskaźników HOMA-β, HOMA-IR; • stosunek proinsuliny do insuliny w osoczu na czczo (Pr/FPI);

Badanie	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • poziom insuliny i proinsuliny w osoczu na czczo (FPI, FPPr); • C-peptyd, glukagon, rezystyna, waspina, omentyna-1 i TNF-α.
Goldstein 2007	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana poziomu HbA1c w 24 tygodniu; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo, poziomu insuliny, proinsuliny i lipidów na czczo; • zmiana stosunku stężenia proinsuliny i insuliny; zmiana wskaźników HOMA-β, HOMA-IR i QUICKI; • stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku; pole pod krzywą stężenia glukozy w czasie (AUC); pole pod krzywą stężenia insuliny i C-peptydu w czasie; stosunek AUC insuliny do AUC glukozy; • masa ciała; • zdarzenia niepożądane.
Lavalle-González 2013	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana poziomu HbA1c po 26 tygodniach; • zmiana poziomu HbA1c po 52 tygodniach; • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c < 7%; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo i po posiłku; • skurczowe ciśnienie krwi; • procentowa zmiana masy ciała; • zmiana triglicerydów i cholesterolu HDL; • zdarzenia niepożądane.
Raz 2008	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana poziomu HbA1c po 18 tygodniach leczenia; • zmiana poziomu HbA1c po 30 tygodniach leczenia; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo oraz po posiłku; • zmiana stężenia insuliny, proinsuliny i C-peptydu w osoczu 1 i 2 godziny po posiłku; stosunek stężenia insuliny do stężenia proinsuliny; • pole pod krzywą stężenia glukozy w czasie (AUC); pole pod krzywą stężenia insuliny i C-peptydu w czasie; stosunek AUC insuliny do AUC glukozy; • zmiana wskaźników HOMA-β, HOMA-IR i QUICKI; • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c < 7%;

Badanie	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • masa ciała; • zdarzenia niepożądane.
Rosenstock 2012	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana poziomu HbA1c w 12 tygodniu; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; • stosunek poziomu glukozy w moczu do poziomu kreatyniny w ciągu nocy; • masa ciała; • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c < 7% lub < 6,5%; • zmiana poziomu lipidów na czczo; • zmiana wskaźnika HOMA2-%β; • zdarzenia niepożądane.
Rosenstock 2013	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; • masa ciała; • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c < 7% lub obniżenie o ≥ 0,5%; • hematokryt; poziom sodu, potasu, chlorku, magnezu, wapnia, fosforanów, dwuwęglanu i kwasu moczowego w osoczu; • mikroalbumina i α1-mikroglobulina w moczu; • lipidogram; • ciśnienie krwi; • zdarzenia niepożądane.
Scott 2008	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana poziomu HbA1c; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; zmiana stężenia insuliny, proinsuliny i lipidów na czczo; • zmiana wskaźników HOMA-β i HOMA-IR; • stężenie glukozy, insuliny i C-peptydu w osoczu 2 godziny po posiłku; • masa ciała; • zdarzenia niepożądane.

Badanie	Punkty końcowe
Yang 2012	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana poziomu HbA1c w 24 tygodniu; • zmiana poziomu HbA1c w zależności od dawki metforminy; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo oraz 2 godziny po posiłku; • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c < 7% lub < 6,5%; • zmiana stężenia insuliny na czczo; • zmiana poziomu lipidów w stosunku do wartości początkowych; • zmiana wskaźników HOMA-β, HOMA-IR i QUICKI; • masa ciała; • zdarzenia niepożądane.
Sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodna sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą	
Arechavaleta 2011	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana poziomu HbA1c w 30 tygodniu; • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c < 7% lub < 6,5%; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; • zmiana poziomu lipidów w stosunku do wartości początkowych; • masa ciała; • zdarzenia niepożądane.
Nauck 2007	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana poziomu HbA1c; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; • zmiana poziomu insuliny, proinsuliny i lipidów; • zmiana wskaźników HOMA-β, stosunku proinsuliny do insuliny, HOMA-IR i QUICKI; • masa ciała; • zdarzenia niepożądane.
Koren 2012	<ul style="list-style-type: none"> • sztywność tętnic, ciśnienie krwi, poziom lipidów, markery stresu oksydacyjnego i procesu zapalnego; • zmiana HbA1c i zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; • hipoglikemia;

Badanie	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • masa ciała.
Sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika	
Hermansen 2007	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana poziomu HbA1c w 24 tygodniu; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; • zmiana poziomu lipidów w stosunku do wartości początkowych; • zmiana wskaźników HOMA-β, stosunku proinsuliny do insuliny, HOMA-IR i QUICKI; • masa ciała; • zdarzenia niepożądane.
Makdissi 2012	<ul style="list-style-type: none"> • poziom HbA1c, poziom FPG i masa ciała po 12 tygodniach; • aktywność DPP-IV, stężenie DPP-IV i GLP-1; poziom lipidów; • ekspresja genów reakcji zapalnej; • poziom CRP i IL-6.
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań dla sitagliptyny

