

Forxiga[®] (dapagliflozyna)

Analiza kliniczna

Wersja 1.3

Kraków 2013

**Wykonawca:**

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. +48 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

* - autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.eu

Konflikt interesów:


Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.3 – ostatnia aktualizacja dnia 23 stycznia 2013 r.

SPIS TREŚCI

Streszczenie.....	11
Wykaz skrótów.....	20
1 Analiza kliniczna	21
1.1 Cel opracowania	22
1.2 Metodyka	22
1.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	22
1.2.1.1 Źródła danych pierwotnych	23
1.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	23
1.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych	27
1.2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	28
1.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	29
1.2.1.6 Aktualizacja wyszukiwania	30
1.2.2 Ocena bezpieczeństwa.....	31
1.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników	31
1.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	31
1.2.5 Analiza statystyczna	31
1.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	34
1.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	48
1.5 Dapagliflozyna vs [REDACTED]	52
1.5.1 Opis metodyki włączonych badań	52
1.5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	55
1.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	55
1.5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	58
1.5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	59
1.5.4 Skuteczność kliniczna	61
1.5.4.1 Zmiana zawartości HbA1c	62
1.5.4.1.1 Zmiana zawartości HbA1c w podgrupie chorych z wyjściową zawartością HbA1c ≥ 9,0%	64
1.5.4.1.2 Zmiana zawartości HbA1c w podgrupie chorych z wyjściową wartością BMI ≥ 27 kg/m ²	65
1.5.4.2 Odsetek chorych z HbA1c we krwi < 7%.....	66
1.5.4.3 Odsetek chorych z HbA1c we krwi ≤ 6,5% w 24. tygodniu leczenia	66
1.5.4.4 Hipoglikemia.....	67

1.5.4.5	Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG)	71
1.5.4.5.1	Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) w 1. tygodniu badania	72
1.5.4.6	Zmiana masy ciała	73
1.5.4.6.1	Zmiana masy ciała w podgrupie chorych z wyjściową wartością BMI ≥ 27 kg/m ²	75
1.5.4.7	Odsetek chorych z redukcją masy ciała $\geq 5\%$	76
1.5.4.8	Zmiana obwodu talii.....	77
1.5.4.9	Zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej	78
1.5.4.10	Zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej	79
1.5.4.11	Gęstość mineralna kości	79
1.5.4.12	Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii	81
1.5.4.13	Jakość życia	82
1.6		82
1.6.1	Opis metodyki włączonych badań	82
1.6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	85
1.6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	85
1.6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	87
1.6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	87
1.6.4	Skuteczność kliniczna	89
1.6.4.1	Zmiana zawartości HbA1c	90
1.6.4.1.1	Zmiana zawartości HbA1c w podgrupie chorych z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 7,0\%$	91
1.6.4.2	Chorzy z zawartością HbA1c $< 7\%$ w 52. tygodniu leczenia (z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 7\%$).....	91
1.6.4.3	Chorzy z zawartością HbA1c $\leq 6,5\%$ w 52. tygodniu leczenia.....	92
1.6.4.4	Hipoglikemia	92
1.6.4.5	Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG)	94
1.6.4.6	Zmiana masa ciała	95
1.6.4.6.1	Zmiana masy ciała w podgrupie chorych w zależności od wyjściowej wartości BMI	95
1.6.4.7	Odsetek chorych z redukcją masy ciała $\geq 5\%$	96
1.6.4.8	Zmiana obwodu talii.....	97
1.6.4.9	Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii	97
1.6.4.10	Odsetek chorych uzyskujących jednocześnie kontrolę glikemii, zmniejszenie masy ciała oraz brak hipoglikemii	98

1.7	Poszerzona ocena bezpieczeństwa dapagliflozyny na podstawie informacji URPL, EMA; FDA oraz danych z badań klinicznych.....	99
1.7.1	Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Forxiga®	99
1.7.2	Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z URPL, FDA i EMA.....	104
1.7.3	Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z badań klinicznych	107
1.7.3.1	Dapagliflozyna versus ██████████	107
1.7.3.1.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane.....	107
1.7.3.1.2	Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem.....	109
1.7.3.1.3	Poważne działania niepożądane	110
1.7.3.1.4	Poważne działania niepożądane związane z leczeniem	112
1.7.3.1.5	Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.....	112
1.7.3.1.6	Zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych	114
1.7.3.1.7	Ból głowy	115
1.7.3.1.8	Zakażenie górnych dróg oddechowych	116
1.7.3.1.9	Zapalenie śluzówki nosa i gardła.....	117
1.7.3.1.10	Kaszel.....	118
1.7.3.1.11	Grypa	119
1.7.3.1.12	Zapalenie płuc.....	119
1.7.3.1.13	Dławica piersiowa	120
1.7.3.1.14	Nadciśnienie tętnicze	120
1.7.3.1.15	Biegunka	121
1.7.3.1.16	Zakażenie dróg moczowych.....	122
1.7.3.1.17	Zapalenie pęcherza	124
1.7.3.1.18	Ból pleców	124
1.7.3.1.19	Ból stawów	125
1.7.3.1.20	Złamania kości.....	125
1.7.3.1.21	Zgony.....	125
1.7.3.1.22	Działania niepożądane o szczególnym znaczeniu	126
1.7.3.1.22.1	Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych	126
1.7.3.1.22.2	Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych	130
1.7.3.1.22.3	Niedociśnienie tętnicze.....	133
1.7.3.1.23	Parametry laboratoryjne	134
1.7.3.1.24	Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej	138
1.7.3.1.25	Zmiany tętna	141

1.7.3.2	Dapagliflozyna versus [REDACTED]	142
1.7.3.2.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane	143
1.7.3.2.2	Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem	143
1.7.3.2.3	Poważne działania niepożądane	144
1.7.3.2.4	Poważne działania niepożądane związane z leczeniem	144
1.7.3.2.5	Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	145
1.7.3.2.6	Zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych	145
1.7.3.2.7	Poszczególne działania niepożądane	146
1.7.3.2.8	Zgony	147
1.7.3.2.9	Działania niepożądane o szczególnym znaczeniu	147
1.7.3.2.9.1	Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych	148
1.7.3.2.9.2	Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych	151
1.7.3.2.9.3	Niedociśnienie tętnicze, odwodnienia lub hipowolemia	153
1.7.3.2.9.4	Upośledzenie czynności lub niewydolność nerek	154
1.7.3.2.10	Parametry laboratoryjne	155
1.7.3.2.10.1	Ocena parametrów laboratoryjnych na podstawie doniesienia konferencyjnego Langkilde 2012	158
1.7.3.2.11	Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej	159
1.7.3.2.12	Zmiana tętna serca w pozycji siedzącej	160
1.7.4	Plan plan zarządzania ryzykiem	161
1.8	Analiza dodatkowa: [REDACTED]	
	[REDACTED] – metaanaliza sieciowa	161
1.8.1	Zestawienie metodyki analizowanych badań	163
1.8.2	Ocena heterogeniczności populacji w analizowanych badaniach	166
1.8.3	Porównanie interwencji stosowanych w analizowanych badaniach	171
1.8.4	Zakres przeprowadzonych analiz	172
1.8.5	Wyniki porównania pośredniego	173
1.8.5.1	Skuteczność kliniczna	173
1.8.5.1.1	Zmiany zawartości HbA1c	173
1.8.5.1.2	Zmiany masy ciała	177
1.8.5.1.3	Hipoglikemia	178
1.8.5.1.4	Ciężka hipoglikemia	180
1.8.5.2	Bezpieczeństwo	182
1.8.5.2.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane	182
1.8.5.2.1	Poważne działania niepożądane	184

1.8.5.2.1	Poważne działania niepożądane związane z leczeniem	185
1.8.5.2.1	Działania niepożądane związane z leczeniem.....	186
1.8.5.2.1	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	188
1.8.5.2.1	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych	190
1.8.5.2.1	Zapalenie śluzówki nosa i gardła.....	191
1.8.5.2.1	Grypa	193
1.8.5.2.1	Zapalenie oskrzeli.....	194
1.8.5.2.1	Ból głowy	196
1.8.5.2.1	Zawroty głowy.....	197
1.8.5.2.1	Ból pleców	199
1.8.5.2.1	Nudności	200
1.8.5.2.1	Biegunka	202
1.8.5.2.1	Nadciśnienie tętnicze	203
1.8.5.2.2	Zgony	204
1.9	Badania w toku.....	208
1.11	Wyniki	211
1.12	Dyskusja	226
1.13	Ograniczenia przeprowadzonej analizy	232
1.14	Wnioski końcowe	233
2	Piśmiennictwo	235
3	Załączniki.....	241
3.1	Saksagliptyna vs [REDACTED]	242
3.1.1	Opis metodyki włączonych badań	242
3.1.2	Charakterystyka populacji włączonej do badań z randomizacją	244
3.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją	244
3.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	245
3.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji... ..	246
3.1.4	Skuteczność kliniczna	247
3.1.4.1	Zmiany zawartości HbA1c.....	247
3.1.4.2	Zawartość HbA1c ≤ 6,5%	248
3.1.4.3	Zmiany masy ciała	248
3.1.4.4	Hipoglikemia	249

3.1.4.4.1	Ciężka hipoglikemia.....	249
3.1.5	Bezpieczeństwo	250
3.1.5.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane	250
3.1.5.2	Poważne działania niepożądane	251
3.1.5.3	Działania niepożądane związane z leczeniem	251
3.1.5.1	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	252
3.1.5.1	Zmiany ciśnienia krwi	252
3.1.5.1	Poszczególne działania niepożądane	253
3.1.5.2	Zgony.....	255
3.2	255
3.2.1	Opis metodyki włączonych badań	255
3.2.2	Charakterystyka populacji włączonej do badań z randomizacją	257
3.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją	257
3.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	258
3.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji... ..	259
3.2.4	Skuteczność kliniczna	260
3.2.4.1	Zmiany zawartości HbA1c.....	260
3.2.4.2	Zmiany masy ciała	261
3.2.4.3	Hipoglikemia.....	261
3.2.4.3.1	Ciężka hipoglikemia.....	262
3.2.5	Bezpieczeństwo	262
3.2.5.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane	262
3.2.5.2	Poważne działania niepożądane	263
3.2.5.3	Działania niepożądane związane z leczeniem	263
3.2.5.1	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	264
3.2.5.1	Poszczególne działania niepożądane	265
3.2.5.2	Zgony.....	267
<hr/>		
3.3.1	Opis metodyki włączonych badań	267
3.3.2	Charakterystyka populacji włączonej do badań z randomizacją	270
3.3.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją	270
3.3.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	271
3.3.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji... ..	272

3.3.4	Skuteczność kliniczna	273
3.3.4.1	Zmiany zawartości HbA1c.....	273
3.3.4.2	Zmiany masy ciała	274
3.3.4.3	Hipoglikemia	274
3.3.4.3.1	Ciężka hipoglikemia.....	275
3.3.5	Bezpieczeństwo	275
3.3.5.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane	275
3.3.5.2	Działania niepożądane związane z leczeniem	276
3.3.5.3	Poważne działania niepożądane	276
3.3.5.1	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	277
3.3.5.2	Działania niepożądane związane z układem CCV.....	278
3.3.5.1	Poszczególne działania niepożądane	278
3.3.5.2	Zgony.....	280
3.4	[REDACTED]	280
3.4.1	Opis metodyki włączonych badań	280
3.4.2	Charakterystyka populacji włączonej do badań z randomizacją	282
3.4.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją	282
3.4.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	284
3.4.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji...	284
3.4.4	Skuteczność kliniczna	285
3.4.4.1	Zmiany zawartości HbA1c.....	285
3.4.4.2	Zmiany masy ciała	286
3.4.4.3	Hipoglikemia	286
3.4.5	Bezpieczeństwo	286
3.4.5.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane	286
3.4.5.1	Poważne działania niepożądane	287
3.4.5.1	Działania niepożądane związane z leczeniem	287
3.4.5.2	Klinicznie istotne działania niepożądane związane z układem CCV.....	288
3.4.5.3	Klinicznie istotne działania niepożądane związane z układem pokarmowym.....	288
3.4.5.1	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	289
3.4.5.1	Poszczególne działania niepożądane	289
3.4.5.2	Zgony.....	291
3.5	Ocena heterogeniczności danych w połączonych grupach uwzględnianych leków.....	291

3.6	Analiza zmian zawartości HbA1c w czasie leczenia	300
3.7	Wyniki analizy wrażliwości dla przeprowadzonego porównania pośredniego.....	303
3.8	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	304
3.8.1	Badania z dapagliflozyną	304
3.8.2	Badania dla komparatorów uwzględnionych w porównaniu pośrednim	305
3.9	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	306
3.1	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania	314
3.2	Przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych po analizie pełnych tekstów	315
3.3	Przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych po analizie pełnych tekstów – aktualizacja wyszukiwania.....	315
3.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie	316
3.4.1	ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)	316
3.4.2	EQ-5D	316
3.5	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	317
3.6	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu.....	321
3.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	352
3.8	Spis tabel.....	353
3.9	Spis wykresów	363

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny (Forxiga®) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez *Agencję Oceny Technologii Medycznych* wersja 2.1, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions)*.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz). Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, porównujące ocenianą interwencję (dapagli-

flozynę) [REDACTED]

[REDACTED]

Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, poszukiwano także badań obserwacyjnych (z grupą kontrolną lub bez), pragmatycznych, post-marketingowych oraz rejestrów chorych.

Wykonano przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także abstrakty, które opisują dodatkowe wyniki z pełnotekstowych badań RCT.

Celem wykonania porównania pośredniego tworzącego sieć zależności: dapagliflozyna – [REDACTED] [REDACTED] analizę rozszerzono o badania przeprowadzone w docelowej populacji chorych, bezpośrednio porównujące zdefiniowane leki [REDACTED]. W tym przypadku włączano jedynie badania z randomizacją prezentujące wyniki w co najmniej 52-tygodniowym okresie obserwacji.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono 10 aktualnych przeglądów systematycznych dotyczących dapagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2: *Anderson 2012, Brooks 2009, Musso 2012, Shah 2012, Jabbour 2008, Clar 2012, Esther 2012, Kim 2012, Plosker 2012* oraz *Paisley 2013*. Przedstawiały one wyniki z włączonych badań, bez ilościowej syntezy danych

(z wyjątkiem *Clar 2012* oraz *Musso 2012*). Przegląd bibliografii odnalezionych publikacji potwierdził trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych.

Wszystkie odnalezione przeglądy opisywały porównanie dapagliflozyny z placebo. W każdym autorzy wnioskowali, że dapagliflozyna jest istotnie bardziej skuteczna niż placebo, jako terapia dodana do metforminy, w leczeniu cukrzycy typu 2.

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych odnaleziono 2 badania RCT z podwójnym zaślepieniem, bezpośrednio porównujące dapagliflozynę z placebo jako terapie dodane do metforminy, u chorych z brakiem kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą, oraz jedno, także z podwójnym zaślepieniem, oceniające dapagliflozynę w porównaniu do glipizydu w tej populacji chorych.

Dapagliflozyna vs placebo (w skojarzeniu z metforminą)

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 2 prospektywne próby kliniczne RCT III fazy, z podwójnym zaślepieniem, porównujące dapagliflozynę dodaną do metforminy z placebo i metforminą, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z brakiem kontroli glikemii w czasie monoterapii metforminą – *Bailey 2010* i *Bolinder 2012* (opisane w dwóch publikacjach *Bolinder 2012* i *Ljunggren 2012*). Ponadto w wyniku przeszukiwania konferencji odnaleziono jedno doniesienie prezentujące aktualizację wyników badania *Bailey 2010* (*Bailey 2011*) oraz trzy abstrakty aktualizujące dane do badania *Bolinder 2012* (*Ingelgård 2012*, *Ljunggren 2012a* i *Bolinder 2012a*).

Obie próby miały na celu wykazanie wyższości (*superiority*) nad komparatorem, w badaniu *Bailey 2010* głównym punktem końcowym była ocena różnicy zmian wartości HbA1c w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, z kolei w próbie *Bolinder 2012* była to ocena zmiany masy ciała w 24. tygodniu leczenia względem wartości początkowych. Badania łącznie obserwowały 454 chorych w okresie do 102 tygodni.

Skuteczność kliniczna

Zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Wynik metaanalizy wskazuje, że zastosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy w okresie 24 tygodni skutkuje znamiennej, o 0,4 punktu procentowego większą niż w grupie kontrolnej redukcją zawartości HbA1c – WMD = -0,40 (95% CI: -0,65; -0,15), $p = 0,0021$. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji badania *Bolinder 2012* (dla 50 i 102 tygodni) potwierdzają te wnioski – dla danych z publikacji *Ljunggren 2012* oraz doniesień konferencyjnych *Ljunggren 2012a* i *Bolinder 2012a* różnice średnich zmian były istotne i wynosiły odpowiednio -0,40 (95% CI: -0,56; -0,23) i -0,42 (95% CI: -0,62; -0,22). Również wyniki z doniesienia *Bailey 2011* są zgodne z obserwacjami z 24. tygodnia próby *Bailey 2010* i dowodzą, że w 102. tygodniu próby redukcja HbA1c była większa w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednakże brak informacji o liczebności grup nie pozwolił na ocenę istotności tych różnic.

Chorzy z zawartością HbA1c < 7%. Korzyść względna obliczona na podstawie danych z badania *Bailey 2010* (24 tygodnie leczenia), wynosząca 1,78 (95% CI: 1,26; 2,55), wskazuje, że prawdopodobieństwo uzyskania kontroli glikemii na poziomie < 7% było o 78% wyższe w trakcie leczenia dapagliflozyną dodaną do terapii metforminą niż w przypadku stosowania samej metforminy przez 24 tygodnie – wynik był istotny statystycznie ($p = 0,0062$). Wartość NNT wyniosła 6 (95% CI: 4; 13).