Badanie	Rosenstock 2012	Charbonnel 2006	Goldstein 2007	Raz 2008	Scott 2008	Aaboe 2010
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	Badanie wieloośrodkowe	Badanie międzynarodowe	Badanie międzynarodowe	Badanie międzynarodowe	Badanie międzynarodowe	1 ośrodek, Dania
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	451/451/451	701/701/701	1091/1056/1208	190/187/190	273/266/272	24/bd/bd
Czas obserwacji	12 tyg.	24 tyg.	24 tyg.	30 tyg.	18 tyg.	12 tyg.
Populacja	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą, z niewłaściwą kontrolą glikemii	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą, z niewłaściwą kontrolą glikemii	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni lub nieleczeni OAD	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą, z niewłaściwą kontrolą glikemii	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą, z niewłaściwą kontrolą glikemii	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą, z niewłaściwą kontrolą glikemii
Porównywane interwencje	- sitagliptyna 100 mg/dzień + MET - placebo + MET	- sitagliptyna 100 mg/dzień + MET - placebo + MET	- sitagliptyna 100 mg/1 x dziennie	- sitagliptyna 100 mg/dzień + MET - placebo + MET	- sitagliptyna 100 mg/dzień + MET - placebo + MET	- sitagliptyna 100 mg/dzień + MET - placebo + MET
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	- placebo	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Brak	Brak	Opisane	Brak	Brak	Tak (randomizacja 10 pacjentów w każdym z ramion leczenia)
Udział sponsora	Badanie finansowane przez Janssen Global Services	Badanie finansowane przez Merck Research Laboratories	Brak	Opisany. Badanie sponsorowane przez Merck, Whitehouse Station, New Jersey	Opisany. Badanie sponsorowane przez Merck, Whitehouse Station, New Jersey	Opisany. Badanie sponsorowane przez Merck & Co., Inc.
Analiza ITT	Skuteczność: ITT, bezpiecz.: mITT	Skuteczność oceniana w populacji APT; bezp.	Opisany. Badanie sponsorowane przez	Skuteczność oceniana w populacji FAS	Skuteczność oceniana w populacji APT;	Brak danych

Badanie	Rosenstock 2012	Charbonnel 2006	Goldstein 2007	Raz 2008	Scott 2008	Aaboe 2010
		oceniane w populacji APT, która otrzymała ≥ 1 dawkę podwójne zaslepionego leku	Merck, Whitehouse Station, New Jersey		bezpieczeństwo oceniane w populacji APaT	
Hipoteza	<i>Superiority</i> : wykazanie różnicy 0,55% w odniesieniu do zmiany HbA1c w 12 tyg. między kanagliflozyną a placebo (SD=1,0%)	Brak	Skuteczność oceniana w populacji w populacji APT, bezpieczeństwo wśród pacj., którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku	<i>Superiority</i> : dołączenie sitagliptyny do metforminy powoduje istotną zmniejszenie HbA1c w porównaniu z placebo w 1B tygodniu	Brak	Brak

Badanie	Yang 2012	Derosa 2013	Lavalle-Gonzalez 2013	Rosenstock 2013	Arechavaleta 2011
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo i aktywnie	Randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe		Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	Badanie wieloośrodkowe	Badanie wieloośrodkowe	Badanie wieloośrodkowe (169 ośrodków w 22 krajach)	Badanie wieloośrodkowe (104 ośrodki w 16 krajach)	Badanie wieloośrodkowe
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	395/385/395	178/169/-	1284/1284/1284	495/495/495	1035/880/1034
Czas obserwacji	24 tyg.	12 miesięcy	26 tyg./52 tyg. (faza przedłużona)	12 tyg.	30 tyg.
Populacja	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą, z niewłaściwą kontrolą glikemii	Pacjenci z cukrzycą typu 2, wcześniej nieleczeni, z niewłaściwą kontrolą glikemii	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą, z niewłaściwą kontrolą glikemii	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą, z niewłaściwą kontrolą glikemii
Porównywane interwencje	- sitagliptyna 100 mg/dzień + MET - placebo + MET	- sitagliptyna 100 mg/dzień + MET - placebo + MET	- sitagliptyna 100 mg/dzień + MET - placebo + MET - kanagliflozin 100 mg + MET - kanagliflozin 300 mg + MET	- sitagliptyna 100 mg/dzień + MET - placebo + MET - empagliflozin 1 mg - empagliflozin 5 mg - empagliflozin 10 mg	- sitagliptyna 100 mg/dzień + MET - glimepiryd w dawce od 1 mg do 6 mg/dzień + MET

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Yang 2012	Derosa 2013	Lavalle-Gonzalez 2013	Rosenstock 2013	Arechavaleta 2011
				- empagliflozin 25 mg - empagliflozin 50 mg	
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Brak	Tak (próba 85 pacjentów w każdej grupie wymagana aby z 90% mocą określić istotną różnicę między grupami pod względem AIR _{avg})	Tak (86 pacjentów w każdej grupie wymaganych aby z 90% mocą określić istotną różnicę między grupami pod względem kanagliflozину nad placebo)	Tak (planowano randomizować ≥64 pacjentów na grupę, aby z mocą 80% założyć efekt terapii 0,5% dla redukcji HbA1c po 12 tyg. leczenia empagliflozyną vs placebo i SD 1,0 [two sample t-test])	Brak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez Merck Sharp & Dohme Corp.	Brak danych	Opisany. Badanie sponsorowane przez Janssen Research & Development, LLC	Opisany. Badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim	Opisany. Badanie sponsorowane przez Merck Sharp & Dohme Corp.
Analiza ITT	Skuteczność oceniana w populacji FAS; bezpieczeństwo oceniane w populacji APaT	Tak	mITT (randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku)	Skuteczność: full analysis set (randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku i mieli wyjściowy pomiar HbA1c); bezpieczeństwo: randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku	Skuteczność: populacja PP; bezpieczeństwo: populacja APaT
Hipoteza	Brak	Brak	Superiority (kanagliflozin 300 mg vs placebo) i non-inferiority (kanagliflozin vs sitagliptyna)	Brak	Non-inferiority: porównywalna skuteczność sitagliptyny i glimepirydu w odniesieniu do zmiany HbA1c w 30 tyg.

Badanie	Nauck 2007	Koren 2012	Makdissi 2012		Hermansen 2007
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane	Randomizowane, otwarte, kontrolowane	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo		Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo

Badanie	Nauck 2007	Koren 2012	Makdissi 2012	Hermansen 2007
Typ badania	Równoległe	Skrzyżowane	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	Badanie międzynarodowe	Badanie jednoośrodkowe	1 ośrodek	Badanie międzynarodowe
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	1172/793/1135	40/40/40	22/bd/bd	441/425/441
Czas obserwacji	52 tyg.	28 tyg. (po 12 tyg. każda faza)	12 tyg.	24 tyg.
Populacja	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą lub innymi OAD, z niewłaściwą kontrolą glikemii	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą, z niewłaściwą kontrolą glikemii	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą i SU	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą w skojarzeniu z glimepirydem, z niewłaściwą kontrolą glikemii
Porównywane interwencje	- sitagliptyna 100 mg/dzień + MET - glipizyd w dawce 5 mg/dzień zwiększanej do 20 mg/dzień + MET	- sitagliptyna 100 mg/dzień + MET - glibenklamid 5 mg + MET	- sitagliptyna 100 mg/1 x dziennie + MET + SU - placebo + MET + SU	- sitagliptyna 100 mg/dzień + glimepiryd (4-8 mg/dzień) + metformina (1500-3000 mg/dzień) - placebo + glimepiryd (4-8 mg/dzień) + metformina (1500-3000 mg/dzień)
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane (ogólny opis)	Opisane (ogólny opis)	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Brak	Brak	Brak	Brak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez Merck, Whitehouse Station, New Jersey	Brak danych	Opisany. Badanie sponsorowane przez National Institutes of Health, American Diabetes Association, Merck, Amylin i Abbott Pharmaceuticals	Badanie finansowane przez Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA
Analiza ITT	Skuteczność: populacja PP; bezpieczeństwo: populacja APaT	Brak danych	Brak danych	Skuteczność: populacja APT, bezpieczeństwo: populacja APaT
Hipoteza	<i>Non-inferiority</i> : porównywalna skuteczność w odniesieniu do zmiany HbA1c w 52 tyg.	Brak	Brak	Brak

Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina - terapia dwulekowa							
Aaboe 2010	wysokie	nieznane	niskie	nieznane	wysokie	wysokie	wysokie
Charbonnel 2006	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Raz 2008	niskie	nieznane	niskie	nieznane	wysokie	niskie	wysokie
Rosenstock 2012	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie	nieznane
Scott 2008	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie	nieznane
Yang 2012	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Goldstein 2007	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	wysokie	niskie	wysokie
Derosa 2012	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Lavalle-Gonzalez 2013	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Rosenstock 2013	niskie	niskie	wysokie	nieznane	niskie	niskie	wysokie
Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina - terapia dwulekowa							
Arechavaleta 2011	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Nauck 2007	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	wysokie	niskie	wysokie
Koren 2012	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie
terapia trójlekowa							
Hermansen 2007	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Makdissi 2012	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	nieznane	niskie	nieznane

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość*
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznanne ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

* Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

Aneks 10. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tabela 88. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT01338870	Study of Safety and Efficacy of PF-04991532 in Subjects With Type 2 Diabetes	Sitagliptyna 100 mg + metformina	Placebo + metformina	Tak	Nie
NCT01076075	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin 100 mg in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control (MK-0431-229)	Sitagliptyna 100 mg + metformina + pochodna SU	Placebo + metformina + pochodna SU	Tak	Nie

Tabela 89. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, bez informacji nt statusu bądź przerwane, bez dostępnych wyników.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT00760344	Efficacy and Safety of SYR-472 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus	Sitagliptyna 100 mg ± metformina	Placebo ± metformina	Nie	Nie
NCT00749190	BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes	Brak opisu grup		Nie	Nie

Aneks 11. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

EMA

Poważne działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem preparatu Ristaben to m.in. zapalenie trzustki i nadwrażliwość (reakcje alergiczne). Hipoglikemię odnotowano w przypadku stosowania preparatu Ristaben w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika u 4,7-13,8% pacjentów oraz w przypadku skojarzenia z insuliną – u 9,6% pacjentów. Środka leczniczego Ristaben nie należy stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (uczulenie) na sitagliptynę lub którykolwiek z pozostałych składników.

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku Ristfor (obserwowane u 1 do 10 pacjentów na 100) są nudności (mdłości).

Preparatu Ristfor nie należy stosować u osób, u których może występować nadwrażliwość (uczulenie) na sitagliptynę, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników. Nie należy stosować u pacjentów z cukrzycową kwasicią ketonową lub śpiączką cukrzycową (niebezpieczne stany zdrowotne, które mogą wystąpić w cukrzycy), problemami z nerkami lub wątrobą, stanami, które mogą zaburzać czynność nerek lub z chorobą, która może powodować niedotlenienie tkanek, taką jak niewydolność serca lub układu oddechowego lub niedawno przebyty zawał serca. Preparatu nie należy także stosować u pacjentów, którzy spożywają nadmierne ilości alkoholu lub są alkoholikami, lub u kobiet w okresie karmienia piersią.

URPL

Na stronie Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów sitagliptyny, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

FDA/MedWatch

Na stronie internetowej amerykańskiej Federacji do spraw Leków i Żywności (FDA/MedWatch) odnaleziono doniesienia dotyczące ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania produktów sitagliptyny (sprzedawanych jako Ristaben i Ristfor).