Po 102 tygodniach leczenia (*Bailey 2012*) odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7% wyniósł 20,7-31,5% w grupach otrzymujących dapagliflozynę (brak wyników dla poszczególnych dawek leku), oraz 15,4% w grupie kontrolnej (placebo).

Chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 24. tygodniu leczenia. Częstość uzyskiwania zawartości HbA1c $\leq 6,5\%$ podczas 24 tygodni obserwacji próby *Bailey 2010* była około dwukrotnie większa w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej, RB = 2,03 (95% CI: 1,23; 3,39) – wartość ta była znamiennej statystycznie, NNT = 8 (95% CI: 5; 24), $p = 0,0149$.

Zmiany stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG). Dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą podczas

24 tygodni leczenia znamienne obniża średnie stężenie glukozy na czczo o około 17 mg/dl (0,94 mmol/l) w porównaniu do terapii placebo i metforminą; WMD = -17,26 mg/dl (95% CI: -22,32; -12,20), $p < 0,001$. W 102. tygodniu obserwacji w badaniu *Bolinder 2012* także stwierdzono znamienne różnice między dapagliflozyną a placebo – MD = -14,4 (95% CI: -20,88; -7,92) (-0,8 mmol/l [95% CI: -1,16; -0,44]). Podobnie dla 102. tygodnia okresu obserwacji w badaniu *Bailey 2010* w grupie dapagliflozyny odnotowano o 14,1 mg/dl (0,78 mmol/l) większą redukcję stężenia glukozy na czczo niż w grupie placebo, jednak z powodu braku danych o liczebności poszczególnych grup nie była możliwa ocena istotności tej różnicy.

Hipoglikemia. Zarówno dla krótszego (24 tygodnie), jak i dłuższego okresu obserwacji (102 tygodnie) nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania hipoglikemii u chorych leczonych dapagliflozyną dodaną do metforminy, a grupą kontrolną otrzymującą metforminę i placebo (*Bailey 2010* i *Bolinder 2012*). Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy wyniosło $RR_{(24 \text{ tyg.})} = 1,01$ (95% CI: 0,36; 2,83) i $RR_{(102 \text{ tyg.})} = 0,85$ (95% CI: 0,39; 1,87).

Zmiana masy ciała. W okresie 24 tygodni obserwacji zmniejszenie masy ciała było istotne statystycznie, o ponad 2 kg, większe u chorych otrzymujących dapagliflozynę w porównaniu do grupy kontrolnej, WMD = -2,03 kg (95% CI: -2,54; -1,53), $p < 0,0001$. Podobnie w dalszym okresie obserwacji (102 tygodnie) badania *Bolinder 2012* różnice między dapagliflozyną a placebo były znamienne statystycznie, MD = -2,42 kg (95% CI: -3,64; -1,21) (*Ljunggren 2012a*). Również w próbie *Bailey 2010* dla 102. tygodnia obserwacji odnotowano większą redukcję masy ciała w grupie chorych otrzymujących dapagliflozynę niż w grupie samej metforminy, jednak brak informacji o liczebności grup uniemożliwił ocenę znamienności statystycznej tej różnicy.

Odsetek chorych z redukcją masy ciała $\geq 5\%$. Dane z badania *Bolinder 2012* wskazują, że prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała większej lub równej 5% jest znamienne, około 7-krotnie większe podczas terapii dapagliflozyną dodaną do metforminy w porównaniu do monoterapii met-

forminą z placebo, RB = 6,90 (95% CI: 2,67; 18,39), $p < 0,0001$. W dłuższym okresie obserwacji (*Bolinder 2012a*) różnica między analizowanymi grupami utraciła znamienność statystyczną – RR = 1,64 (95% CI: 0,93; 2,90).

Zmiana obwodu talii. Zastosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy skutkuje istotną redukcją obwodu w talii, o ponad 1,3 cm większą niż w grupie kontrolnej. Średnia ważona różnica zmian od wartości wyjściowej obliczona na podstawie wyników obu włączonych badań wyniosła -1,37 cm (95%: -2,25; -0,49) i była to wartość znamienna statystycznie, $p = 0,0023$. Również dla dłuższego okresu obserwacji (102 tygodnie) badania *Bolinder 2012* różnica między analizowanymi grupami była znamienna statystycznie, RR = -2,1 (95% CI: -3,9; -0,3).

Zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej. Wyniki próby *Bolinder 2012* wskazują, że stosowanie przez 24 tygodnie dapagliflozyny i metforminy redukuje całkowitą masę tkanki tłuszczowej znamienne skuteczniej niż podawanie placebo i metforminy – średnia zmiana od wartości początkowej była o około 1,5 kg większa niż w grupie kontrolnej: MD = -1,48 kg (95% CI: -2,22; -0,74), $p = 0,0001$. Obserwacje poczynione w 102. tygodniu badania potwierdzają te wnioski – zmiana od wartości początkowej była istotnie, około 1,3 kg większa podczas leczenia dapagliflozyną niż podczas stosowania monoterapii metforminą, MD = -1,34 kg (95% CI: -2,44; -0,23).

Zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej. Podobnie, jak w przypadku masy tkanki tłuszczowej, również redukcja masy tkanki beztłuszczowej była w badaniu *Bolinder 2012* znamienne większa podczas leczenia dapagliflozyną i metforminą w porównaniu do monoterapii metforminą, MD = -0,60 kg (95% CI: -1,10; -0,10), $p = 0,0211$.

Gęstość mineralna kości. Nie odnotowano znamiennych różnic we wpływie badanych leków (dapagliflozyna i metformina vs metformina) na całkowitą gęstość mineralną kości po 24. tygodniach obserwacji, MD = 0,006 g/cm² (95% CI: -0,030; 0,041) (*Bolinder 2012*).

Jakość życia. Zarówno w przypadku oceny wskaźnika jakości życia EQ-5D, jak i EQ-5D VAS, w próbie

Bolinder 2012 nie zaobserwowano istotnych różnic między analizowanymi schematami leczenia, odpowiednio MD = -0,01 (95% CI: -0,05; 0,03), p = 0,49 i MD = -0,6 (95% CI: -3,9; 2,8), p = 0,74.

Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii. W próbie *Bolinder 2012* zarówno w trakcie 24, jak i 50 tygodni leczenia żaden chory w obu grupach nie zakończył leczenia z powodu braku kontroli glikemii. Z kolei dane dla 102-tygodniowego okresu obserwacji dla badania *Bolinder 2012* dowodzą, że dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą istotnie, o prawie 60% redukuje ryzyko konieczności wdrożenia leczenia ratunkowego lub przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu słabej kontroli glikemii, RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,73); NNT = 6 (95% CI: 4; 14).

Bezpieczeństwo

Zarówno w przypadku jakichkolwiek działań niepożądanych, jak i poważnych (*serious*) działań niepożądanych, nie stwierdzono istotnych różnic między dapagliflozyną i metforminą a placebo i metforminą w okresie 24 tygodni obserwacji –ryzyko względne oszacowane w metaanalizie wyniosło odpowiednio RR = 1,12 (95% CI: 0,96; 1,30) i RR = 1,68 (95% CI: 0,62; 4,57). W dłuższym okresie obserwacji w badaniu *Bolinder 2012* (102 tygodnie) częstość jakichkolwiek działań niepożądanych w obu analizowanych grupach wzrosła około dwukrotnie, ale różnice między analizowanymi grupami nadal nie osiągnęły istotności statystycznej, RR = 1,03 (95% CI: 0,85; 1,25). Podobnie w doniesieniu konferencyjnym *Bailey 2011* podano, że w dłuższym okresie obserwacji badania *Bailey 2010* (102 tygodnie) również nie odnotowano istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego pomiędzy dapagliflozyną a grupą kontrolną. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych było rzadkie i występowało z częstością mniejszą niż 5% – metaanaliza włączonych badań wskazuje na brak znamienych różnic w ocenie tego punktu końcowego między dapagliflozyną a placebo w 24 tygodniowym okresie leczenia (RR = 1,56 [95% CI: 0,54; 4,51]), zaś informacje z badania *Bailey 2010* potwierdzają te wnioski w 102-tygodniowym okresie obserwacji. Również ryzyko występowania jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z pro-

wadzoną terapią w czasie 24 tygodni było podobne między grupami, RR = 1,50 (95% CI: 0,96; 2,34).

W trakcie badania *Bailey 2010* nie zaobserwowano zgonów, z kolei w próbie *Bolinder 2012* odnotowano jeden zgon w grupie dapagliflozyny. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie tego punktu końcowego.

Biorąc pod uwagę poszczególne działania niepożądane zaobserwowano, że podczas stosowania dapagliflozyny ryzyko występowania kaszlu jest znamienne mniejsze niż podczas leczenia placebo, RR = 0,14 (95% CI: 0,02; 0,88); NNT = 23 (95% CI: 11; 222). W przypadku pozostałych analizowanych działań niepożądanych nie odnotowano znamienych różnic między grupami.

Oceniając działania niepożądane o szczególnym znaczeniu zaobserwowano, że istotnie większe ryzyko występowania w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do monoterapii placebo z metforminą występuje dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych w 102-tygodniowym okresie obserwacji, RR = 2,41 (95% CI: 1,08; 5,34), NNH = 21 (95% CI: 11; 156), p = 0,0311. Częstość występowania zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych w 24-tygodniowym okresie obserwacji (metaanaliza), jak również zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych i niedociśnienia tętniczego nie była znamienne różna między analizowanymi grupami.

Na podstawie metaanaliz wyjściowych danych z badań stwierdzić można, że istotnie statystycznie różnice zmian parametrów laboratoryjnych podczas leczenia dapagliflozyną w odniesieniu do grupy kontrolnej w 24-tygodniowym okresie obserwacji obejmowały: zwiększenie hematokrytu (WMD = 2,87% [95% CI: 2,43; 3,31]), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (WMD = 0,42 mmol/l [95% CI: 0,20; 0,63]), zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu (WMD = -51,01 μmol/l [95% CI: -68,86; -33,17]) oraz zwiększenie stosunku glukoza/kreatynina w moczu (WMD = 30,90 [95% CI: 26,88; 34,93]). Obliczenia na podstawie danych z pojedynczych badań wykazały dodatkowo, że zastosowanie dapagliflozyny dodanej do metforminy w porównaniu do monoterapii metforminą powoduje istotne zwiększenie stężenia glukozy w moczu w 24., 50. i 102. tygo-

dniu próby – odpowiednio MD = 2265,1 (95% CI: 1972,65; 2557,55), MD = 2172,72 (95% CI: 1857,25; 2488,19) oraz MD = 2071,98 (95% CI: 1733,58; 2410,38). Działania te związane są z mechanizmem działania leku – zwiększoną diurezą i glikozurią.

Analiza danych dotyczących parametrów życiowych wykazała, że dapagliflozyna w 24. tygodniu leczenia wpływa istotnie na redukcję skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do placebo – w grupie dapagliflozyny redukcja analizowanego parametru była o około 4 mmHg większa niż w grupie kontrolnej, WMD = -3,71 (95% CI: -6,01; -1,42), $p = 0,0015$. Nie stwierdzono natomiast znamienych różnic w ocenie zmian rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi pomiędzy analizowanymi grupami – WMD = -1,33 (95% CI: -2,75; 0,10), $p = 0,0674$. W badaniu *Bolinder 2012* odnotowano także brak znamienych różnic między analizowanymi grupami odnośnie zmiany częstotliwości tętna.

Dapagliflozyna vs pochodne sulfonilomocznika [glipizyd] (w skojarzeniu z metforminą)

Odnaleziono jedną próbę kliniczną z randomizacją III fazy i podwójnym zaślepieniem porównującą skuteczności dapagliflozyny (DAPA) jako terapii dodanej do metforminy z przedstawicielem pochodnych sulfonilomocznika – glipizydem, u chorych z cukrzycą typu 2, u których monoterapia metforminą nie zapewniała odpowiedniej kontroli glikemii, włączono jedno badanie – *Nauck 2011*. Ponadto do analizy włączono 3 doniesienia konferencyjne *Del Prato 2010*, *Langkilde 2012* i *Nauck 2011a*. Celem badania była ocena równoważności (*noninferiority*) dapagliflozyny i glipizydu (obu w skojarzeniu z metforminą) pod względem wpływu na zmianę stężenia HbA1c – zdefiniowanej jako bezwzględna zmiana w 52. tygodniu próby w porównaniu do wartości początkowych. Łącznie w badaniu uczestniczyło 814 chorych w okresie obserwacji do 104 tygodni.

Skuteczność kliniczna

Zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c). W 52. tygodniu terapii w obu analizowanych grupach zmiana zawartości HbA1c była podobna i wynosiła -0,52 (95% CI: -0,60; -0,44) p.p. Różnica zmian między grupami nie osiągnęła istotności

statystycznej. W dłuższym okresie obserwacji (104 tygodnie) wykazano, że dapagliflozyna istotnie skuteczniej niż glipizyd redukuje zawartość HbA1c, MD = -0,18 (95% CI: -0,33; -0,03).

Chorzy z zawartością HbA1c < 7% w 24. tygodniu leczenia (z wyjściową zawartością HbA1c ≥ 7%).

Prawdopodobieństwo uzyskania kontroli glikemii na poziomie < 7% w 52. tygodniu próby u chorych z wyjściową zawartością HbA1c ≥ 7% nie różni między dapagliflozyną a glipizydem – RB = 0,86 (95% CI: 0,70; 1,07).

Chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 24. tygodniu leczenia.

Odsetek chorych z zawartością HbA1c ≤ 6,5% w 52. tygodniu próby był mniejszy w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu w skojarzeniu z metforminą – różnice między grupami były znamienne statystycznie, RB = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81), NNH = 10 (95% CI: 7; 22).

Zmiany stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG).

Wpływ dapagliflozyny na redukcję stężenia glukozy w osoczu na czczo był zbliżony do glipizydu, różnica zmian pomiędzy grupami wyniosła -3,6 mg/dl (95% CI: -7,92; 0,9) i nie był to statystycznie znamieny wynik. W 104. tygodniu próby redukcja FPG była większa w grupie dapagliflozyny niż w grupie glipizydu, jednakże brak danych o liczebności grup uniemożliwił na ocenę istotności tych różnic.

Hipoglikemia. W grupie dapagliflozyny częstość zdarzeń hipoglikemii była przeszło 10-krotnie mniejsza niż w grupie glipizydu, odpowiednio 3,4% vs 39,7%. Podobne obserwacje poczyniono również dla dłuższego okresu obserwacji, gdzie odsetki te wynosiły 4,2% w grupie dapagliflozyny i 45,8% w grupie glipizydu. Obliczone ryzyko względne dla obu okresów wskazuje, że w grupie dapagliflozyny ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest o 91% mniejsze niż w przypadku leczenia glipizydem, dla obu okresów obserwacji RR = 0,09 (95% CI: 0,05; 0,15); NNT = 3 (95% CI: 3; 4).

Zmiana masy ciała. Po 52 tygodniach leczenia w grupie dapagliflozyny nastąpiła redukcja masy ciała, natomiast w grupie glipizydu jej wzrost – różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazuje na korzystny wpływ dapagliflozyny na redukcję masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2,

MD = -4,65 kg (95% CI: -5,14; -4,17), $p < 0,0001$. Podobnie dla oceny w 104. tygodniu próby odnotowano, że dapagliflozyna zwiększała redukcję masy ciała, podczas gdy w grupie glipizydu odnotowano wzrost masy ciała – różnica między grupami pozostała znamienne statystycznie, MD = -5,06 kg (95% CI: -5,72; -4,40).

Odsetek chorych z redukcją masy ciała \geq 5%. Zarówno po 52, jak i 104 tygodniach leczenia prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała większej lub równej 5% jest istotnie, odpowiednio około 13- i 8-krotnie większe w trakcie leczenia dapagliflozyną dodaną do metforminy w porównaniu do skojarzenia glipizydu i metforminy, odpowiednio RB = 13,33 (95% CI: 7,23; 24,81), NNT = 4 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$ i RB = 8,17 (95% CI: 4,25; 15,89), NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Zmiana obwodu talii. Średnia zmiana obwodu w talii podczas stosowania dapagliflozyny wynosiła -2,33 cm, natomiast podczas leczenia glipizydem 1,09 cm. Obserwowana różnica między grupami była znamienne statystycznie, MD = -3,42 cm (95% CI: -4,14; -2,69).

Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii. Ryzyko zakończenia leczenia z powodu braku kontroli glikemii było znamienne, o 93% mniejsze w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy glipizydu, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,42), NNT = 31 (95% CI: 19; 63). W próbie podano także, że czas do przerwania leczenia był dłuższy w grupie dapagliflozyny w porównaniu do glipizydu.

Odsetek chorych uzyskujących jednocześnie kontrolę glikemii, zmniejszenie masy ciała oraz brak hipoglikemii. Chorzy otrzymujący dapagliflozynę znamienne częściej uzyskiwali opisany złożony punkt końcowy, niż chorzy leczeni glipizydem (20,6% vs 1,9%), RB = 11,07 (95% CI: 5,01; 24,73), NNT = 6 (95% CI: 5; 8).

Bezpieczeństwo

Zarówno jakiegokolwiek, jak i poważne (*serious*) działania niepożądane występowały w obu analizowanych grupach z podobną częstością w okresie 52 tygodni leczenia – odpowiednio RR = 1,00 (95% CI: 0,93; 1,08) i RR = 0,76 (95% CI: 0,50, 1,16). Także w 2-letnim okresie obserwacji odsetek chorych

z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi był podobny w obu analizowanych grupach. W badaniu podano również, że większość obserwowanych działań niepożądanych wystąpiła w czasie pierwszego roku obserwacji i miała charakter łagodny do umiarkowanego oraz ustępowała po zastosowaniu leczenia standardowego. Brak istotnych różnic między dapagliflozyną jako terapią dodaną do metforminy a glipizydem z metforminą stwierdzono także w przypadku oceny zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych oraz jakiegokolwiek działań niepożądanych związanych z prowadzoną terapią – odpowiednio RR = 1,55 (95% CI: 0,95; 2,53) i RR = 1,00 (95% CI: 0,80; 1,26).

Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zgonów między grupą chorych stosujących dapagliflozynę a chorymi leczonymi glipizydem, RR = 0,14 (95% CI: 0,01; 1,53).

Ryzyko wystąpienia większości AEs odnotowanych w badaniu *Nauck 2011* nie różniło się znamienne statystycznie w grupie dapagliflozyny w porównaniu z glipizydem w okresie 52 tygodni terapii. Jedynie w przypadku zakażenia dróg moczowych, obniżenia klirensu kreatyniny oraz kandydozy sromu i pochwy ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych było istotnie, od 2% do 7% wyższe u chorych stosujących dapagliflozynę jako terapię dodaną do metforminy w porównaniu z glipizydem, również w skojarzeniu z metforminą, odpowiednio RR = 1,77 (95% CI: 1,003; 3,143), NNH = 32 (95% CI: 16; 6114), RR = 2,44 (95% CI: 1,05; 5,68), NNH = 41 (95% CI: 20; 636) i RR = 7,03 (95% CI: 1,80; 27,63), NNH = 34 (95% CI: 19; 83). Z kolei w przypadku zawrotów głowy ryzyko było istotnie, o około 60% niższe w grupie dapagliflozyny w porównaniu do glipizydu, RR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,72), NNT = 19 (95% CI: 12; 49).

W przypadku działań o szczególnym znaczeniu zaobserwowano, że znamienne większe ryzyko w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu i metforminy występuje w okresie 52 tygodni zarówno dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, jak i moczowych (odpowiednio RR = 4,57 [95% CI: 2,45; 8,58], NNH = 11 [95% CI: 8; 17] i RR = 1,70 [95% CI: 1,07; 2,70], NNH = 23 [95% CI: 12; 161]), a w okresie 104 tygodni dla zdarzeń wskazujących

na zakażenie dróg płciowych, RR = 5,12 (95% CI: 2,60; 10,17), NNH = 9 (95% CI: 7, 13). Częstość występowania zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych w 104-tygodniowym okresie obserwacji, jak również niedociśnienia tętniczego, odwodnienia i hipowolemii, a także upośledzenia czynności lub niewydolności nerek w 52-tygodniowym okresie leczenia nie była istotnie różna między analizowanymi grupami.

Wyniki badania *Nauck 2011* wskazują na istotne różnice zmiany parametrów laboratoryjnych w 52. tygodniu próby w grupie dapagliflozyny w odniesieniu do glipizydu: stężenie kreatyniny w osoczu (MD = -3,8 $\mu\text{mol/l}$ [95% CI: -6,30; -1,30]), klirens kreatyniny obliczony na podstawie wyjściowej masy ciała (MD = 5,4 ml/min./1,73 m² [95% CI: 2,91; 7,89]), współczynnik GFR (MD = 4,9 ml/min./1,73 m² [95% CI: 2,68; 7,12]), stężenie kwasu moczowego w osoczu (MD = -61,3 $\mu\text{mol/l}$ [95% CI: -70,72; -51,88]), stężenie azotu mocznikowego we krwi (MD = 0,4 mmol/l [95% CI: 0,19; 0,61]), stężenie glukozy w moczu (MD = 145,3 mmol/l [95% CI: 134,39; 156,21]), stosunek stężenia glukoza/kreatynina w moczu (MD = 34,09 [95% CI: 31,11; 37,07]), stężenie jonów K⁺ (MD = -0,1 mmol/l [95% CI: -0,17; -0,03]), stężenie jonów Mg²⁺ (MD = 0,08 mmol/l [95% CI: 0,05; 0,11]), hematokryt (MD = 2,47% [95% CI: 2,10; 2,84]), stężenie cholesterolu HDL (MD = 0,156 mmol/l [95% CI: 0,104; 0,210]), stężenie cholesterolu całkowitego (MD = 2,09 mmol/l [95% CI: 1,89; 2,29]), stężenie cholesterolu LDL (MD = 0,44 mmol/l [95% CI: 0,12; 0,76]), stężenie wolnych kwasów tłuszczowych (MD = -2,62 mg/dl [95% CI: -3,23; -2,01]) oraz aktywność AST i ALT (odpowiednio MD = -3,3 U/l [95% CI: -4,69; -1,91] i MD = -5,8 U/l [95% CI: -7,76; -3,84]). W przypadku zmian pozostałych parametrów laboratoryjnych nie odnotowano znamiennych różnic między analizowanymi grupami interwencji. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Langkilde 2012* podano, że zastosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą prowadzi do osiągnięcia bardziej stabilnej kontroli glikemii oraz obniżenia stężenia proinsuliny na czczo w odniesieniu do podawania chorym glipizydu i metforminy. Działania te związane są z mechanizmem działania leku – zwiększoną diurezą i glikozurią.

Analiza danych dotyczących parametrów życiowych wykazała, że zarówno w przypadku skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi, odnotowano, że stosowanie dapagliflozyny przez 52 tygodnie istotnie wpływa na ich obniżenie w porównaniu do leczenia glipizydem, odpowiednio MD = -5,0 mmHg (95% CI: -6,7; -3,4) i MD = -1,2 mmHg (95% CI: -2,3; -0,2). W badaniu *Nauck 2011* odnotowano brak znamiennych różnic między analizowanymi grupami w przypadku oceny zmiany częstotliwości tętna mierzonego w pozycji siedzącej.

Dapagliflozyna vs inhibitory DPP-4 (w skojarzeniu z metforminą) – porównanie pośrednie

Celem oceny dapagliflozyny w odniesieniu do inhibitorów peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4), wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator (pochodne sulfonilomocznika). Ostatecznie zidentyfikowano 5 prób klinicznych spełniających kryteria włączenia (dla analizy skojarzenia z metforminą w okresie obserwacji co najmniej 52 tygodnie): badanie *Nauck 2011*, gdzie porównano dapagliflozynę z glipizydem, próby *Göke 2010* oraz *Nauck 2007*, gdzie porównywano do glipizydu odpowiednio saksagliptynę oraz sitagliptynę, a także próby *Filozof 2010* oraz *Ferrannini 2009*, w których porównano wildagliptynę z odpowiednio gliklazylem oraz glimepirydem.

Skuteczność kliniczna

Zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało znamiennych statystycznie różnic pomiędzy dapagliflozyną, a inhibitorami DPP-4 – różnice zmian tego parametru wyniosły -0,07 (mediana: -0,07; [95% CrI: -0,19; 0,05]). Obliczenia z wykorzystaniem modelu efektów losowych były zbliżone. W przypadku uwzględnienia danych dla populacji mITT badań *Göke 2010* oraz *Nauck 2007* wyniki były podobne i wyniosły -0,08 (mediana -0,08 [95% CrI: -0,29; 0,15]) dla DAPA vs DPP-4. Obliczenia dla modelu efektów losowych były podobne. W przypadku porównania DAPA vs SU również nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy tymi lekami.

Zmiana masy ciała. W każdym z przeprowadzonych porównań dapagliflozyna znamiennie zmniejszała

masę ciała leczonych chorych, w stopniu większym niż komparatory. Dla porównania DAPA vs DPP-4 różnice pomiędzy grupami wskazywały na znamienne korzystniejszy efekt w grupie dapagliflozyny: -2,75 kg (mediana -2,75; [95% CrI: -3,30; -2,20]) w modelu efektów stałych. Model efektów losowych potwierdził uzyskane wyniki; podobne rezultaty obserwowano dla porównania DAPA vs SU.

Hipoglikemia. Dla porównania DAPA vs DPP-4 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania hipoglikemii, zarówno w modelu efektów stałych, gdzie iloraz szans wystąpienia hipoglikemii pomiędzy analizowanymi grupami wyniósł 0,65 (mediana 0,62; [95% CrI: 0,32; 1,15]), jak również modelu efektów losowych. W porównaniu do pochodnych sulfonylomocznika, częstość występowania epizodów hipoglikemii była statystycznie znamienne niższa w przypadku zastosowania dapagliflozyny, w obu analizowanych modelach.

Ciężka hipoglikemia. Iloraz szans wystąpienia ciężkiej hipoglikemii wyniósł 5,01 (mediana 1,09 [95% CrI: 0,00; 32,59]) i 69,60 (mediana 1,17 [95% CrI: 0,00; 154,50]), odpowiednio w modelu efektów stałych i losowych dla porównania DAPA vs DPP-4. Wyniki dla porównania DAPA vs SU były podobne.

Bezpieczeństwo

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazywało na ogólnie podobny profil bezpieczeństwa analizowanych leków, większość przeprowadzonych analiz nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w szansie wystąpienia danego działania niepożądanego (lub grupy działań, w tym również zgonów). Porównanie z inhibitorami DPP-4 wskazywało na znamienne większą szansę wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, a także działań niepożądanych związanych z leczeniem, odpowiednio OR = 2,19 (mediana 2,10; [95% CrI: 1,18; 3,78]) oraz OR = 2,63 (mediana 2,59; [95% CrI: 1,86; 3,63]) w modelu efektów stałych. Ponadto, wykazano również, że szansa wystąpienia zapalenia oskrzeli była znamienne większa w przypadku terapii zawierającej dapagliflozynę, w porównaniu do DPP-4: OR = 3,53 (mediana 3,03; [95% CrI: 1,06; 8,99]) w modelu efektów stałych. Niemniej w mo-

delu efektów losowych wszystkie uzyskane wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej. W przypadku porównania z pochodnymi SU, jedyne istotne statystycznie różnice stwierdzono w szansie wystąpienia zawrotów głowy, która była mniejsza w przypadku dapagliflozyny.

Wnioski

Dapagliflozyna to selektywny inhibitor kotransportera glukozy-sodowego, który zwiększa diurezę i glikozurię. Wnioskowane wskazanie refundacyjne to stosowanie dapagliflozyny w le-

Wyniki przeprowadzonego systematycznego przeglądu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny wskazują, że wpływa ona korzystnie na najważniejsze punkty końcowe leczenia cukrzycy: kontrolę glikemii, masę ciała, ciśnienie tętnicze krwi oraz hipoglikemię.

W każdym z włączonych badań wykazano, że dapagliflozyna stosowana jako terapia dodana, w porównaniu z placebo istotnie zwiększa kontrolę glikemii u leczonych chorych. W przypadku porównania dapagliflozyny z glipizydem wykazano podobne zmniejszenie zawartości HbA1c w horyzoncie 52 tygodni badania, natomiast w dłuższym okresie czasu uzyskano już lepszą skuteczność kontroli glikemii w grupie leczonych dapagliflozyną.

W analizowanych badaniach wykazano, że dapagliflozyna zmniejszała masę ciała leczonych chorych; efekt ten był większy niż w kontroli i osiągał znamienność statystyczną. W porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika, odnotowano znaczne różnice pomiędzy obydwojema lekami – dapagliflozyna w sposób znamienne powodowała zmniejszenie masy ciała, natomiast terapia glipizydem prowadziła do wzrostu masy ciała chorych. Prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała większej lub równej 5% jest istotnie, odpowiednio około 13- i 8-krotnie większe w trakcie leczenia dapagliflozyną przez 52 oraz 104 tygodnie, dodaną do metforminy w porównaniu do skojarzenia glipizydu i metforminy.



U chorych otrzymujących dapagliflozynę odnotowywano znamienne statystycznie zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi, w porównaniu do chorych leczonych glipizydem, gdzie ciśnienie to ulegało zwiększeniu.

W analizowanych badaniach częstość zdarzeń hipoglikemii była podobna u chorych otrzymujących dapagliflozynę w porównaniu do placebo. Natomiast w porównaniu do pochodnych sulfonylomocznika chorzy leczeni dapagliflozyną raportowali hipoglikemię około 10-krotnie rzadziej niż pacjenci otrzymujący glipizyd – zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie leczenia.

Dapagliflozyna dodana do nieskutecznej terapii metforminą charakteryzowała się dobrym profilem

bezpieczeństwa. Większość raportowanych działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i rzadko prowadziła do przerwania terapii, a poważne działania niepożądane występowały u niewielkiego odsetka chorych (około kilku procent).

Powyższe wnioski wskazują, że lek Forxiga (dapagliflozyna) jest skuteczną oraz bezpieczną alternatywą leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2



Wykaz skrótów

AEs	działania niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginowa
BMI	z ang. <i>body mass index</i>
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (z ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
FBG	stężenie glukozy we krwi na czczo (z ang. <i>fasting blood glucose</i>)
FBG	stężenie glukozy w osoczu na czczo (z ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
FT	stężenie trójglicerydów na czczo (z ang. <i>fasting triglycerides</i>)
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (z ang. <i>glomerular filtration rates</i>)
GGN	górną granicę normy
GLIM	glimepiryd
HbA1c	hemoglobina glikowana (zawartość wyrażona jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny)
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości (z ang. <i>high density lipoprotein</i>)
INS	insulina
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości (z ang. <i>low density lipoprotein</i>)
LOCF	z ang. <i>last observation carried forward</i>
MD	średnia różnica (z ang. <i>mean difference</i>)
MET	metformina
OADs	doustne leki przeciwcukrzycowe (z ang. <i>oral antidiabetic drugs</i>)
OGTT	doustny test tolerancji glukozy (z ang. <i>oral glucose-tolerance test</i>)
p.p.	punkt procentowy
PBO	placebo
pc.	powierzchnia ciała
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>serious adverse events</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (z ang. <i>systolic blood pressure</i>)
TC	cholesterol całkowity (z ang. <i>total cholesterol</i>)
TDDI	całkowita dobową dawkę insuliny (z ang. <i>total daily dose of insulin</i>)
TZD	tiazolidinediony
UTI	zakażenie dróg moczowych (z ang. <i>urinary tract infection</i>)
w.p.	wartość początkowa
DAPA	dapagliflozyna
DPP-4	inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4
SU	pochodne sulfonilomocznika
INS	insulina

Analiza kliniczna

Rozdział

II

1.1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny (Forxiga [REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTM 2010*), Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 2012*), oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, obok przedstawienia ich w poszczególnych rozdziałach, zbiorczo przedstawiono w załączniku.

1.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (M.R., Ł.K.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) na drodze konsensusu.

1.2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Przeszukiwano także piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeprowadzono wyszukiwanie materiałów konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (data ostatniego dostępu – 18 stycznia 2013 r.):

- *American Diabetes Association (ADA) Scientific Session* – od roku 2009 do 2012;
- *European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting* – od roku 2009 do 2012;
- *International Diabetes Federation (IDF) World Diabetes Congress* – 2009 i 2011 rok;
- *The 3rd World Congress on Controversies to Consensus, Obesity and Hypertension (CODHy)* – 2010 i 2012 rok;
- *Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease (WCIRDC)* – od 2009 do 2011 roku.

Ponadto konsultowano się ekspertami klinicznymi:

1.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii



wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

Przed opracowaniem strategii wyszukiwania wykonano szybki przegląd celem identyfikacji badań bezpośrednio porównujących (*head-to-head*) dapagliflozynę jako terapię dodaną do metforminy ze zdefiniowanymi komparatorami. Odnaleziono dwa badania RCT porównujące dapagliflozynę z placebo oraz jedno badanie porównujące dapagliflozynę z glipizydem. Na tej podstawie założono konieczność wykonania porównania pośredniego dapagliflozyny z innymi komparatorami (leki z grupy pochodnych SU i DPP-4). Strategia wyszukiwania została więc opracowana z uwzględnieniem badań, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim.

W przypadku wyszukiwania pierwotnych danych klinicznych dla dapagliflozyny opracowana strategia objęła zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa); natomiast w odniesieniu do wyszukiwania badań dla komparatorów celem wykonania porównania pośredniego, zastosowano filtr na badania z randomizacją.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	[REDACTED]
11	[REDACTED]



Nr	Kwerendy
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■



Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez El-sevier.

Nr	Kwerendy*
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	[REDACTED]
11	[REDACTED]
12	[REDACTED]
13	[REDACTED]
14	[REDACTED]
15	[REDACTED]
16	[REDACTED]
17	[REDACTED]
18	[REDACTED]
19	[REDACTED]
20	[REDACTED]
21	[REDACTED]
22	[REDACTED]
23	[REDACTED]
24	[REDACTED]
25	[REDACTED]
26	[REDACTED]
27	[REDACTED]
28	[REDACTED]
29	[REDACTED]
30	[REDACTED]
31	[REDACTED]
32	[REDACTED]
33	[REDACTED]
34	[REDACTED]
35	[REDACTED]
36	[REDACTED]
37	[REDACTED]
38	[REDACTED]
39	[REDACTED]
40	[REDACTED]
41	[REDACTED]
42	[REDACTED]
43	[REDACTED]
44	[REDACTED]
45	[REDACTED]
46	[REDACTED]
47	[REDACTED]
48	[REDACTED]
49	[REDACTED]
50	[REDACTED]
51	[REDACTED]
52	[REDACTED]
53	[REDACTED]
54	[REDACTED]
55	[REDACTED]
56	[REDACTED]
57	[REDACTED]
58	[REDACTED]
59	[REDACTED]
60	[REDACTED]
61	[REDACTED]
62	[REDACTED]
63	[REDACTED]
64	[REDACTED]
65	[REDACTED]
66	[REDACTED]
67	[REDACTED]
68	[REDACTED]
69	[REDACTED]
70	[REDACTED]
71	[REDACTED]
72	[REDACTED]
73	[REDACTED]
74	[REDACTED]
75	[REDACTED]
76	[REDACTED]
77	[REDACTED]
78	[REDACTED]
79	[REDACTED]
80	[REDACTED]
81	[REDACTED]
82	[REDACTED]
83	[REDACTED]
84	[REDACTED]
85	[REDACTED]
86	[REDACTED]
87	[REDACTED]
88	[REDACTED]
89	[REDACTED]
90	[REDACTED]
91	[REDACTED]
92	[REDACTED]
93	[REDACTED]
94	[REDACTED]
95	[REDACTED]
96	[REDACTED]
97	[REDACTED]
98	[REDACTED]
99	[REDACTED]
100	[REDACTED]

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy*
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]

Nr	Kwerendy*
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 26 lipca 2012 r. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem po aktualizacji: do 15 stycznia 2013 r.