Odnotowano osiemdziesiąt osiem przypadków ostrego zapalenia trzustki, w tym dwa przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki u pacjentów stosujących sitagliptynę, po wprowadzeniu leku do obrotu, od 16 października 2006 r. do 09 lutego 2009 r. Hospitalizację odnotowano w przypadku 58/88 (66%) pacjentów, z których 4 zostało przyjętych na oddział intensywnej opieki medycznej (OIOM). Dodatkowo, analiza wykazała, że 19 z 88 zgłoszonych przypadków (21%) zapalenia trzustki wystąpiło w ciągu 30 dni od rozpoczęcia stosowania sitagliptyny lub sitagliptyny/metforminy. Ponadto, 47 z 88 przypadków (53%) ustąpiło po przerwaniu podawania sitagliptyny. Należy przy tym zauważyć, że 45 przypadków (51%) było związanych z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka rozwoju zapalenia trzustki, takim jak cukrzyca, otyłość, wysoki poziom cholesterolu lub triglicerydów.

FDA zaleca, aby pracownicy służby zdrowia uważnie monitorowali pacjentów pod względem rozwoju zapalenia trzustki po rozpoczęciu leczenia sitagliptyną lub zwiększeniu dawki sitagliptyny lub sitagliptyny/metforminy i zaprzestali stosowania sitagliptyny lub sitagliptyny/metforminy w przypadku podejrzenia zapalenia trzustki podczas stosowania tych produktów. Należy szczególnie zwrócić uwagę na pojawienie się objawów zapalenia trzustki, takich jak nudności, wymioty, brak łaknienia i uporczywy, silny ból brzucha, czasem promieniujący do pleców.

Należy zauważyć, że sitagliptyny nie badano u pacjentów z przebyłym zapaleniem trzustki. Dlatego nie wiadomo, czy pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas stosowania sitagliptyny lub sitagliptyny/metforminy. Sitagliptynę lub sitagliptynę/metforminę należy stosować ostrożnie i odpowiednio monitorować pacjentów z przebyłym zapaleniem trzustki.

Lareb

Od 1 sierpnia 2009 baza Lareb monitoruje bezpieczeństwo sitagliptyny za pośrednictwem systemu intensywnego nadzoru. W dniu 09 listopada 2010 roku 179 pacjentów zapisało się do badań sitagliptyny w bazie Lareb i 21 do badań sitagliptyny/metforminy. Spośród tych pacjentów 42 zgłosiło działania niepożądane, co oznacza, że 21% wszystkich pacjentów w grupie zgłosiło zdarzenia niepożądane.

W sumie odnotowano 94 podejrzewanych działań niepożądanych leku. Żadnego z tych działań niepożądanych nie uznano za poważne według kryteriów ustalonych przez komisję CIOMS.

Lareb otrzymała 11 sprawozdań dotyczących negatywnych skutków dla układu oddechowego związanych ze stosowaniem sitagliptyny. Odnotowane reakcje to duszność (6 razy), infekcje górnych dróg oddechowych (3 razy). Duszące uczucie, zapalenie płuc, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i nadreaktywność oskrzeli były zgłaszane raz. Czasami objawy te występowały wraz z innymi działaniami niepożądanymi. Sprawozdania dotyczyły 5 kobiet i 6 mężczyzn. Wiek wahał się od 47 do 71 lat. W 9 przypadkach zaprzestano stosowania leku, wyzdrowienie odnotowano w przypadku 5 pacjentów.

W dniu 19 listopada 2010 roku holenderska baza Lareb otrzymała 44 sprawozdania dotyczące leków zawierających sitagliptynę. 40 z nich dotyczyło sitagliptyny, a cztery raporty dotyczyły leczenia skojarzonego sitagliptyna/metformina. Raporty te zawierały w sumie 92 podejrzewane działania niepożądane leku. Spośród tych sprawozdań, dziewięć odnotowano jako poważne według kryteriów CIOMS. Obejmowały one reakcję prowadzącą do hospitalizacji (przedłużenie hospitalizacji), zdarzenia zagrażające życiu, reakcje prowadzące do śmierci, zdarzenia prowadzące do niepełnosprawności i inne medycznie istotne reakcje. Cztery z tych sprawozdań zostały otrzymane przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (MAH). Poważne raporty dotyczyły następujących działań niepożądanych: zapalenie płuc, zapalenie trzustki, infekcje dróg oddechowych, reakcje alergiczne, hipoglikemia, oponiak, zapalenia sutka i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. W jednym z raportów nie określono rodzaju zdarzenia niepożądanego, a jedynie, że pacjent zmarł.

W dniu 25 marca 2011, baza danych Lareb zawierała 6 raportów dotyczących duszności prawdopodobnie związanej ze stosowaniem sitagliptyny.

MHRA

W bazie MHRA odnotowano, iż istnieją doniesienia o ostrym zapaleniu trzustki związanym z lekami z klasy inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4). Pacjenci powinni być poinformowani o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki – długotrwałe, silne bóle brzucha (czasem promieniujące do tyłu) oraz aby zalecano im kontakt z lekarzem, jeśli mają takie objawy. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie inhibitorów DPP-4 i innych produktów leczniczych, które potencjalnie mogą powodować to działanie niepożądane.

Zwiększone ryzyko ostrego zapalenia trzustki zostało zidentyfikowane dla wszystkich zarejestrowanych inhibitorów DPP-4. Dla większości związków wykryto je na podstawie

spontanicznych raportów po wprowadzeniu leków do obrotu. W przypadku jednego z nowszych związków, linagliptyny, niewielki wzrost liczby przypadków, w porównaniu z placebo stwierdzono w badaniach klinicznych.

W związku z tym, zapalenie trzustki jest obecnie zawarte w informacji o produkcie dla wszystkich inhibitorów DPP-4, jako możliwe działanie niepożądane. Częstość występowania zapalenia trzustki wydaje się być niska (w zakresie od 1/1 000 do 1/100 pacjentów otrzymujących lek), ale dokładna częstość nie jest znana. W większości przypadków zapalenie trzustki ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

DrugLib

W bazie DrugLib odnotowano następujące raporty dotyczące zdarzeń niepożądanych dotyczących preparatu Ristaben zawierającego sitagliptynę: zapalenie trzustki (192), hipoglikemia (93), śródmiąższowa choroba płuc (67), rak trzustki, (63), zwiększony poziom glukozy we krwi (58), nudności (48), biegunka (39), ostre zapalenie trzustki (35), niewydolność nerek (34), ostra niewydolność nerek (33), ból brzucha (31), spadek masy ciała (31).

Dla preparatu Ristfor zawierającego skojarzenie sitagliptyny i metforminy odnotowano takie zdarzenia niepożądane jak: zapalenie trzustki (26), biegunka (24), zmniejszenie masy ciała (21), kwasica mleczanowa (20), rak trzustki (19), nudności (18), niewydolność nerek (18) niewłaściwy schemat podawania leku (16), złe samopoczucie (15), zwiększenie aktywności lipazy (15), stan splątania (14), świąd (14).

Gezondheidsraad

W bazie holenderskiej Gezondheidsraad nie odnotowano raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających sitagliptynę.

Aneks 12. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności sitagliptyny (GRADE)

Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina (12-30 tydz.)

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Zmiana poziomu HbA1c (%)											
9 (RCT)	istotne ograniczenia*	istotna niespójność**	brak różnic	nie zaobserwowano	prawdopodobny	brak	1681	1270	WMD=-0,67 (95%CI: -0,78; -0,57)	krytyczna (7)	⊕○○○
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom HbA1c < 7,0%											
9 (RCT)	istotne ograniczenia*	istotna niespójność#	brak różnic	nie zaobserwowano	prawdopodobny	brak	806/1693	289/1272	RR=2,06 (95%CI: 1,71; 2,49)	wysoka (6)	⊕○○○
Zmiana stężenia glukozy na czczo (mmol/l)											
9 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	nie zaobserwowano	prawdopodobny	brak	1855	1277	WMD=-1,26 (95%CI: -1,41; -1,11)	wysoka (6)	⊕⊕○○
Zmiana stężenia glukozy mierzonego 2 godziny po posiłku (mmol/l)											
7 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	1313	905	WMD=-2,20 (95%CI: -2,49; -1,91)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Zmiana masy ciała (kg)											
5 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	nie zaobserwowano	prawdopodobny	brak	782	606	WMD=0,32 (95%CI: -0,03; 0,62)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
Zgony											
4 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	2/665	2/656	RR=0,98 (95%CI: 0,20; 4,81)	krytyczna (9)	⊕⊕○○
Zdarzenia niepożądane ogółem											
8 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	nie zaobserwowano	prawdopodobny	brak	730/1359	575/1120	RR=1,04 (95%CI: 0,97; 1,11)	krytyczna (8)	⊕⊕○○

Poważne zdarzenia niepożądane											
8 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	istotny	prawdopodobny	brak	48/1359	41/1120	RR=1,00 (95%CI: 0,67; 1,50)	krytyczna (8)	⊕○○○
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych											
9 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	39/1654	38/1232	RR=0,77 (95%CI: 0,50; 1,19)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Hipoglikemia											
9 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	istotny	prawdopodobny	brak	28/1359	18/1120	RR=1,30 (95%CI: 0,74; 2,28)	krytyczna (8)	⊕○○○

* w ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla części badań oszacowano wysokie ryzyko błędu i niejasne ryzyko błędu; ** I²=60%; * I²=66%.

Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Zmiana poziomu HbA1c (%)											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	845	867	WMD=0,04 (95%CI: -0,04; 0,12)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom HbA1c < 7,0%											
1 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	232/443	260/436	RR=0,88 (95%CI: 0,78; 0,99)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Zmiana stężenia glukozy na czczo (mmol/l)											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	848	871	WMD=0,09 (95%CI: -0,13; 0,31)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Zmiana masy ciała (kg)											
1 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	20	20	WMD=-1,40 (95%CI: -2,74; -0,06)	krytyczna (8)	⊕⊕○○

Zgony											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	1/1104	3/1100	RR=0,43 (95%CI: 0,06; 2,88)	krytyczna (9)	⊕⊕○○
Zdarzenia niepożądane ogółem											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	istotna niespójność**	brak różnic	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	663/1104	735/1100	RR=0,90 (95%CI: 0,81; 1,00)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
Poważne zdarzenia niepożądane											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	59/1104	55/1102	RR=1,07 (95%CI: 0,75; 1,52)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	istotna niespójność#	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	26/1104	23/1102	RR=1,72 (95%CI: 0,27; 11,05)	krytyczna (7)	⊕○○○○
Hipoglikemia											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	istotna niespójność##	brak różnic	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	65/1104	301/1102	RR=0,22 (95%CI: 0,11; 0,45)	krytyczna (8)	⊕⊕○○

*w ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla dwóch badań oszacowano wysokie ryzyko błędu a dla trzeciego niejasne ryzyko błędu; **I²=61%; #I²=81%; ##I²=87%.

Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika + metformina vs placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Zmiana poziomu HbA1c (%)											
2 (RCT)	bardzo istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	nie zaobserwowano	prawdopodobny	brak	115	105	MD=-0,89 (95%CI: -1,10; -0,68)	krytyczna (7)	⊕○○○○
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom HbA1c < 7,0%											

1 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	prawdopodobny	brak	26/115	1/105	RR=23,74 (95%CI: 3,28; 171,89)	wysoka (6)	⊕○○○
Zmiana stężenia glukozy na czczo (mmol/l)											
2 (RCT)	bardzo istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	nie zaobserwowano	prawdopodobny	brak	115	105	MD=-1,06 (95%CI: -1,41; -0,71)	wysoka (6)	⊕○○○
Zmiana stężenia glukozy mierzonego 2 godziny po posiłku (mmol/l)											
1 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	prawdopodobny	brak	31	37	MD=-2,04 (95%CI: -3,45; -0,63)	wysoka (6)	⊕○○○
Zmiana masy ciała (kg)											
2 (RCT)	bardzo istotne ograniczenia*	brak	brak różnic	nie zaobserwowano	prawdopodobny	brak	116	113	MD=1,10 (95%CI: 0,32; 1,88)	krytyczna (8)	⊕○○○
Zgony											
1 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	prawdopodobny	brak	1/116	0/113	RR=2,92 (95%CI: 0,12; 71,02)	krytyczna (9)	⊕○○○
Zdarzenia niepożądane ogółem											
1 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	prawdopodobny	brak	73/116	60/113	RR=1,19 (95%CI: 0,95; 1,48)	krytyczna (8)	⊕○○○
Poważne zdarzenia niepożądane											
1 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	prawdopodobny	brak	7/116	2/113	RR=3,41 (95%CI: 0,72; 16,06)	krytyczna (8)	⊕○○○
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych											
1 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	prawdopodobny	brak	2/116	2/113	RR=0,97 (95%CI: 0,14; 6,80)	krytyczna (7)	⊕○○○
Hipoglikemia											
1 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	prawdopodobny	brak	19/116	1/113	RR=18,51 (95%CI: 2,52; 135,96)	krytyczna (8)	⊕○○○

*w ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla włączonych badań oszacowano wysokie ryzyko błędu, dodatkowo sposób prezentacji wyników w jednym z badań uniemożliwił włączenie ich do metaanalizy.

Sitagliptyna + pochodna sulfonylomocznika + metformina [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

(8)^a

*w ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla włączonych badań oszacowano wysokie ryzyko błędu, dodatkowo sposób prezentacji wyników w jednym z badań uniemożliwił włączenie ich do metaanalizy.

Aneks 13. Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań

wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)
--------------	-------------	------------------------------	---------------------------------

Ograniczenia metodyki badań

	Brak ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2

Niespójność

	Brak	Istotna niespójność	Bardzo istotna niespójność
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2

Bezpośredniość			
	Brak różnic	Istotne różnice	Bardzo istotne różnice
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników			
	Nie zaobserwowano	Istotny	Bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
Błąd publikacji			
	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Dodatkowe czynniki			
Efekt kumulacji wyników	Brak	Duży	Bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
Efekt zakłócania wyników	Brak	Zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1	Zwiększa efekt, RR~1
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
Efekt zależny od dawki	Brak		Występuje
modyfikacja oceny jakości badań	0		+1

Aneks 14. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.4 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory	1.3.1 – uzasadnienie doboru komparatorów 1.3.2 – opisy poszczególnych grup komparatorów zaznaczenie, które komparatory są refundowane
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	a) charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
	c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
d) metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania		
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Opracowania wtórne	W rozdziale 4.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria

			włączenia
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	a) zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	2, 3, 4	Tak
	b) zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, 3, 4	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	a) porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,	2 Cel pracy 5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory (w tym skojarzenia leków) [redacted] [redacted] [redacted]
	b) wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	c) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
	d) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4 Wyniki 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych Aneks 3	W rozdziale 4 przedstawiono diagramy QUORUM przedstawiające liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
	e) charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	i. opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	Aneks 8	Podsumowanie metodyki. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority
ii. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	W tabelach zawarto kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach	
iii. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,			

	iv. charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
	v. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 8	Porównywane interwencje
	vi. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 7	Punkty końcowe
	vii. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
	viii. wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	Udział sponsora badania
	f) zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych 5.1 2 linia leczenia 5.2 3 linia leczenia	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem.
	g) informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 11	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lareb, Gezondheidsraad i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
	Ogólne adnotacje		
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
9	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Tabela 26. Zmiana HOMA-IR – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	105
Tabela 27. Zgony ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	107
Tabela 28. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	108
Tabela 29. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	110
Tabela 30. Poważne zdarzenia niepożądane – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	111
Tabela 31. Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	112
Tabela 32. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	113
Tabela 33. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	114
Tabela 34. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	115
Tabela 35. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	116
Tabela 36. Hipoglikemia – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	117
Tabela 37. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	119
Tabela 38. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	120
Tabela 39. Odsetek pacjentów z HbA1c < 7% – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	121
Tabela 40. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	122
Tabela 41. Masa ciała – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	123
Tabela 42. BMI – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	123
Tabela 43. Zmiana HOMA-β – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	123
Tabela 44. Zmiana HOMA-IR – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	124
Tabela 45. Zgony – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	125
Tabela 46. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	126
Tabela 47. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	127

Tabela 48. Poważne zdarzenia niepożądane – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	128
Tabela 49. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	129
Tabela 50. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	130
Tabela 51. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	131
Tabela 52. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	132
Tabela 53. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	133
Tabela 54. Hipoglikemia – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	133
Tabela 55. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	134
Tabela 56. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	135
Tabela 57. Odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	136
Tabela 58. Zmiana poziomu glukozy na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	137
Tabela 59. Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	138
Tabela 60. Masa ciała – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	139
Tabela 61. Zgony ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	140
Tabela 62. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	140
Tabela 63. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	141
Tabela 64. Poważne zdarzenia niepożądane – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	141
Tabela 65. Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	141