1.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji uwzględniając schemat PICO:

[REDACTED]

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, porównujące ocenianą interwencję (dapagliflozynę)

Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, poszukiwano badań obserwacyjnych (z grupą kontrolną lub bez), pragmatycznych, postmarketingowych oraz rejestrów chorych.

Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także abstrakty, które opisują dodatkowe wyniki z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Ponieważ odnaleziono tylko jedno badanie RCT oceniające bezpośrednio dapagliflozynę z aktywnym komparatorem – glipizydem (przedstawicielem pochodnych SU), celem wykonania porównania pośredniego tworzącego sieć zależności: dapagliflozyna-pochodne sulfonylomocznika-inhibitory DPP-4, analizę rozszerzono o badania przeprowadzone w docelowej populacji chorych, bezpośrednio porównujące zdefiniowane leki z grupy pochodnych SU i inhibitory DPP-4. W tym przypadku włączano jedynie badania z randomizacją prezentujące wyniki w co najmniej 52-tygodniowym okresie obserwacji (ze względu na zjawisko krzywej „J” w przypadku leków inkretynowych i pobudzających wydzielanie insuliny – por. porównanie pośrednie).

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

1.2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- *Cochrane Library*,
 - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
 - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
 - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,
 - *Health Technology Assessment (HTA) Database*,
 - *Ongoing Reviews Database*;

- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

1.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Strategię wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast w załączniku do niniejszego raportu zestawiono liczbę trafień dla poszczególnych kwerend.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	dapagliflozin[all]	80
2	meta-analysis[ptyp]	33576
3	systematic[sb]	181622
4	#2 OR #3	182005
5	#1 AND #4	3

Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	dapagliflozin	285
2	[meta analysis]/lim	51759
3	[systematic review]/lim	52590
4	#2 OR #3	81772
5	#1 AND #4	6

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	dapagliflozin in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments	4

Data ostatniego wyszukiwania: do 26 lipca 2012 r. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem po aktualizacji: do 15 stycznia 2013 r.

1.2.1.6 Aktualizacja wyszukiwania

Celem aktualizacji wyszukiwania po zakończeniu opisu głównej części raportu za pomocą przedstawionych powyżej kwerend wykonano ponowne wyszukiwanie w bazach informacji medycznych poszukując nowych publikacji (pierwotnych i wtórnych), które mogły pojawić się w okresie od przeprowadzenia poprzedniego wyszukiwania. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem po aktualizacji: do 15 stycznia 2013 r.

1.2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (URPL), EMA (EPAR) i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne, oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

1.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informację na temat populacji, interwencji i punktów końcowych (M.R., Ł.K.). W przypadku wystąpienia wątpliwości rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

1.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości rozwiązywano z udziałem trzeciej osoby na drodze konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono obecność i poprawność randomizacji, zaślepienia i maskowania próby oraz opisu utraty pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Wiarygodność badań bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2012*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (*AOTM 2010*).

1.2.5 Analiza statystyczna

W przypadku analizy cech dychotomicznych, stosując metodę Mantela-Haenszela, obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, uczestni

czącej w nich populacji, interwencji i definicji punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Gdy tylko to było możliwe, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano testem Q Cochran'a i statystyką I, w przypadku jej stwierdzenia ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Dodatkowo przyczyny heterogeniczności oceniano wizualnie na wykresach L'Abbé'go przedstawiających zależności prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku stwierdzenia znacząco różnego prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie kontrolnej, oceniano, czy wartość ryzyka względnego jest stała. Systematyczny błąd publikacji oceniano na wykresach kominowych (gdy analizowano powyżej 3 badań) oraz testem Kendall'a. Wyniki, gdy tylko to było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software* v. 2.7.8 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

W przypadku nie wystąpienia ocenianych zdarzeń w jednej z grup, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, stanowiąc o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Gdy było to możliwe wykonywano wiarygodne porównanie bezpośrednie, na podstawie badań *head-to-head*. W przypadku braku takiej możliwości wykonywano porównanie pośrednie wykorzystując metaanalizę sieciową (MTC).

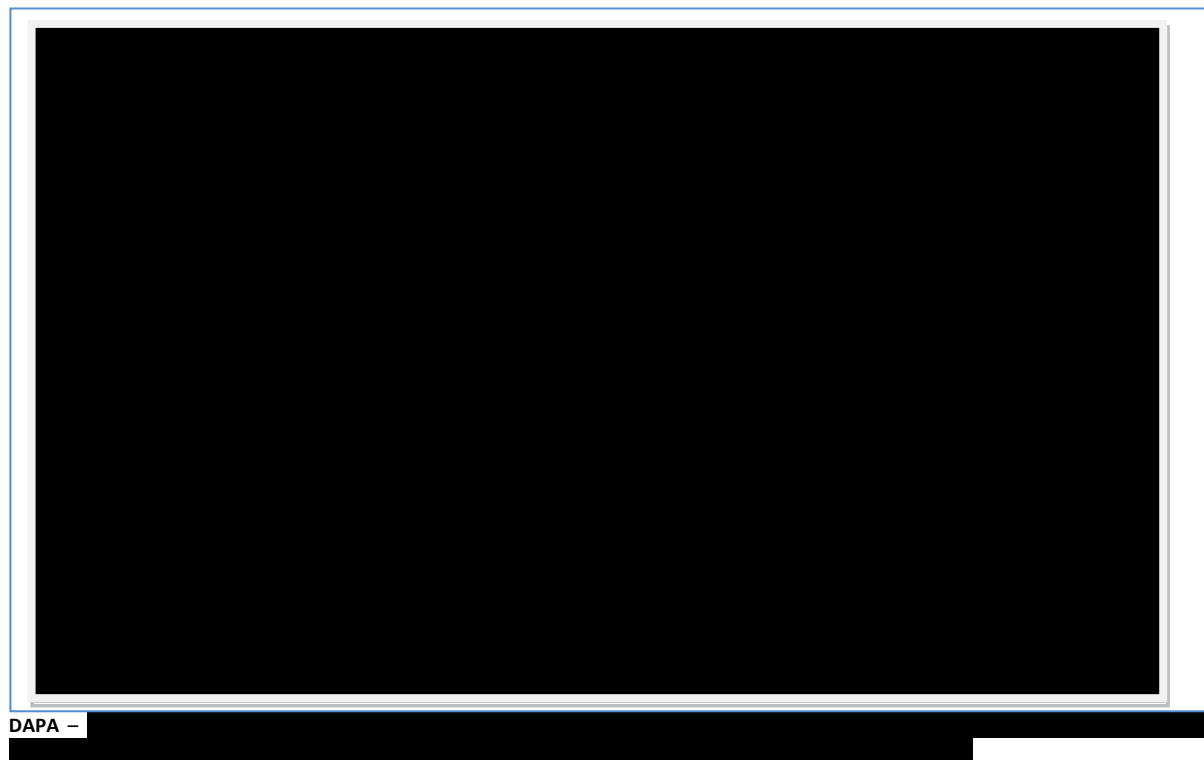
Metaanaliza sieciowa (model *mixed treatment comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;

- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Na schematach poniżej przedstawiono sieć zależności pomiędzy poszczególnymi interwencjami, użytymi w porównaniu pośrednim wykorzystanym w niniejszym raporcie.

Wykres 1. Sieć zależności pomiędzy lekami biologicznymi wykorzystanymi w niniejszej analizie.



W przeprowadzonym w niniejszym raporcie porównaniu pośrednim do obliczeń zaadaptowano hierarchiczne modele bayesowskie, przedstawione w raporcie dotyczącym oceny efektywności oraz bezpieczeństwa dapagliflozyny wykonanym na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego przez firmę Oxford Outcomes (*Oxford Outcomes 2011*). Modele zostały opracowane dla oceny danych dychotomicznych oraz ciągłych, w dwóch wariantach: modelu efektów stałych (z ang. *fixed*), jak również modelu efektów losowych (z ang. *random*). W obliczeniach wykorzystano zaktualizowany model *random* dla danych ciągłych, opisany w dokumencie weryfikującym obliczenia statystyczne wspomnianego

raportu (Orme 2012), a w przypadku pozostałych modeli wykorzystano kody źródłowe z raportu *Oxford Outcomes 2011*, jednak wprowadzono w nich zmiany polegające na uwzględnieniu wartości *a priori* przedstawionych w *Orme 2012*, w związku z czym w każdym z modeli były one jednakowe.

Wspomniane modele implementowano w programie WinBUGS, wersja 1.4.3 (*Medical Research Council Biostatistics Unit, Cambridge, UK*). Parametry modelu szacowane są metodą łańcuchów Markowa Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 120 000 powtórzeń (pierwsze 20000 wyników jest odrzucane z końcowej analizy jako niepewne).

1.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeglądu systematycznego badań wtórnych uzyskano ogółem 12 trafień. W pełnych tekstach analizowano 6 publikacji. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 4 aktualne przeglądy systematyczne dotyczące dapagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2: *Anderson 2012, Brooks 2009, Musso 2012, Shah 2012*. Ponadto w wyniku analizy wyników wyszukiwania dla ogólnej strategii dla pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano jeden dodatkowy przegląd systematyczny – *Jabbour 2008*. Przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych analizowanych w postaci pełnych tekstów przedstawiono w załączniku.

W ramach przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania uzyskano 18 trafień w analizowanych bazach danych, z czego 8 poddano analizie w pełnym tekście. Ostatecznie włączono 5 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia (*Clar 2012, Esther 2012, Kim 2012, Plosker 2012* oraz *Paisley 2013*) – przyczyny wykluczenia pozostałych 3 publikacji przedstawiono w załączniku .

Odnaleziono również w zasobach Cochrane protokół przeglądu systematycznego (*Raval 2011*) mający na celu ocenę skuteczności terapii dapagliflozyną u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, jednak nie opublikowano jeszcze wyników tego opracowania.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowy opis włączonych przeglądów systematycznych.

Tabela 7. Opis przeglądu systematycznego *Anderson 2012*.

Źródło	Anderson 2012
Źródło finansowania	Nie podano informacji; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Ocena farmakologii, farmakokinetyki, bezpieczeństwa i skuteczności terapii dapagliflozyną
Przeszukane bazy da-	Baza danych MEDLINE, i baza aktualnie trwających badań ClinicalTrials.gov. Przeszukano również

nnych	referencje odnalezionych badań.
Język	język angielski
Rodzaj badań	Typ: badania kliniczne oraz abstrakty i prezentacje doniesień konferencyjnych, badania w toku Populacja: zdrowi ludzie oraz chorzy z cukrzycą typu 2 Interwencja: dapagliflozyna
Zakres wyszukiwania	1995 do listopada 2011
Punkty końcowe	zmiana HbA1c, FPG, masy ciała, ocena bezpieczeństwa
Ocena wiarygodności	nie przedstawiono
Badania włączone	Dapagliflozyna badania I fazy: 3 badania prowadzone w populacji zdrowych ludzi (jedno zawierało populację zdrowych osób oraz osób z cukrzycą typu 2); badania II fazy: <i>Wilding 2009</i> (po niepowodzeniu leczenia insuliną), <i>List 2009</i> (chorzy wcześniej nieleczeni), <i>Komoroski 2009</i> (większość chorych wcześniej nieleczona); badania III fazy: <i>Ferrannini 2010</i> (monoterapia), <i>Nauck 2011</i> (+ metformina), <i>Bailey 2010</i> (+ metformina), <i>Strojek 2011</i> (+ glimepiryd) Poniżej przedstawiono tylko wyniki badań prowadzonych w populacji uwzględnionej w niniejszym raporcie: chorzy z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii metforminą, leczenie dapagliflozyną (10 mg) dodaną do lub metforminy lub glimepirydu. W badaniu <i>Nauck 2011</i> 52-tyg. okres obserwacji ukończyło 77,9% chorych. Około 87% chorych otrzymywało 10 mg dapagliflozyny i 72,5% chorych otrzymywało 20 mg glipizydu. W badaniu wykazano równoważność obu leków pod względem wpływu na zmianę stężenia HbA1c, która wyniosła -0,52 p.p. (95% CI: -0,60; -0,44) w obu grupach. U chorych leczonych dapagliflozyną wykazano istotne zmniejszenie masy ciała (-3,22 kg), a w grupie glipizydu masa ciała zwiększyła się (1,44 kg), $p < 0,0001$. Chorzy z grupy glipizydu około 10 razy częściej kończyli terapię z powodu hipoglikemii i częściej kończyli leczenie z powodu niewystarczającej kontroli glikemicznej w porównaniu do leczenia dapagliflozyną. W badaniu <i>Bailey 2010</i> po 24 tyg. terapii w obu grupach chorzy uzyskali redukcję HbA1c, ale różnica pomiędzy chorymi stosującymi dapagliflozynę a placebo była istotna statystycznie, -0,84 p.p. vs -0,30 p.p., $p < 0,0001$. Również FPG uległo istotnie większej redukcji w grupie dapagliflozyny niż placebo, -23,4 mg/dl vs -5,9 mg/dl. Częstość łagodnej hipoglikemii była podobna, a poważnych przypadków hipoglikemii nie odnotowano. Również częstość UTI była podobna, ale zakażenia narządów płciowych były istotnie częstsze u chorych stosujących dapagliflozynę niż placebo. Ogółem dapagliflozyna była dobrze tolerowana, AEs nie były częste. W największym badaniu III fazy (<i>Nauck 2011</i> , glipizyd vs dapagliflozyna) najczęstszymi AEs były zapalenie śluzówki nosa i gardła (15,0% vs 10,6%), nadciśnienie tętnicze (8,6% vs 7,4%), grypa (7,4% w obu), UTI (4,2% vs 7,4%), zakażenia górnych dróg oddechowych (7,6% vs 5,9%), ból głowy (4,2% vs 5,2%). AEs występowały z podobną częstością u chorych leczonych dapagliflozyną i placebo lub terapią aktywną (glipizyd). W badaniach III fazy częstość SAEs była niewielka we wszystkich grupach, nie odnotowano zgonów. W badaniach tych ze względu na mechanizm akcji dapagliflozyny zwracano szczególną uwagę na oznaki i objawy wskazujące na zakażenia dróg moczowych lub płciowych. Odsetek chorych z objawami zakażenia narządów płciowych wynosił 6,2-10,6% u chorych stosujących dapagliflozynę (częściej u chorych otrzymujących większą dawkę, 10 mg) w porównaniu do 2,5% chorych stosujących placebo. Objawy wskazujące na UTI występowały u 4,2-8,8% chorych leczonych dapagliflozyną i 6,4% chorych leczonych placebo lub glipizydem – nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zdiagnozowanych UTI. W badaniach nie wykazano zwiększonego ryzyka zaburzeń nerek ani progresji nefropatii cukrzycowej u chorych stosujących dapagliflozynę, jednak w celu długoterminowej oceny potencjalnych AEs związanych z nerkami potrzeba danych z dłuższego okresu obserwacji.
Wyniki	
Wnioski	Dapagliflozyna jest nowym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, który wykazuje obiecujące wyniki zarówno w monoterapii jak i skojarzeniu z aktualnie dostępnymi preparatami w badaniach III fazy. Autorzy badań doszli do wniosku, że dapagliflozyna jest bezpieczna i efektywna jako terapia dodana u chorych leczonych insuliną, metforminą lub glimepirydem. Lek nie wymaga jakiego-

kolwiek dopasowywania dawki, gdy podawany jest jako terapia skojarzona z jednym z następujących preparatów: pioglitazonem, metforminą, glimepirydem lub sitagliptyną.

Tabela 8. Opis przeglądu systematycznego Brooks 2009.

Źródło	Brooks 2009
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania oraz na temat konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Ocena farmakologii, farmakokinetyki, bezpieczeństwa i skuteczności terapii dapagliflozyną w badaniach III fazy.
Przeszukane bazy danych	Baza danych MEDLINE, i baza aktualnie trwających badań ClinicalTrials.gov. Przeszukano również referencje odnalezionych badań.
Język	język angielski
Rodzaj badań	Typ: badania kliniczne, w celu uzyskania dodatkowych danych włączano także abstrakty i prezentacje doniesień konferencyjnych, badania w toku, włączano głównie badania na ludziach, ale dla poszerzenia włączano również badania na zwierzętach Populacja: zdrowi ludzie oraz chorzy z cukrzycą typu 2 Interwencja: dapagliflozyna
Zakres wyszukiwania	1995 do marca 2009
Punkty końcowe	zmiana HbA1c, FPG, masy ciała, klirens glukozy, ocena bezpieczeństwa
Ocena wiarygodności	nie przedstawiono
Badania włączone	Włączono dwa badania prowadzone w populacji chorych z cukrzycą typu 2; w <i>List 2009</i> byli to pacjenci wcześniej nieleczeni, a w <i>Komoroski 2009</i> większość chorych nie była wcześniej leczona. Na stronie clinical.trials.gov odnaleziono 7 badań RCT prowadzonych w populacji chorych z cukrzycą typu 2.
Wyniki	Ponieważ w obu badaniach uwzględnionych w przeglądzie (<i>List 2009</i> i <i>Komoroski 2009</i>) oceniano populację niezgodną z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszym raporcie, nie przedstawiono wyników tych badań.
Wnioski	Dapagliflozyna, inhibitor SGLP2, stanowi nową obiecującą opcję leczenia cukrzycy typu 2. Wyniki z trwających badań klinicznych III fazy wskazują na jej wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa wśród różnych populacji chorych i scenariuszy klinicznych.

Tabela 9. Opis przeglądu systematycznego Clar 2012.

Źródło	Clar 2012
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania, jednak zaznaczono brak konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych, metaanaliza danych.
Cel	Ocena efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyny oraz kanagliflozyny) w ramach podwójnej lub potrójnej terapii u chorych z cukrzycą typu 2.
Przeszukane bazy danych	Baza danych MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, Cochrane (wszystkie działy), NHS (przeglądy HTA), SCI, i bazy aktualnie trwających badań: ClinicalTrials.gov oraz Current Control Trials. Przeszukano również referencje odnalezionych badań. Przeszukano również konferencje <i>American Diabetes Associations</i> , <i>European Association for the Study of Diabetes</i> w poszukiwaniu doniesień konferencyjnych, przejrano również zasoby EMA oraz FDA.
Język	nie sprecyzowano

Rodzaj badań	<p>Typ: badania kliniczne, w celu uzyskania dodatkowych danych włączano także abstrakty i prezentacje doniesień konferencyjnych, badania w toku.</p> <p>Populacja: chorzy z cukrzycą typu 2 (bez względu na pochodzenie etniczne) powyżej 18 roku życia, w szczególności starano się ocenić podgrupy chorych leczonych wcześniej (metforminą, SU, insuliną, DPP-4) oraz chorych z określonym czasem trwania choroby (< 2 lat od diagnozy, 3-9 lat oraz 10 lat lub więcej).</p> <p>Interwencja: inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna) w podwójnej lub potrójnej terapii dodane do metforminy, SU, DPP-4 lub insuliny, w porównaniu do placebo lub innej aktywnej interwencji (dodanej do takiego samego leku, jak w grupie SGLT2).</p>
Zakres wyszukiwania	2006 do października 2011 (aktualizacja lipiec 2012)
Punkty końcowe	<p>Główne: kontrola glikemii (wg zawartości HbA1c).</p> <p>Dodatkowe: zmiany masy ciała (kg) lub BMI, zmiany jakości życia, zdarzenia sercowo-naczyniowe, ocena bezpieczeństwa (w tym częstości występowania hipoglikemii oraz infekcji dróg moczowych).</p>
Ocena wiarygodności	Na podstawie <i>Cochrane Risk of Bias (Higgins 2011)</i> .
Badania włączone	8 badań RCT: 7 dla dapagliflozyny (<i>Bailey 2010, Bolinder 2012, Nauck 2011, Rosenstock 2012</i> [populacja po niepowodzeniu pioglitazonu], <i>Strojek 2011</i> [chorzy po niepowodzeniu glimepirydu], <i>Wilding 2009</i> [skojarzenie z insuliną], <i>Wilding 2012</i> [skojarzenie z insuliną]) oraz 1 dla kanagliflozyny (<i>Rosenstock 2012a</i> , nieuwzględniane w niniejszej analizie).
Wyniki	<p>Metaanaliza włączonych badań wykazała znamienne wyższą skuteczność dapagliflozyny (10 mg/dzień) w zmniejszaniu zawartości HbA1c w porównaniu do placebo – WMD = -0,54 (95% CI: -0,63; -0,44), $p < 0,00001$, jednak nie wykazano różnic w stosunku do glipizydu (<i>Nauck 2011</i>). W porównaniu do placebo, dapagliflozyna skutkowała istotnym zmniejszeniem masy ciała: WMD = -1,81 (95% CI: -2,04; -1,57), $p < 0,00001$, podobnie w porównaniu do glipizydu ($p < 0,0001$, <i>Nauck 2011</i>). Dapagliflozyna powodowała również zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi, a także skutkowała istotnym zmniejszeniem FPG w porównaniu do placebo (nie odnotowano istotnych różnic w stosunku do glipizydu).</p> <p>W przypadku dapagliflozyny obserwowano nieco częściej infekcje dróg moczowych oraz płciowych, nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania glikemii w porównaniu do placebo (w przypadku porównania z glipizydem, hipoglikemia występowała istotnie rzadziej w grupie dapagliflozyny).</p>
Wnioski	Inhibitory SGLT2 są efektywne w zmniejszaniu stężenia glukozy we krwi przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa (ocena bezpieczeństwa wymaga dalszych badań w dłuższym okresie obserwacji).

Tabela 10. Opis przeglądu systematycznego Esther 2012.

Źródło	Esther 2012
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania, jednak zaznaczono brak konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Opisanie inhibitorów SGLT2, ich mechanizmu działania, a także ich potencjalnej roli w leczeniu cukrzycy.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane, przeglądy EBM..
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Nie sprecyzowano, jednak opisano badania RCT oceniające dapagliflozynę u chorych z cukrzycą typu 2.
Zakres wyszukiwania	Nie sprecyzowano.

Punkty końcowe	Nie sprecyzowano.
Ocena wiarygodności	Nie sprecyzowano.
Badania włączone	<i>List 2009</i> (chorzy wcześniej nieleczeni), <i>Ferranini 2010</i> (chorzy wcześniej nieleczni), <i>Wilding 2009</i> (skojarzenie z insuliną), <i>Bailey 2010</i> , <i>Zhang 2010</i> (chorzy wcześniej nie leczeni oraz chorzy leczeni insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi)
Wyniki	Na podstawie analizowanych badań można stwierdzić, że dapagliflozyna obniża poziom FPG oraz HbA1c, przyczyniając się do poprawy kontroli glikemii. W analizowanych badaniach odnotowano również spadek masy ciała podczas leczenia tym lekiem, a także obniżenie skurczowego ciśnienia krwi. Spośród działań niepożądanych, najczęściej podczas leczenia dapagliflozyną odnotowywano zakażenia dróg moczowych oraz płciowych.
Wnioski	Inhibitory SGLT2 są nowymi lekami pozwalającymi leczyć cukrzycę niezależnie od stosowania insuliny. Choć efekt zmniejszania zawartości HbA1c nie jest znaczny, to leki z tej grupy dają dodatkowe korzyści w leczeniu cukrzycy przez zmniejszenie masy ciała oraz zmniejszenie ciśnienia krwi. Istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań, w dłuższym okresie obserwacji.

Tabela 11. Opis przeglądu systematycznego Jabbour 2008.

Źródło	Jabbour 2008
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania oraz na temat konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd badań klinicznych (przedstawiono źródła uzyskanych danych oraz strategię wyszukiwania, jednak nie zaznaczono, że przeprowadzone wyszukiwanie było przeglądem systematycznym).
Cel	Ocena mechanizmu działania SGLT2 i omówienie kilku inhibitorów SGLT2 znajdujących się na wczesnym etapie badań klinicznych.
Przeszukane bazy danych	Baza danych PubMed i Medline. Przeszukano również referencje odnalezionych badań oraz materiały doniesień konferencyjnych, głównie <i>American Diabetes Association</i> .
Język	nie sprecyzowano
Rodzaj badań	Typ: nie wprowadzono kryteriów odnośnie włączanych publikacji Populacja: chorzy na cukrzycę Interwencja: inhibitory SGLT2
Zakres wyszukiwania	do 1 listopada 2007
Punkty końcowe	ocena bezpieczeństwa
Ocena wiarygodności	nie przedstawiono
Badania włączone	Badania nad dapagliflozyną prowadzone w populacji ludzi chorych na cukrzycę: doniesienie konferencyjne <i>Komoroski 2007</i> (mieszana populacja, chorzy wcześniej nieleczeni lub leczeni metforminą) oraz informacje o tym badaniu w formie notatki prasowej firmy Bristol-Myers Squibb. Ponadto włączano badania na zwierzętach.
Wyniki	Badanie <i>Komoroski 2007</i> nie zostało włączone do niniejszego raportu (nie prezentowało oddzielnych danych dla chorych wcześniej stosujących metforminę), nie przedstawiono więc jego wyników.
Wnioski	Inhibitory SGLT2 stanowią opcję terapeutyczną opartą na nowym mechanizmie leczenia cukrzycy. Poprzez zwiększenie wydalania glukozy przez nerki, inhibitory SGLT2 powinny prowadzić do istotnej utraty kalorii i masy ciała. Tak więc, potencjalną korzyścią będzie redukcja stężenia glukozy we krwi i w tym samym czasie utrata masy ciała. Jednakże na podstawie aktualnie dostępnych wyników badań klinicznych nie wiadomo, czy utrata kalorii w postaci wydalanej glukozy z moczem będzie prowadzić do zwiększenia ilości spożywanego pokarmu w celu wyrównania ubytków energetycznych. Poprzez zwiększanie wydalania glukozy inhibitory SGLT2 będą poprawiać hiperglikę

mię występującą na czczo jak również po posiłku. Poprzez poprawę kontroli glikemicznej i obecny efekt oszczędzania insuliny, inhibitory SGLT2 mogą pomóc w zatrzymaniu degradacji komórek beta trzustki, poprawić działanie insuliny i prawdopodobnie prowadzić do ochrony komórek beta.

Tabela 12. Opis przeglądu systematycznego Kim 2012.

Źródło	Kim 2012
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania, jednak zaznaczono brak konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Ocena mechanizmów działania inhibitorów SGLT2 oraz przedyskutowanie efektywności kilku z nich w leczeniu cukrzycy typu 2.
Przeszukane bazy danych	Baza danych Pubmed (MEDLINE)
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Nie sprecyzowano, jednak opisano między innymi badania RCT oceniające dapagliflozynę u chorych z cukrzycą typu 2.
Zakres wyszukiwania	Do 10 kwietnia 2012.
Punkty końcowe	Nie sprecyzowano.
Ocena wiarygodności	Nie sprecyzowano.
Badania włączone	<p>Badania RCT dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa dapagliflozyny: <i>List 2009</i> (chorzy wcześniej nieleczeni), <i>Ferranini 2010</i> (chorzy wcześniej nieleczeni), <i>Wilding 2009</i> (skojarzenie z insuliną), <i>Wilding 2012</i> (skojarzenie z insuliną), <i>Bailey 2010</i>, <i>Zhang 2010</i> (chorzy wcześniej nie leczeni oraz chorzy leczeni insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi), <i>Bolinder 2012</i>, <i>Strojek 2011</i> (chorzy po niepowodzeniu glimepirydu), <i>Komorowski 2009</i> (chorzy nieleczeni lub leczeni metforminą, bez oddzielnych wyników), <i>Nauck 2011</i>.</p> <p>Autorzy uwzględnili jeszcze kilka badań opisujących specjalne grupy pacjentów (upośledzenie wątroby), badania farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne, badania oceniające interakcje pomiędzy lekami oraz dodatkowe publikacje i przeglądy dotyczące bezpieczeństwa (ocena wśród zdrowych ludzi oraz ocena na podstawie nieopublikowanych danych), jednak nie przedstawiono tych publikacji z uwagi na brak zgodności z założeniami niniejszego raportu.</p>
Wyniki	<p>W świetle analizowanych badań stwierdzono, że inhibitory SGLT2 charakteryzują się działaniem niezależnym od insuliny, są skuteczne w zmniejszaniu zawartości HbA1c (w zakresie od 0,5% do 1,5%), sprzyjają zmniejszeniu masy ciała, cechują się niską częstością występowania hipoglikemii. Ponadto stwierdzono, że leki te dobrze uzupełniają się z obecnie stosowanymi lekami przeciwcukrzycowymi i mogą być wykorzystane w leczeniu choroby w każdym stadium.</p> <p>Inhibitory SGLT2 są generalnie dobrze tolerowane, jednak takie zdarzenia jak zakażenia dróg moczowych oraz płciowych, zwiększenie hematokrytu oraz zmniejszenie ciśnienia krwi wymagają dokładniejszego procesu selekcji chorych do leczenia tymi środkami, a także ścisłego monitorowania pacjentów podczas leczenia.</p>
Wnioski	<p>Pomimo obecności badań oceniających efektywność oraz bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2, wciąż istnieje konieczność prowadzenia badań dotyczących oceny wpływu tych leków na komplikacje ze strony układu naczyniowego (naczynia włosowate i duże naczynia), oraz badań oceniających wpływ tych leków na układ sercowo-naczyniowy. Konieczne są też badania oceniające długoterminowe efekty glukozurii, a także wpływ inhibitorów SGLT2 na możliwość powstawania zmian nowotworowych (rak pęcherza oraz rak piersi). Mimo zastrzeżeń leki z tej grupy są obiecującą opcją leczenia chorych z cukrzycą.</p>

Tabela 13. Opis przeglądu systematycznego Musso 2012.

Źródło	Musso 2012
Źródło finansowania	Badanie finansowane w części przez dotację rządową regionu Piemontu (<i>the Piedmont Region Funds Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica 2008</i>); autorzy nie zgłosili konfliktu interesów; żaden z nich nie był opłacany ze źródeł komercyjnych.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych i metaanaliza.
Cel	Ocena kontroli hiperglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 za pomocą inhibitorów SGLT2.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process, Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, PubMed. Przeszukano również abstrakty doniesień konferencyjnych ADA/EASD, i bazę aktualnie trwających badań clinicaltrials.gov. Ponadto kontaktowano się z autorami badań w celu weryfikacji wyników i metodyki badań.
Język	język angielski i inny niż angielski
Rodzaj badań	Typ: badania kliniczne z randomizacją prowadzone na ludziach oceniające poszukiwane punkty końcowe Populacja: chorzy obu płci z cukrzycą typu 2 w wieku > 18 lat, bez względu na pochodzenie etniczne Interwencja: inhibitory SGLT2: dapagliflozyna, remogliflozyna, sergliflozyna, kanagliflozyna, ASP1941, BI 10773, AVE2268; w porównaniu do placebo
Zakres wyszukiwania	do grudnia 2010
Punkty końcowe	zmiana w stosunku do wartości wyjściowej średniego stężenia HbA1c, FPG, BMI, obwodu w talii, SBP, DBP, stężenia trójglicerydów, stosunku HDL/LDL, stężenia cholesterolu i kwasu moczowego oraz ocena bezpieczeństwa
Ocena wiarygodności	za pomocą Cochrane Risk-of-Bias Tool Wyłączono 13 badań RCT.
Badania włączone	<u>Dapagliflozyna</u> (ogółem 2943 chorych, okres obserwacji 2-48 tyg., dawka 2,5-100 mg): chorzy wcześniej nieleczeni: <i>List 2009, Komoroski 2009</i> (62% wcześniej nieleczonych), <i>Ferrannini 2010</i> ; chorzy słabo kontrolowani na metforminie: <i>Bailey 2010</i> ; chorzy słabo kontrolowani na insulynie: <i>Wilding 2009</i> , doniesienie konferencyjne <i>Wilding 2010a</i> ; chorzy słabo kontrolowani na SU: doniesienie konferencyjne <i>Strojek 2010a</i> ; <u>Kanagliflozyna</u> (ogółem 548 chorych, okres obserwacji 2-12 tyg., dawka 30-600 mg/dziennie): <i>Rosenstock 2010, Rothenberg 2010</i> ; <u>BI 10773</u> (ogółem 536 chorych, okres obserwacji 8 dni-12 tyg., dawka 5-100 mg/dziennie): <i>Ferrannini 2010a, Heise 2010, Seman 2010</i> ; <u>LX4211</u> (ogółem 36 chorych, okres obserwacji 4 tyg., dawka 150-300 mg/dziennie): <i>Freiman 2010</i> .
Wyniki	Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wyłącznie dapagliflozyny, ponieważ pozostałe leki nie były uwzględnione w niniejszym raporcie. Skuteczność W porównaniu do placebo dapagliflozyna (we wszystkich dawkach) istotnie poprawiła HbA1c : WMD = -0,52 (95% CI: -0,46; -0,57) p.p.; p < 0,00001. Efekt był niezależny od długości okresu obserwacji, wyjściowego HbA1c i dodatkowej terapii przeciwcukrzycowej. Poprawa HbA1c w trakcie terapii dapagliflozyną 10 mg/dziennie była istotnie większa niż w przypadku dawki 2,5-5 mg/dziennie (p < 0,01 dla wszystkich porównań), podczas gdy większe dawki dapagliflozyny nie dały istotnie lepszych rezultatów w porównaniu do dawki 10 mg/dziennie. W porównaniu do placebo dapagliflozyna niezależnie od stosowanej dawki istotnie zmniejszała FPG : WMD = -18,28 mg/dl (95% CI: -20,66; -15,89), p < 0,00001. Efekt był niezależny od długości okresu obserwacji i dodatkowej terapii przeciwcukrzycowej. W porównaniu do placebo dapagliflozyna w małym, ale istotnym statystycznie stopniu wpływała na redukcję BMI : WMD = -1,17% (95% CI: -1,41; -0,92), p < 0,00001. Heterogeniczność była niezależna od dawki i dodatkowej terapii przeciwcukrzycowej, ale zmniejszyła się po usunięciu z analizy