Tabela 66. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika..... 142

Tabela 67. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika..... 142

Tabela 68. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika..... 143

Tabela 69. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika..... 143

Tabela 70. Hipoglikemia – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika..... 144

Tabela 71. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu

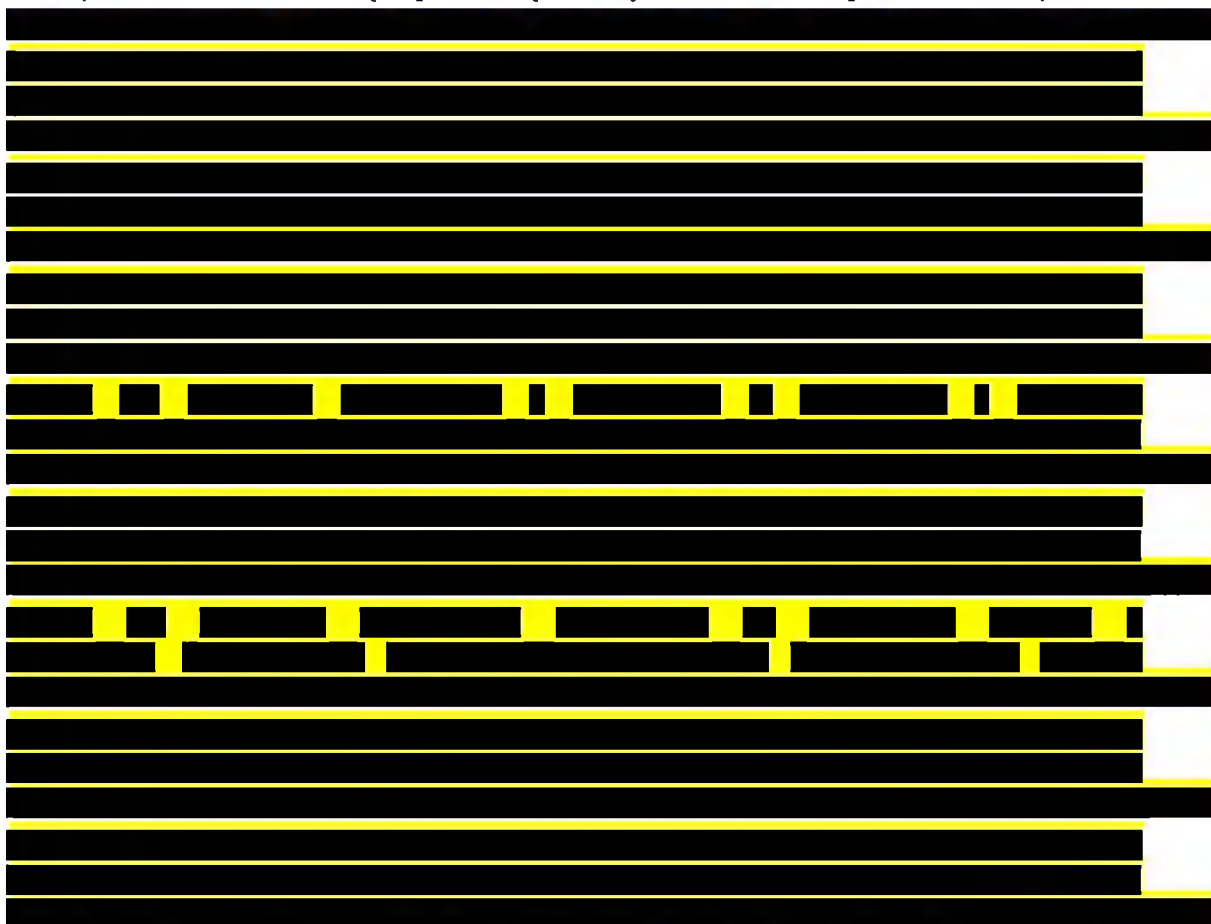


Tabela 80. Zgłoszone podejrzenia wystąpienia działań ubocznych po zastosowaniu sitagliptyny, zarejestrowane w bazie danych Europejskiej Agencji Leków, do marca 2013. 151

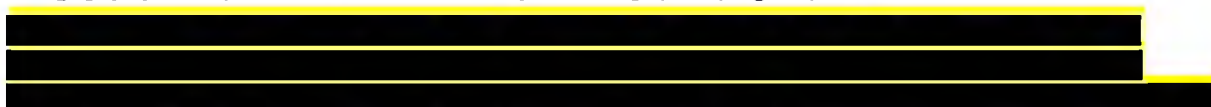


Tabela 82. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data ostatniego przeszukiwania: 05.03.2014..... 173

Tabela 83. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 05.03.2014.	174
Tabela 84. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 05.03.2014.	174
Tabela 85. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data ostatniego przeszukiwania: 05.03.2014.	175
Tabela 86. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 05.03.2014.	177
Tabela 87. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 05.03.2014.	178
Tabela 88. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.	208
Tabela 89. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, bez informacji nt statusu bądź przerwane, bez dostępnych wyników.	208