Wnioski	<p>badania o najkrótszym okresie obserwacji (2 tyg.), WMD = -1,54% (95% CI: -1,81; -1,28), $p < 0,00001$. Nie wykazano istotnych różnic w redukcji BMI pomiędzy różnymi dawkami ($p > 0,4$ dla wszystkich porównań). W dwóch badaniach oceniano zmianę <u>obwodu w talii</u> – wykazano w nich niewielki, ale istotny wpływ dapagliflozyny na redukcję tego parametru w porównaniu do placebo: WMD = -1,20 cm (95% CI: -2,00; -0,43), $p = 0,004$.</p> <p>W porównaniu do placebo dapagliflozyna we wszystkich dawkach istotnie zmniejsza <u>SBP</u>: WMD = -4,09 mmHg (95% CI: -4,91; -3,24), $p < 0,00001$. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy różnymi dawkami ($p > 0,1$ dla wszystkich porównań). Również dla <u>DBP</u> wykazano niewielki, ale znamieny statystycznie korzystny wpływ dapagliflozyny w porównaniu do placebo: WMD = -1,16 mmHg (95% CI: -1,67; -0,66), $p < 0,00001$. Efekt nie był związany ze zwiększoną częstością niedociśnienia ortostatycznego.</p> <p>Dapagliflozyna w porównaniu do placebo istotnie redukowała stężenie <u>kwasu moczowego</u> w surowicy: WMD = -41,50 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: -47,22; -35,79), $p < 0,00001$. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy różnymi dawkami ($p > 0,3$ dla wszystkich porównań).</p> <p>W porównaniu do placebo stosowanie dapagliflozyny wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia <u>łagodnych zdarzeń hipoglikemii</u>: OR = 1,27 (95% CI: 1,05; 1,53), $p = 0,01$, nie zawsze prowadząc do zakończenia leczenia. Ryzyko nie było związane z dawką, okresem leczenia, wyjściowym HbA1c, FPG, zmianą HbA1c i FPG oraz wydzielaniem glukozy z moczem ($p > 0,5$ dla wszystkich porównań). Wykazano, że zwiększone ryzyko takich zdarzeń było związane z leczeniem towarzyszącym insuliną, po wykluczeniu dwóch badań z insuliną wynik przestał być istotny statystycznie: OR = 1,31 (95% CI: 0,93; 1,86), $p = 0,13$. Ogółem częstość <u>poważnej hipoglikemii</u> nie przekraczała 1% i nie była istotnie zwiększana podczas terapii dapagliflozyną.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Dapagliflozyna w porównaniu z placebo istotnie zwiększała ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>UTI</u>: OR = 1,34 (95% CI: 1,05; 1,71), $p = 0,02$; ryzyko nie było związane z dawką, okresem leczenia, wyjściowym HbA1c, FPG, zmianą HbA1c i FPG oraz wydzielaniem glukozy z moczem ($p > 0,2$ dla wszystkich porównań) • <u>zakażeń dróg płciowych</u>: OR = 3,57 (95% CI: 2,59; 4,93), $p < 0,00001$; ryzyko było związane z dawką ($p = 0,02$), ale nie z okresem leczenia, wyjściowym HbA1c, FPG, zmianą HbA1c i FPG oraz wydzielaniem glukozy z moczem ($p > 0,5$ dla wszystkich porównań) <p>Nie wykazano istotnego podwyższenia stężenia kreatyniny, Na, K, Ca w trakcie terapii inhibitorami SGLT2, ani częstości występowania bólu głowy, zapalenia śluzówki nosa i gardła, zapaść, biegunki.</p> <p>W przeprowadzonej analizie wykazano istotną korzyść ze stosowania inhibitorów SGLT2, w tym dapagliflozyny, u chorych z cukrzycą typu 2. Leki istotnie poprawiają HbA1c i FPG we wszystkich dawkach, największe dawki nie powodują dodatkowego zwiększenia wydzielania glukozy w nerkach i nie zwiększają dodatkowych korzyści w trakcie terapii. Stosowanie inhibitorów SGLT2 jest bezpieczne i skuteczne.</p>
----------------	---

Tabela 14. Opis przeglądu systematycznego Paisley 2013.

Źródło	Paisley 2013
Źródło finansowania	Nie podano informacji na temat źródeł finansowania; dwóch pierwszych autorów nie zgłosiło konfliktu interesów, pozostali otrzymywali honorarium z firm farmaceutycznych.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2; opis budowy, mechanizmu działania i wydalania leku, a także opis roli preparatów będących inhibitorami SGLT2.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych PubMed i Medline
Język	nie sprecyzowano
Rodzaj badań	Typ: badania kliniczne I, II, III fazy, włączano także badania w toku Populacja: chorzy z cukrzycą typu 2 oraz zdrowi ochotnicy

	<p>Interwencja: dapagliflozyna</p>
<p>Zakres wyszukiwania</p>	<p>do lipca 2012</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<p>zmiana HbA1c, FPG, masy ciała, ocena bezpieczeństwa terapii</p>
<p>Ocena wiarygodności</p>	<p>nie przedstawiono</p>
<p>Badania włączone</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>badania I fazy</u>, zdrowi ochotnicy: <i>Komoroski 2009a</i> [14] • <u>badania II fazy</u>: • chorzy nieleczeni lub leczeni metforminą: <i>Komoroski 2009</i> (brak oddzielnych wyników dla chorych stosujących wcześniej metforminę) [16], • chorzy wcześniej nieleczeni: <i>List 2009</i> [17] • chorzy leczeni insuliną +/- OAD: <i>Wilding 2009</i> [18], • <u>badania III fazy</u>: • chorzy leczeni wcześniej metforminą: <i>Bailey 2010</i> [20], <i>Nauck 2011</i> [26], <i>Bolinder 2012</i> [28], dwa badania w toku [21,22] • chorzy wcześniej nieleczeni: <i>Ferrannini 2010</i> [23] • chorzy leczeni insuliną +/- OAD: <i>Wilding 2012</i> [24] • chorzy leczeni wcześniej glimepirydem: <i>Strojek 2011</i> [25] • chorzy leczeni wcześniej pioglitazonem: <i>Rosenstock 2012</i> [27] <p>Były to badania RCT.</p> <p>Ponieważ w niniejszym raporcie nie włączano badań prowadzonych w populacji chorych na cukrzycę którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia, oraz badań, w których chorzy otrzymywali dapagliflozynę w skojarzeniu innym niż z metforminą, nie przedstawiono tutaj wyników z takich badań.</p> <p><u>Dapagliflozyna podawana z metforminą</u></p> <p>W badaniu <i>Bailey 2010</i>, u chorych po niepowodzeniu leczenia metforminą, porównywano 3 dawki dapagliflozyny (2,5 mg, 5 mg, 10 mg) z placebo (wszystkie podawane z metforminą); w grupie 10 mg uzyskiwano najlepsze wyniki. W każdej z grup uzyskano redukcję HbA1c [%], -0,84 vs -0,3 w grupie dapagliflozyny 10 mg vs placebo, $p < 0,0001$. Również FBG [mmol/l] oraz masa ciała [kg] istotnie bardziej zmalały w grupie 10 mg dapagliflozyny wobec placebo, odpowiednio -1,13 vs -0,33 oraz -2,9 vs -0,9, $p < 0,0001$ dla obu punktów końcowych.</p>
<p>Wyniki</p>	<p>W badaniu <i>Nauck 2011</i> porównującym stosowanie dapagliflozyny i glipizydu u chorych po niepowodzeniu metforminy wykazano, że oba leki są równoważne pod względem wpływu na zmianę stężenia HbA1c, zmiana wyniosła -0,52 w obu grupach. Również wpływ na FBG był podobny, -1,24 w grupie dapagliflozyny i -1,04 w grupie glipizydu. W przypadku zmiany masy ciała w grupie dapagliflozyny uzyskano redukcję masy ciała, a w grupie glipizydu masa ciała zwiększyła się, -3,22 vs 1,44, $p < 0,0001$.</p> <p>W badaniu <i>Bolinder 2012</i> porównywano dapagliflozynę z placebo, obydwie interwencje podawano z metforminą. Podobnie jak w próbie <i>Bailey 2010</i> wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść dapagliflozyny: zmiana HbA1c -0,39 vs -0,1; zmiana FBG -0,82 vs 0,13; zmiana masy ciała -2,96 vs -0,88; $p < 0,0001$ dla wszystkich porównań.</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u></p> <p>W badaniach nie odnotowano istotnego zwiększenia częstości zdarzeń hipoglikemii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi było zwiększenie częstości zakażeń dróg moczowych i płciowych, ryzyko wystąpienia których jest już podwyższone u chorych z cukrzycą.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Poprawa kontroli glikemii z niskim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii, z równoczesną utratą masy ciała i potencjalnym obniżeniem ciśnienia krwi, sprawia, że inhibicja SGLT2 przy użyciu terapii dapagliflozyną stanowi atrakcyjną opcję dla pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2. Aktualnie wiele inhibitorów SGLT2 jest w trakcie badań klinicznych III fazy, a kolejne są w I i II fazie badań klinicznych.</p>

Tabela 15. Opis przeglądu systematycznego Plosker 2012.

Źródło	Plosker 2012
Źródło finansowania	Zaznaczono, że przegląd nie był finansowany z zewnętrznych źródeł.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Przegląd danych dotyczących zastosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.
Przeszukane bazy danych	Różne bazy danych klinicznych (w tym MEDLINE oraz EMBASE), bibliografie publikacji, bazy danych/rejestry badań klinicznych oraz ich strony internetowe (w tym bazy lokalnych agencji związanych z technologiami medycznymi oraz bazy producentów leków). Zwrócono się również do producenta dapagliflozyny o dodatkowe informacje.
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Badania dotyczące chorych z cukrzycą typu 2, leczonych dapagliflozyną. Badania włączono głównie na podstawie opisu ich metodyki – w miarę możliwości włączono duże kontrolowane próby kliniczne z odpowiednią analizą statystyczną. Istotne badania farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne również uwzględniano w przeglądzie.
Zakres wyszukiwania	Od 1996 roku do 19 listopada 2012.
Punkty końcowe	Nie precyzowano z góry – przedstawiono punkty końcowe raportowane w odnalezionych badaniach.
Ocena wiarygodności	Nie sprecyzowano.
Badania włączone	<i>Ferrannini 2010</i> (chorzy wcześniej nie leżeni), <i>Bailey 2012a</i> (chorzy wcześniej nieleżeni), <i>Bailey 2010</i> , <i>Rosenstock 2012</i> (populacja po niepowodzeniu pioglitazonu), <i>Strojek 2011</i> (chorzy po niepowodzeniu glimepirydu), <i>Wilding 2012</i> (skojarzenie z insuliną), <i>Nauck 2011</i> , <i>Wilding 2009</i> (skojarzenie z insuliną), <i>Bolinder 2012</i> . Włączono również doniesienia konferencyjne prezentujące wyniki z dłuższych okresów obserwacji dla odnalezionych badań, które również zostały uwzględnione w niniejszej analizie (w przypadku włączonych publikacji), a także badania farmakokinetyczne/farmakodynamiczne, analizy post-hoc oraz analizy łączące wyniki kilku badań (tych dodatkowych analiz nie uwzględniano w niniejszym raporcie, dlatego nie wymieniono szczegółowo publikacji które je opisywały).
Wyniki	Wyniki przytoczono z włączonych badań, więc w przypadku prób uwzględnianych również w niniejszym raporcie były one identyczne. Ogółem można stwierdzić, że dapagliflozyna obniża zawartość HbA1c i zmniejsza poziom FPG, przyczyniając się do poprawy kontroli glikemii. W analizowanych badaniach odnotowano również spadek masy ciała podczas leczenia tym lekiem, a także obniżenie ciśnienia krwi. Profil bezpieczeństwa leku był dobry, a działania niepożądane zdają się nie zależeć od dawki dapagliflozyny (w zakresie 2,5-10 mg/dzień). Ryzyko wystąpienia hipoglikemii było niskie. Istnieją dowody na zwiększoną częstotliwość zakażeń dróg moczowych i płciowych podczas stosowania dapagliflozyny. Wpływ dapagliflozyny na ryzyko wystąpienia nowotworów nie jest dobrze poznany i wymaga dalszych badań.
Wnioski	Dapagliflozyna jest efektywnym lekiem, który najprawdopodobniej znajdzie zastosowanie jako terapia dodana do aktualnie prowadzonej terapii przeciw cukrzycowej, dopełniając ich efektywność dzięki unikalnemu mechanizmowi działania niezależnemu od gospodarki insuliny. Może również być użytecznym lekiem w monoterapii chorych nie mogących stosować metforminy. Profil bezpieczeństwa dapagliflozyny jest dobry, jednak należy zwrócić uwagę na możliwość częstszych infekcji dróg moczowych oraz płciowych.

Tabela 16. Opis przeglądu systematycznego Shah 2012.

Źródło	Shah 2012
Źródło finansowania	Nie podano informacji na temat źródeł finansowania i konfliktu interesów.

Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Ocena roli dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 – ocena skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji, farmakologii i farmakokinetyki.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych Medline
Język	język angielski
Rodzaj badań	Typ: badania kliniczne na ludziach i zwierzętach, oraz artykuły zawierające istotne informacje, a także doniesienia konferencyjne i prezentacje Populacja: chorzy z cukrzycą typu 2 Interwencja: dapagliflozyna
Zakres wyszukiwania	1959 do lutego 2011
Punkty końcowe	zmiana HbA1c, FPG, masy ciała, SBP, DBP, częstość zdarzeń hipoglikemii, ocena bezpieczeństwa terapii
Ocena wiarygodności	nie przedstawiono
Badania włączone	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy wcześniej nieleczeni: <i>List 2009, Ferrannini 2010,</i> • chorzy nieleczeni lub leczeni metforminą: <i>Komoroski 2009</i> (brak oddzielnych wyników dla chorych stosujących wcześniej metforminę), • chorzy leczeni wcześniej metforminą: <i>Bailey 2010, doniesienie konferencyjne Nauck 2010*,</i> • chorzy leczeni insuliną +/- OAD: <i>Wilding 2009, doniesienie konferencyjne Wilding 2010,</i> • chorzy leczeni wcześniej glimepirydem: doniesienie konferencyjne <i>Strojek 2010.</i> <p>Były to badania RCT.</p> <p>Ponieważ w niniejszym raporcie nie włączano badań prowadzonych w populacji chorych na cukrzycę którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia, oraz badań, w których chorzy otrzymywali dapagliflozynę w skojarzeniu innym niż z metforminą, nie przedstawiono tutaj wyników z takich badań.</p> <p><u>Dapagliflozyna podawana z metforminą</u></p> <p>W badaniu <i>Bailey 2010</i>, u chorych po niepowodzeniu leczenia metforminą, porównywano 3 dawki dapagliflozyny z placebo (wszystkie podawane z metforminą); 88% chorych ukończyło 24 tyg. leczenia. Najczęściej chorzy przerywali terapię w wyniku wycofania zgody i utraty z obserwacji. W grupach z dapagliflozyną wykazano istotną statystycznie redukcję HbA1c i FPG w porównaniu z placebo. Dla zmiany TBW nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny a placebo. Mimo dobrej tolerancji leku, większy odsetek chorych stosujących dapagliflozynę doświadczył objawów wskazujących na zakażenie dróg płciowych niż w grupie placebo. Dapagliflozyna nie była związana z większym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu do placebo.</p> <p>W badaniu <i>Nauck 2010</i> porównującym stosowanie dapagliflozyny i glipizydu u chorych po niepowodzeniu metforminy wykazano, że oba leki są równoważne pod względem wpływu na zmianę stężenia HbA1c. Istotnie mniej chorych stosujących dapagliflozynę raportowało przypadki hipoglikemii niż pacjentów z grupy glipizydu (3,5% vs 40,8%, $p < 0,0001$). Kilka procent chorych w obu grupach zakończyło leczenie z powodu AEs. Więcej chorych stosujących dapagliflozynę niż glipizyd miało objawy wskazujące UTI. Stosowanie dapagliflozyny wpływało na zmniejszenie SBP i DBP, podczas gdy leczenie glipizydem zwiększało te parametry.</p> <p>Leczenie dapagliflozyną skutecznie zmniejsza stężenie HbA1c, FPG i masę ciała chorych, jednak mimo dobrej tolerancji wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia dróg moczowych i dróg płciowych. Dapagliflozyna nie zwiększa ryzyka hipoglikemii. W przypadku stosowania dapagliflozyny z glimepirydem potrzeba dalszych badań o dłuższym okresie obserwacji w celu sprawdzenia profilu korzyści-ryzyka w porównaniu z innymi strategiami leczenia.</p> <p>W porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych, dapagliflozyna w porównaniu do glipizydu (oba w skojarzeniu z metforminą) zmniejszała częstość zdarzeń hipoglikemii, ale zwiększała ryzyko UTI i zakażeń dróg rodnych.</p>
Wyniki	
Wnioski	

* w niniejszym raporcie włączona publikacja pełnotekstowa *Nauck 2011*.

W odnalezionych przeglądach systematycznych przyjęte kryteria włączenia były mniej restrykcyjne niż kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie. Włączano populację chorych na cukrzycę typu 2 (w *Anderson 2012* również badania prowadzone w populacji osób zdrowych) bez względu na rodzaj wcześniejszej terapii (lub jej brak). Natomiast w niniejszym raporcie poszukiwano tylko takich prób klinicznych, w których oceniano chorych leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg [REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym, niektóre z badań opisywane w przeglądach nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie: badania *Bailey 2012a*, *List 2009* i *Ferrannini 2010* prowadzone były w populacji chorych wcześniej nieleczonych, a dapagliflozyna podawana była w monoterapii, w badaniu *Komoroski 2009* (lub doniesienie konferencyjne *Komoroski 2007* prezentujące wyniki przed publikacją badania) oceniano mieszaną populację (chorzy wcześniej nieleczeni lub leczeni metforminą), ale nie przedstawiono oddzielnych wyników dla poszczególnych podgrup. Ponadto, wykluczono z niniejszej analizy badania *Wilding 2009* oraz badanie przedstawione w doniesieniach konferencyjnych *Wilding 2010* oraz *Wilding 2010a* (opublikowane już w postaci pełnych tekstów, *Wilding 2012*), oceniające chorych po niepowodzeniu terapii insuliną, oraz doniesienie konferencyjne *Strojek 2010* (opublikowane: badanie *Strojek 2011*), w którym populację stanowili chorzy po niepowodzeniu terapii glicemipirydem. Wykluczono również badanie *Rosenstock 2012*, gdzie chorzy otrzymywali dapagliflozynę z pioglitazonem (byli to chorzy po niepowodzeniu monoterapii tym lekiem). Przeglądy *Clar 2012*, *Esther 2012*, *Kim 2012*, *Jabbour 2008*, *Musso 2012* dotyczyły ogółem inhibitorów SGLT2, w związku z czym znalazły się tam opisy badań oceniających również inne niż dapagliflozyna leki z tej grupy. W niektórych przeglądach włączano doniesienia konferencyjne prezentujące wyniki badań przed ich publikacją; w niniejszym raporcie uwzględniono wersje opublikowane tych badań (patrz przypisy pod tabelami).

W przeglądach *Brooks 2009* i *Jabbour 2008* spośród prób klinicznych oceniających terapię dapagliflozyną włączono jedynie badania, które nie znalazły się w niniejszym raporcie ze względu na rozbieżność z przyjętymi kryteriami włączenia (*Komoroski 2009*, *List 2009*), w związku z czym nie przedstawiono wyników zaprezentowanych przez autorów tych przeglądów. W opracowaniu *Anderson 2012*, oprócz powyższych, uwzględniono także badania *Nauck 2011* i *Bailey 2010*. Wszystkie te badania zostały odnalezione również w wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w ramach niniejszego raportu.

Autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiali wyniki oddzielnie dla każdego z badań. Jedynie autorzy przeglądów *Clar 2012* oraz *Musso 2012* wykonali metaanalizę danych z włączonych badań.

Autorzy poszczególnych przeglądów prezentowali wyniki z włączonych badań, bez formalnej analizy statystycznej. W związku z czym wyniki przez nich przedstawione są zgodne z wynikami uzyskanymi z poszczególnych badań w niniejszym raporcie. W każdym z opisywanych badań wykazano, że dapagliflozyna jest istotnie bardziej skuteczna niż placebo, jako terapia dodana do metforminy, insuliny, jak i glimepirydu. Chorzy otrzymujący terapię dapagliflozyną uzyskiwali istotną statystycznie redukcję zawartości HbA1c i FPG, w porównaniu do placebo. Chorzy leczeni dapagliflozyną wykazywali tendencję do większej utraty masy ciała. Terapia dapagliflozyną wpływała również na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Ze względu na mechanizm działania dapagliflozyny w badaniach zwracano szczególną uwagę na oznaki i objawy wskazujące na zakażenia dróg moczowych lub płciowych. Mimo dobrej tolerancji leku, większy odsetek chorych stosujących dapagliflozynę wraz z metforminą doświadczył objawów wskazujących na zakażenie dróg płciowych niż w grupie placebo. Terapia dapagliflozyną podawana wraz z metforminą nie była związana z większym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu do placebo, natomiast podawanie wraz z glimepirydem skutkowało zwiększonym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu do placebo. W badaniach nie wykazano zwiększonego ryzyka zaburzeń nerek ani progresji nefropatii cukrzycowej u chorych stosujących dapagliflozynę, jednak w celu długoterminowej oceny potencjalnych AEs związanych z nerkami potrzeba danych z dłuższego okresu obserwacji. W badaniach III fazy częstość poważnych działań niepożądanych była niewielka we wszystkich grupach, nie odnotowano zgonów. W porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych (glipizyd), dapagliflozyna (w skojarzeniu z metforminą) okazała się podobnie skuteczna w zmniejszaniu zawartości HbA1c, zmniejszała częstość zdarzeń hipoglikemii, ale zwiększała ryzyko UTI i zakażeń dróg rodnych. Stosowanie dapagliflozyny wpływało na zmniejszenie SBP i DBP, podczas gdy leczenie glipizydem zwiększało te parametry.

W przeglądzie systematycznym *Musso 2012* autorzy wykonywali metaanalizę danych, w której porównywali dapagliflozynę z placebo – obie interwencje podawane były razem z lekami przeciwcukrzycowymi (metforminą, glimepirydem) albo w monoterapii. Dane metaanalizowane były łącznie ze wszystkich badań, bez względu na lek stosowany w skojarzeniu. Jedynie oddzielne porównania wykonywano dla poszczególnych dawek dapagliflozyny (od 2,5 mg do 100 mg). Ogółem w badaniach uwzględnionych w metaanalizach uczestniczyło 2943 chorych, a okres obserwacji wynosił od 2 do 48 tygodni. W przeprowadzonych obliczeniach autorzy wykazali, że podawanie dapagliflozyny istotnie poprawia kontrolę glikemiczną, obniżając zawartość HbA1c i stężenie FPG. Efekt ten był niezależny od długości okresu obserwacji i dodatkowej terapii przeciwcukrzycowej. Poprawa HbA1c okazała się istotnie większa, gdy chorzy stosowali dawkę 10 mg niż w przypadku dawki 2,5-5 mg dziennie, podczas gdy większe dawki dapagliflozyny nie dały istotnie lepszych rezultatów w porównaniu do dawki

10 mg. Ponadto wykazano, że dapagliflozyna istotnie wpływa na zmniejszenie wartości BMI, masy ciała i obwodu w talii. Chorzy stosujący ten lek uzyskiwali również znamienne obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi tętniczej. Należy podkreślić, że w porównaniu do placebo stosowanie dapagliflozyny wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia łagodnych zdarzeń hipoglikemii, ale nie zawsze prowadziło do zakończenia leczenia. Zwiększone ryzyko hipoglikemii nie było związane z dawką, okresem leczenia, wyjściowym HbA1c, FPG, zmianą HbA1c i FPG oraz wydzieleniem glukozy z moczem, okazało się jednak istotnie związane z leczeniem towarzyszącym insuliną (po wykluczeniu dwóch badań z insuliną wynik przestał być istotny statystycznie). Dapagliflozyna ma dobry profil bezpieczeństwa. Lek wobec placebo istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń dróg moczowych i dróg płciowych. Nie wykazano natomiast istotnego podwyższenia parametrów laboratoryjnych (stężenia kreatyniny, jonów Na, K i Ca), ani częstości występowania bólu głowy, zapalenia śluzówki nosa i gardła, zapaść, biegunki. Autorzy przeglądu *Musso 2012* stwierdzili, że dapagliflozyna jest skutecznym i bezpiecznym lekiem, a dawka 10 mg jest optymalna i jej zwiększanie nie przynosi dodatkowych korzyści. Podobne wyniki uzyskano również w przeglądzie *Clar 2012*: metaanaliza włączonych badań wykazała znamienne wyższą skuteczność dapagliflozyny (10 mg/dzień) w zmniejszaniu zawartości HbA1c w porównaniu do placebo – WMD = -0,54 (95% CI: -0,63; -0,44), $p < 0,00001$, lek ten również istotnie zmniejszał masę ciała leczonych chorych: WMD = -1,81 (95% CI: -2,04; -1,57), $p < 0,00001$.

Dapagliflozyna jest nowym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, który wykazuje obiecujące wyniki zarówno w monoterapii jak i skojarzeniu z aktualnie dostępnymi preparatami w badaniach III fazy. Autorzy przeglądów doszli do wniosku, że dapagliflozyna jest bezpieczna i efektywna jako terapia dodana u chorych leczonych insuliną, metforminą lub glimepirydem. Lek nie wymaga jakiegokolwiek dopasowywania dawki, gdy podawany jest jako terapia skojarzona z jednym z następujących preparatów: pioglitazonem, metforminą, glimepirydem lub sitagliptyną.

1.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania przedstawionej powyżej w wybranych bazach informacji medycznej, uzyskano łącznie 2941 trafień (Pubmed 725, Embase 1709, Cochrane 507), w tym zidentyfikowano 1025 duplikaty.

Odnalezione w ten sposób publikacje analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując badań spełniających kryteria włączenia. W pierwszej kolejności poszukiwano badań (z randomizacją oraz bez randomizacji, a także opisujących efektywność praktyczną) oceniających dapagliflozynę

Przegląd tytułów i streszczeń pozwolił na wykluczenie z dalszej oceny 1788 publikacji. Przyczyną w przypadku 26 pozycji był nieprawidłowy język publikacji (inny niż polski, angielski, niemiecki i francuski), 342 były doniesieniami konferencyjnymi, a 656 – opracowaniami wtórnymi lub artykułami poglądowymi. Wśród kolejnych wykluczonych publikacji, 242 opisywały badania o nieprawidłowej metodyce, w 220 nie oceniano poszukiwanej interwencji, 197 przeprowadzono w populacji innej niż poszukiwana, a w pozostałych 105 nie odnaleziono odpowiednich komparatorów.

Pozostałe 128 artykułów zakwalifikowano do analizy w postaci pełnych tekstów. W wyniku tej analizy wykluczono kolejne 115 publikacji: 32 opisujące nieprawidłową interwencję, 34 opisujące nieprawidłową populację, 2 badania gdzie zastosowano nieodpowiedni komparator oraz 8 publikacji prezentujących nieprawidłowy rodzaj badania, a także 39 publikacji w których nie oceniono poszukiwanych punktów końcowych (lub oceniano je w zbyt krótkim okresie czasu).

Ostatecznie, do analizy włączono 13 publikacji, opisujących 8 badań klinicznych. Wśród tych badań, 3 dotyczyły oceny efektywności dapagliflozyny:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

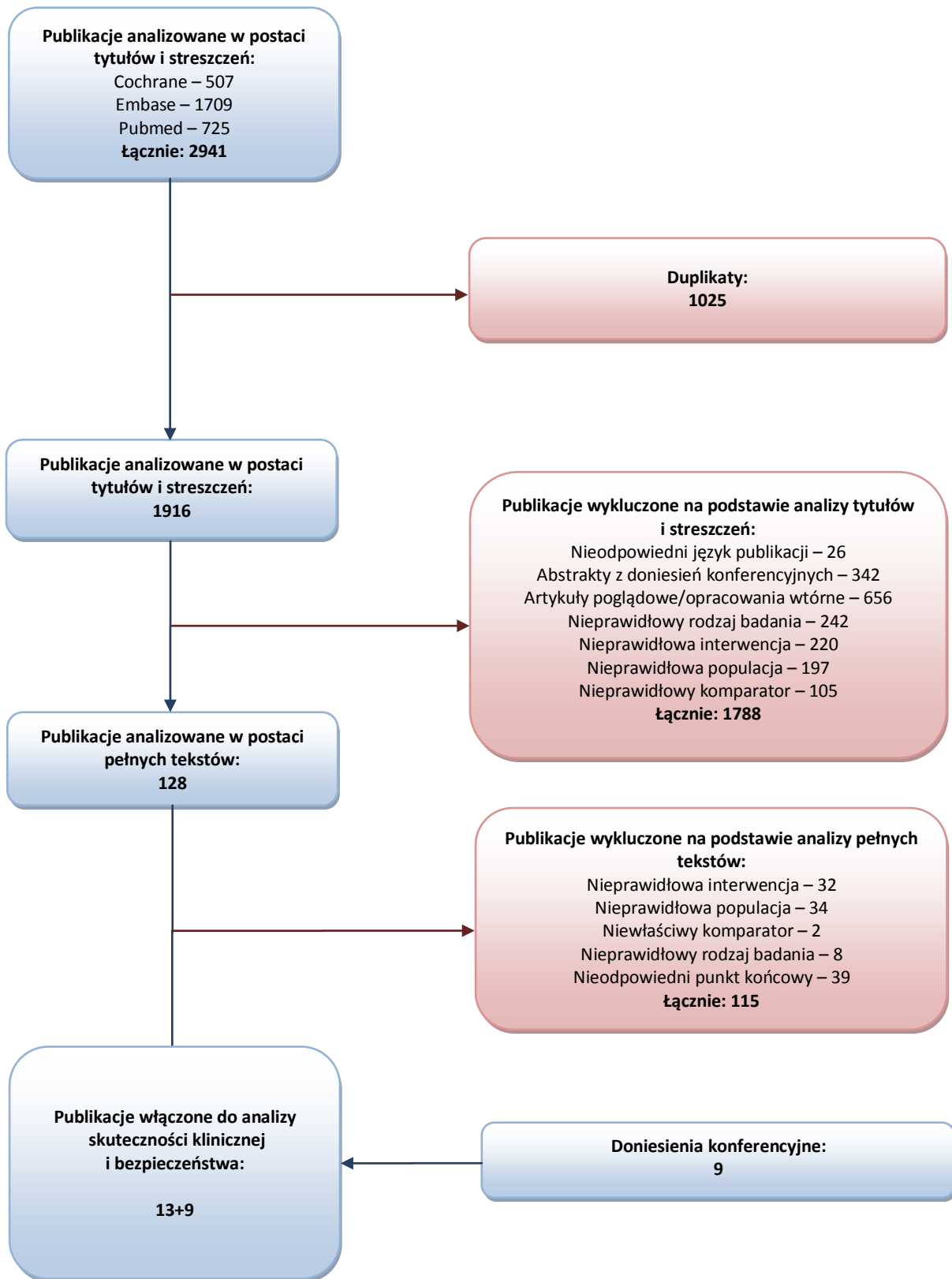
Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, ani badań pragmatycznych kwalifikujących się do włączenia do niniejszego raportu.

Zidentyfikowano również 9 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe bądź uaktualnione wyniki z dłuższego okresu obserwacji do włączonych badań pełnotekstowych: *Bailey 2011*, *Bailey 2012*, *Bolinder 2012a*, *Del Prato 2011*, *Ingelgård 2012*, *Langkilde 2012*, *Ljunggren 2012a*, *Nauck 2011a* oraz *Wygant 2012*.

Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,90.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów oraz streszczeń, oraz pełnych tekstów. Szczegółowa lista publikacji wykluczonych w wyniku analizy pełnych tekstów odnalezionych artykułów została zamieszczona w załączniku, podano w niej referencję do każdej publikacji wraz z powodem wykluczenia z dalszej analizy.

Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji pierwotnych.



Po zakończeniu opisu głównej części raportu w bazach informacji medycznych przeprowadzono ponowne wyszukiwanie badań pierwotnych dotyczące okresu od głównego wyszukiwania do daty 15 stycznia 2013 r. Uzyskano łącznie 270 nowych rekordów i wśród nich do analizy pełnych tekstów wybrano 9 publikacji. Na poziomie analizy tytułów oraz streszczeń wykluczono zatem 261 publikacji: 9 ze względu na nieprawidłową populację, 27 ze względu na nieodpowiednią interwencję, 4 z uwagi na nieprawidłowy komparator oraz 34 z uwagi na rodzaj badania. Ponadto wykluczono 67 opracowań wtórnych nie spełniających kryteriów przyjętych w niniejszej analizie, 86 abstraktów konferencyjnych oraz 32 trafienia będące duplikatami, a także 2 publikacje opisane w innym języku niż uwzględniane w raporcie.

W wyniku analizy pełnych tekstów 9 rekordów nie odnaleziono nowych publikacji opisujących badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu. Po tej analizie wykluczono 3 badania z uwagi na nieprawidłowy komparator, 1 z uwagi na nieodpowiednią interwencję, oraz 5 z powodu zbyt krótkiego okresu oceny analizowanych punktów końcowych. [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe przyczyny wykluczenia badań analizowanych w postaci pełnych tekstów przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

1.5 Dapagliflozyna vs placebo (w skojarzeniu z metforminą)

1.5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 prospektywne badania III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność dapagliflozyny (DAPA) w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do metforminy, u chorych z cukrzycą typu 2 z brakiem kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą – *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*. Badanie *Bolinder 2012* zostało opisane w 2 publikacjach: *Bolinder 2012*, przedstawiającą informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa w okresie 24 tygodni obserwacji i *Ljunggren 2012*, opisującą dane dotyczące wpływu dapagliflozyny na markery osoczowe tworzenia i resorpcji kości, gęstość mineralną kości i inne parametry biochemiczne związane z metabolizmem kości, ale także zmiany zawartości HbA1c we krwi i zmiany masy ciała po 50 tygodniach leczenia. W badaniu *Bolinder 2012* oceniano jedynie dapagliflozynę w dawce 10 mg na dzień, zaś w próbie *Bailey 2010* zastosowano 3 różne dawki analizowanego leku: 2,5 mg, 5 mg i 10 mg. W niniejszym raporcie przedstawiono dane jedynie dla dapagliflozyny podawanej w dawce 10 mg. Ponadto w wyniku przeszukiwania konferencji odnaleziono trzy doniesienia dotyczące badania *Bolinder 2012*: *Ingelgård 2012* – przedstawiające dane o jakości życia chorych w 24-tygodniowym okresie obserwacji, *Ljunggren 2012a* – zawierające informacje na temat zmian markerów obrotu kostnego i gęstości mineralnej kości podczas 102-tygodniowej obserwacji oraz *Bolinder 2012a*, które zawiera aktualizację wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla 102-tygodniowego okresu leczenia. Znalaziono również dwie aktualizacje wyników badania *Bailey 2010* – doniesienia *Bailey 2011* oraz *Bailey 2012*, prezentujące wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla 102-tygodniowego okresu obserwacji.

Obie próby miały na celu wykazanie wyższości (*superiority*) dapagliflozyny dodanej do metforminy nad kontynuacją metforminy (+ placebo). W badaniu *Bailey 2010* głównym punktem końcowym była ocena różnicy zmian wartości HbA1c w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, z kolei w próbie *Bolinder 2012* była to ocena zmiany masy ciała w 24. tygodniu leczenia względem wartości początkowych.

Próba *Bailey 2010* była prowadzona w 80 ośrodkach na terenie Ameryki Północnej i Południowej, natomiast w badaniu *Bolinder 2012* uczestniczyli chorzy z 40 ośrodków z Bułgarii, Czech, Węgier, Polski i Słowacji. Oba badania finansowane były przez firmę AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące metodyki włączonych prób klinicznych.

Tabela 17. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do monoterapii metforminą; badania Bailey 2012 i Bolinder 2012.