Spis rycin

Rysunek 1. Wskaźniki chorobowości i zapadalności w poszczególnych województwach – dane ze sprawozdań M-11 – 2011 rok.....	18
Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania – sitagliptyna.....	74
<hr/>	
Rysunek 4. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.....	91
Rysunek 5. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą (włączono badanie NCT01338870).....	92
Rysunek 6. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.....	92
Rysunek 7. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.....	92
Rysunek 8. Odsetek pacjentów z HbA1c <7% – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.....	94
Rysunek 9. Odsetek pacjentów z HbA1c <7% – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą (włączono badanie NCT01338870) – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.....	94
Rysunek 10. Odsetek pacjentów z HbA1c <7% – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.....	95
Rysunek 11. Odsetek pacjentów z HbA1c <7% – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.....	95
Rysunek 12. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.....	97
Rysunek 13. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą (włączono badanie NCT01338870) – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.....	97
Rysunek 14. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.....	97
Rysunek 15. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.....	98
Rysunek 16. Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.....	99
Rysunek 17. Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.....	99
Rysunek 18. Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.....	100
Rysunek 19. Zmiana masy ciała – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.....	101

Rysunek 20. Zmiana masy ciała – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą (włączono badanie NCT01338870) – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.....	102
Rysunek 21. Zmiana masy ciała – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.....	102
Rysunek 22. Zmiana masy ciała – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.....	102
Rysunek 23. Zmiana HOMA- β – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.....	104
Rysunek 24. Zmiana HOMA- β – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.....	104
Rysunek 25. Zmiana HOMA- β – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.....	104
Rysunek 26. Zmiana HOMA-IR – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 12-30-tygodniowy okres obserwacji.....	106
Rysunek 27. Zmiana HOMA-IR – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 48-54-tygodniowa obserwacja.....	106
Rysunek 28. Zmiana HOMA-IR – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – 104-tygodniowa obserwacja.....	106
Rysunek 29. Zgony ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	108
Rysunek 30. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	109
Rysunek 31. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą (włączono badanie NCT01338870).....	109
Rysunek 32. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	110
Rysunek 33. Poważne zdarzenia niepożądane – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	111
Rysunek 34. Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	112
Rysunek 35. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	114
Rysunek 36. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	115
Rysunek 37. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	116
Rysunek 38. Hipoglikemia – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	118
Rysunek 39. Hipoglikemia – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą (włączono badanie NCT01338870).....	118
Rysunek 40. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	119
Rysunek 41. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.....	121

Rysunek 42. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.	122
Rysunek 43. Zgony – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.	125
Rysunek 44. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.	126
Rysunek 45. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.	127
Rysunek 46. Poważne zdarzenia niepożądane – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.	128
Rysunek 47. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.	129
Rysunek 48. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.	130
Rysunek 49. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.	131
Rysunek 50. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.	132
Rysunek 51. Hipoglikemia – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.	134
Rysunek 52. Zmiana HbA1c – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.	136
Rysunek 53. Zmiana poziomu glukozy na czczo – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.	137
Rysunek 54. Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.	138

Piśmiennictwo

- ¹ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2012.
- ² International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- ³ Chojnowski P, Wasyluk J, Grabska-Liberek I. Cukrzyca – epidemiologia i patogeneza. Postępy Nauk Medycznych 6/2009, s. 420-428.
- ⁴ Abramczyk A. Body mass, behaviours and social/health situation in diabetes patients at the level of primary medical healthcare: a Polish national study. Kardiol Pol. 2013;71(5):493-501
- ⁵ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013. Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, supl. A.
- ⁶ International Diabetes Federation, 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes.
- ⁷ Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, Volume 35, June 2012.
- ⁸ Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87. Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre for Clinical Practice at NICE. March 2010.
- ⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristaben. [stan na 10/04/2013].
- ¹⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristfor. [stan na 10/04/2013].
- ¹¹ Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2004;64(12):1339-58. Review. PubMed PMID: 15200348.
- ¹² Majkowska L, Stefański A. Pochodne sulfonilomocznika — czy można je stosować u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą wieńcową? Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna rok 2003, tom 3, nr 1.
- ¹³ Panicker GK, Karnad DR, Salvi V, Kothari S. Cardiovascular risk of oral antidiabetic drugs: current evidence and regulatory requirements for new drugs. J Assoc Physicians India. 2012 Jan;60:56-61.
- ¹⁴ http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=405
- ¹⁵ <http://cukrzyca.mp.pl/leczenie/show.html?id=66543>
- ¹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56).
<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=C50810E1F5C6E9CBC610740AE311AF35?year=2014&act=56>

¹⁷ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 12;321:405-12.

¹⁸ Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krähenbühl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006 Jul;152(1):27-38.

¹⁹ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):193-203. doi: 10.2337/dc08-9025. Epub 2008 Oct 22.

²⁰ UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 16: Overview of six years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 2005; 44: 1249–1258.

²¹ Halperin F, Ingelfinger JR, McMahon GT. Management of type 2 diabetes – polling results. *N Engl J Med* 2008; 358: e8–e10.

²² Casciano R, Malangone E, Ramachandran A, Gagliardino JJ. A quantitative assessment of patient barriers to insulin. *Int J Clin Pract*. 2011 Apr;65(4):408-14.

²³ Khan H, Coyle FM, Chowdhury TA. Patients' preference for subsequent therapy following secondary failure of metformin and sulphonylurea. *Pract Diab Int* September 2009 Vol. 26 No. 7.

²⁴ Dibonaventura MD, Wagner JS, Girman CJ, Brodovicz K, Zhang Q, Qiu Y, Pentakota SR, Radican L. Multinational Internet-based survey of patient preference for newer oral or injectable Type 2 diabetes medication. Dibonaventura MD, Wagner JS, Girman CJ, Brodovicz K, Zhang Q, Qiu Y, Pentakota SR, Radican L. *Patient Prefer Adherence*. 2010 Nov 3;4:397-406.