Nazwa badania	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punkcja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
DAPA₁₀ mg + MET vs PBO + MET								
Bailey 2010	ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	24 tyg.*	tak	135 [^] vs 137	analiza skuteczności – mITT**; analiza bezpieczeństwa – ITT	wieloośrodkowe (80)	Bristol-Meyers Squibb, AstraZeneca
Bolinder 2012	ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	24 tyg.*	tak	91 vs 91	analiza skuteczności – mITT***; analiza bezpieczeństwa – ITT	wieloośrodkowe (40)	Bristol-Meyers Squibb, AstraZeneca

* dotyczy fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem; dodatkowo w obu próbach wyróżniono 2-tygodniowy okres wprowadzający (*lead-in*) przed fazą z randomizacją oraz okres fazy dodatkowej, który w obu badaniach trwał 102 tygodnie (dane dla tego okresu badania Bailey 2010 przedstawia doniesienie konferencyjne Bailey 2011, a dla próby Bolinder 2012 publikacja Ljunggren 2012 i doniesienia konferencyjne Bolinder 2012a i Ljunggren 2012a);

** chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji i mieli dane dla pomiaru wyjściowego i ≥ 1 pomiaru z późniejszego okresu; w przypadku chorych stosujących terapię ratunkową, pomiary przeprowadzone po jej wdrożeniu nie były uwzględniane w analizie skuteczności, ale były uwzględniane w ocenie bezpieczeństwa;

*** pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali 1 dawkę badanych leków i którzy posiadali wyjściową oraz ≥ 1 w trakcie badania ocenę ≥ 1 punktu końcowego dotyczącego skuteczności leku;

[^] liczebność grupy dapagliflozyny w dawce 10 mg na dzień.

Zarówno w badaniu Bailey 2010, jak i w próbie Bolinder 2012 przedstawiono ocenę wielkości próby. W badaniu Bailey 2010 oszacowano, że z uwzględnieniem braku co najmniej 1 oceny skuteczności podczas trwania badania u 5% przypadków, randomizacji należy poddać 544 chorych (136 na grupę) – dzięki temu możliwe będzie spełnienie założenia, że podczas oceny 129 chorych w każdej z grup moc statystyczna wykrycia 0,5% różnicy w średniej zawartości HbA1c pomiędzy chorymi leczonymi dapagliflozyną a placebo wyniesie 90%. Aby osiągnąć taką samą moc wykrycia 2-kilogramowej różnicy w średniej masie ciała między grupami leczenia, autorzy próby Bolinder 2012 założyli, że do badania potrzeba włączyć 86 chorych do każdej z analizowanych grup, a hipotezy te były poparte wcześniej przeprowadzonym badaniem Zhang 2008.

W obu analizowanych badaniach podano szczegóły dotyczące przeprowadzenia procesu randomizacji. W próbie Bailey 2010 losowy przydział chorych do grup leczenia był generowany komputerowo za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS, z ang. *Interactive Voice Response System*) przez sponsora badania, a czynnikiem stratyfikacji był ośrodek badawczy. Podobnie w badaniu Bolinder 2012 randomizację przeprowadzano w oparciu o system komputerowy – wykorzystano 2 warstwy

(kobiety i mężczyźni), a także bloki po 4 chorych w celu zapewnienia podobnej liczby pacjentów w grupach leczenia oraz warstwach.

W obu badaniach podwójne zaślepienie pacjentów, badaczy i personelu medycznego utrzymywano poprzez podawanie placebo dopasowanego do dapagliflozyny. Obejmowało ono w obu próbach informacje na temat przypisanego leczenia, a dodatkowo w próbie *Bailey 2010* dane dotyczące HbA1c i stężenia glukozy w moczu. Zarówno próbę *Bailey 2010*, jak i badanie *Bolinder 2012* cechowała bardzo dobra jakość metodologiczna – oba badania uzyskały maksymalną liczbę 5 punktów wg skali Jadad. Szczegółowy proces oceny jakości powyższych badań wg skali Jadad przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wynik oceny jakości badań porównujących dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą z monoterapią metforminą według skali Jadad; badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
<i>Bailey 2010</i>	tak	randomizacja: centralna, komputerowa, IVRS; czynniki stratyfikacji: ośrodek badawczy	podwójne	placebo dopasowane do dapagliflozyny	tak
<i>Bolinder 2012</i>	tak	randomizacja: komputerowa; czynniki stratyfikacji: płeć	podwójne	placebo dopasowane do dapagliflozyny	tak

W badaniu *Bailey 2010* skryningowi poddano 915 chorych, z czego 562 pacjentów zostało zakwalifikowanych do 2-tygodniowego okresu wprowadzającego (*lead-in*), podczas którego otrzymywali oni placebo w celu oceny stosowania się do zaleceń lekarskich (*compliance*). Ostatecznie randomizacji poddano 546 chorych i przydzielono ich w stosunku 1:1:1:1 do następujących grup leczenia: dapagliflozyna 2,5 mg, dapagliflozyna 5 mg, dapagliflozyna 10 mg oraz placebo (we wszystkich grupach w skojarzeniu z metforminą). Wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leczenia. 24-tygodniową fazę z randomizacją i podwójnym zaślepieniem ukończyło 88% chorych. Do najczęstszych przyczyn wcześniejszego przerwania prowadzonej terapii (dapagliflozyna w dawce 10 mg i placebo) należały: utrata chorych z obserwacji (3%), wycofanie zgody na udział w badaniu (3%) oraz działania niepożądane (2%). W badaniu *Bailey 2010* ocenę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT, a więc w grupie chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dostępne były dla nich dane pomiarowe z początku i co najmniej jednego późniejszego okresu badania – warto zaznaczyć, że dla chorych stosujących terapię ratunkową cenzurowano pomiary, które nastąpiły po jej wprowadzeniu.

Z kolei do badania *Bolinder 2012* wstępnie włączono 314 chorych, spośród których w 2-tygodniowej fazie wprowadzającej z podawaniem placebo wzięło udział 210 chorych. Po okresie *lead-in* randomizację przeprowadzono w grupie 182 chorych, których przypisano w stosunku 1:1 do leczenia dapagliflozyną lub placebo (oba w skojarzeniu z metforminą). Wszyscy chorzy przypisani do określonego leczenia otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. W porównaniu do badania *Bailey 2010*, 24-tygodniowy okres z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w badaniu *Bolinder 2012* ukończyło nieco więcej pacjentów (92,9%) – podobnie jak w pierwszym badaniu głównymi przyczynami przedwczesnego przerwania leczenia były działania niepożądane (2,2%) i decyzja pacjenta o zakończeniu udziału w badaniu (1,6%), dodatkowo także brak lub mała zgodność z zaleceniami lekarskimi (1,1%). W próbie *Bolinder 2012* ocenę skuteczności wykonano w zmodyfikowanej populacji ITT, a więc w grupie chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i którzy posiadali wyjściową oraz ≥ 1 w trakcie badania ocenę ≥ 1 punktu końcowego dotyczącego skuteczności leku.

Dane dotyczące częstości i przyczyn przerwania leczenia w badaniach *Bailey 2010* i *Bolinder 2012* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Opis utraty pacjentów w badaniach Bailey 2010 i Bolinder 2012, porównujących dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą z monoterapią metforminą.

Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AE	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Inne
<i>Bailey 2010</i>	DAPA _{10 mg} + MET	14 (10,4%*) [^]	3 (2,2%*)	2 (1,5%*)	5 (3,7%*)	4 (3,0%*)
	PBO + MET	18 (13,1%*) [^]	4 (2,9%*)	6 (4,4%*)	5 (3,6%*)	3 (2,2%*)
<i>Bolinder 2012</i>	DAPA _{10 mg} + MET	8 (8,8%*) [^]	4 (4,4%*)	0 (0,0%)	2 (2,2%*)	2 (2,2%*)
	PBO + MET	5 (5,5%*) [^]	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%*)	4 (4,4%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnice między grupami nieistotne statystycznie.

1.5.2 Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do obu analizowanych badań włączano chorych obu płci z cukrzycą typu 2, którzy leczeni byli metforminą w dawce ≥ 1500 mg/dzień, a mimo to nie uzyskiwali wystarczającej kontroli glikemii. W *Bailey 2010* zdefiniowano ją jako HbA1c w zakresie 7-10%, a w próbie *Bolinder 2012* 6,5-8,5%. W próbie *Bailey 2010* monoterapia metforminą w stabilnych dawkach powinna trwać co najmniej 8 tygodni przed włączeniem, a w próbie *Bolinder 2012* okres ten był dłuższy i wynosił co najmniej 12 tygodni.



W badaniach podano także, że nie uwzględniano chorych z objawami złej kontroli glikemii, charakteryzującą się poliurią i polidypsją wraz z > 5% (*Bolinder 2012*) lub > 10% (*Bailey 2010*) spadkiem masy ciała.

Do badania *Bailey 2010* włączano chorych w przedziale wiekowym od 18 do 77 lat, zaś w próbie *Bolinder 2012* ustalono odrębne kryteria wiekowe dla mężczyzn i kobiet (odpowiednio 30-75 lat i 55-75 lat), a ponadto zdefiniowano, że w przypadku kobiet od momentu menopauzy musiało minąć co najmniej 5 lat – dodatkowe obostrzenia dotyczące wieku redukowały czynniki zakłócające ocenę gęstości mineralnej kości. W próbie *Bailey 2010* uwzględniano chorych z BMI mniejszym lub równym 45 kg/m², zaś w badaniu *Bolinder 2012* z większym lub równym 25 kg/m² – w ostatniej próbie podano ponadto, że masa ciała chorych nie mogła przekraczać 120 kg z uwagi na ograniczenia urządzeń pomiarowych.

Szczegółowe kryteria doboru chorych uwzględnione w badaniach zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*.

Kryterium	Badanie	
	<i>Bailey 2010</i>	<i>Bolinder 2012</i>
Jednostka chorobowa	<p>Wymagana:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 <p>Zabroniona:</p> <ul style="list-style-type: none"> objawy złej kontroli glikemii: z poliurią i polidypsją wraz z > 10% utratą masy ciała w ciągu 3 mies. przed włączeniem istotne klinicznie zaburzenia nerek, wątroby, hematologiczne, onkologiczne, endokrynne, psychiatryczne lub choroby reumatyczne zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 mies. przed włączeniem lub zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA 	<p>Wymagana:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 <p>Zabroniona:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 moczówka prosta cukrzyca typu 2 wywołana przez kortykosteroidy cukrzycowa kwasica ketonowa lub śpiączka nieketonowa, hiperosmotyczna w wywiadzie objawy złej kontroli glikemii: z poliurią i polidypsją oraz > 5% utratą masy ciała przypadek zdarzenia wieńcowego w ciągu 6 mies. przed włączeniem zastoinowa niewydolność serca, wrodzony cukromocz nerkowy choroba metaboliczna kości lub choroba mająca istotny wpływ na metabolizm kości istotne zaburzenia nerkowe, wątrobowe, oddechowe, hematologiczne, onkologiczne, endokrynne, immunologiczne (włączając nadwrażliwość na leki stosowane w badaniu) złamania osteoporotyczne, deformacja kręgosłupa

Kryterium	Badanie	
	Bailey 2010	Bolinder 2012
Wiek	18-77 lat	Mężczyźni: 30-75 lat Kobiety: 55-75 lat (po menopauzie ≥ 5 lat)
Wcześniejsza terapia (zabieg)	<p>Wymagana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilne dawki metforminy (≥ 1500 mg/dzień) przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem 	<p>Wymagana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilne dawki metforminy (≥ 1500 mg/dzień) przez ≥ 12 tyg. przed włączeniem <p>Zabroniona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • insulina podczas 6 mies. przed pierwszą wizytą kontrolną (z wyjątkiem przejściowego okresu przyjmowania ≤ 7 dni) • leki mające istotny wpływ na metabolizm kości w ciągu 6 mies. przed włączeniem • chirurgia bariatryczna • dwustronna wymiana stawu biodrowego lub operacja kręgosłupa
Zawartość HbA1c	7-10%	6,5-8,5%
BMI	≤ 45 kg/m ²	≥ 25 kg/m ²
Masa ciała	-	≤ 120 kg*
Glikemia na czczo	≤ 250 mg/dl	-
Stężenie peptydu C	-	≥ 0,34 nmol/l
Wykluczające parametry hematologiczne	-	<p>stężenie hemoglobiny :</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni: ≤ 10,5 g/dl • kobiety: ≤ 9,5 g/dl
Wykluczająca czynność wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność AST i/lub ALT ≥ 3 × GGN 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność AST i/lub ALT ≥ 3 × GGN • całkowita bilirubina w surowicy > 34 μmol/l
Wykluczająca czynność nerek	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 133 μmol/l u mężczyzn lub ≥ 124 μmol/l u kobiet • stosunek albumina/kreatynina w moczu > 203,4 mg/mmol 	<ul style="list-style-type: none"> • stosunek albumina/kreatynina w moczu > 203,4 mg/mmol • klirens kreatyniny < 60 ml/min.
Wykluczające ciśnienie krwi	<ul style="list-style-type: none"> • skurczowe: ≥ 180 mmHg • rozkurczowe: ≥ 110 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • skurczowe: ≥ 180 mmHg • rozkurczowe: ≥ 110 mmHg
Inne kryteria wykluczające	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność kinazy kreatynowej ≥ 3 × GGN 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność kinazy kreatynowej ≥ 3 × GGN • nieprawidłowe stężenie hormonów stymulujących tarczycę • stężenie 25-hydroksywitaminy D < 12 ng/ml • wskaźnik T** < -2,0 dla kręgosłupa lędźwiowego, szyjki kości udowej i kości biodrowej • zmiana masy ciała > 5% w ciągu

Kryterium	Badanie	
	<i>Bailey 2010</i>	<i>Bolinder 2012</i>
		3 mies. przed włączeniem do badania
		<ul style="list-style-type: none"> • ciąża i/lub laktacja • nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych • stosowanie preparatów odchudzających w ciągu 30 dni przed włączeniem

* z uwagi na ograniczenia urządzeń pomiarowych;
 ** gęstość mineralna kości.

1.5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

łącznie do obu analizowanych grup (dapagliflozyna w dawce 10 mg i grupa kontrolna) odnalezionych badań włączono 454 chorych – 226 chorych zostało przypisanych do leczenia dapagliflozyną dodaną do terapii metforminą, natomiast 228 pacjentów do monoterapii metforminą. W badaniu *Bolinder 2012* podano, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych między grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyjściowe charakterystyki demograficzno-kliniczne chorych stanowiących populację badań *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*.

Tabela 21. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów włączonych do badań *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (N)	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	Średnie FGP (SD) [mmol/l]	Zawartość HbA1c (SD) [%]	Średnia dawka metforminy [^] (SD) [mg/dzień]
<i>Bailey 2010</i>	DAPA ₁₀ mg + MET	135	52,7 (9,9)	77 (57%)	31,2 (5,1)	6,1 (5,4)	8,66 (2,15)	7,92 (0,82)	1800 (392)
	PBO + MET	137	53,7 (10,3)	76 (55%)	31,8 (5,3)	5,8 (5,1)	9,19 (2,57)	8,11 (0,96)	1861 (423)
<i>Bolinder 2012</i>	DAPA ₁₀ mg + MET	89*	60,6 (8,2)	49 (55,1%)	32,1 (3,9)	6,0 (4,5)	8,2 (1,4)	7,19 (0,44)	1989 (477)
	PBO + MET	91	60,8 (6,9)	51 (56,0%)	31,7 (3,9)	5,5 (5,3)	8,3 (1,4)	7,16 (0,53)	1901 (430)

* w publikacji podano dane z wykluczeniem 2 chorych, którzy nie posiadali początkowych i/lub wykonanych w trakcie trwania badania pomiarów skuteczności;

[^] w badaniu *Bailey 2010* podano średnią dawkę metforminy podczas trwania badania, natomiast w próbie *Bolinder 2012* w momencie randomizacji.

W badaniu *Bolinder 2012* średnia wieku wynosiła około 61 lat i była większa niż w badaniu *Bailey 2010*, gdzie średni wiek chorych wynosił około 53 lat, jednak jest to spowodowane specyficznymi obostrzeniami dotyczącymi wieku w systemie rekrutacji pierwszej próby, zastosowanymi w celu wy-

eliminowania czynników zakłócających pomiary gęstości mineralnej kości. Pozostałe charakterystyki wyjściowe pacjentów, mimo zróżnicowanych kryteriów selekcji, były podobne w obu badaniach. Do analizowanych prób włączono nieco więcej mężczyzn niż kobiet (około 56%), a średnie BMI wynoszące około 32 kg/m² wskazuje, że włączeni chorzy to osoby z nadwagą. Średni czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił około 6 lat. Wartości średniej zawartości hemoglobiny glikowanej wynosiły około 8%, a średniego stężenia glukozy na czczo około 9 mmol/l. W badaniu *Bailey 2010* podano także, że średnia dzienna dawka metforminy w trakcie badania wyniosła w grupie dapagliflozyny 1800 mg, a w grupie placebo 1861 mg, co było porównywalne z wielkością średniej dawki obserwowanej w momencie randomizacji w badaniu *Bolinder 2012*, która wynosiła 1989 mg dla chorych przypisanych do leczenia dapagliflozyną i 1901 mg dla pacjentów z grupy kontrolnej. Ponadto na podstawie informacji z badań można stwierdzić, że średnia wartość ciśnienia tętniczego krwi wahała się w przedziale 125-135 mmHg (odpowiednio próby *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*) – dodatkowo w badaniu *Bolinder 2012* podano, że nadciśnienie występowało u około 90% chorych w obu analizowanych grupach.

1.5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W obu analizowanych badaniach interwencją stanowiła dapagliflozyna jako leczenie dodane do stosowanej wcześniej metforminy. W próbach wyróżniono grupę dapagliflozyny w dawce 10 mg na dzień oraz grupę kontrolną, w której pacjentom podawano jedynie monoterapię metforminą. Należy zaznaczyć, że w badaniu *Bailey 2010* wydzielono również 2 dodatkowe grupy ocenianej aktywnej interwencji, z inną wielkością dawki dapagliflozyny (2,5 i 5 mg), jednakże nie były one uwzględnione w niniejszym raporcie. Badania prowadzono utrzymując podwójne zaślepienie – w próbie *Bailey 2010* w grupie kontrolnej zastosowano placebo dopasowane do dapagliflozyny pod względem wyglądu i smaku, zaś w badaniu *Bolinder 2012* także pod względem zapachu; autorzy próby podali również, że chorzy otrzymywali leki z identycznych butelek. Zaślepienie dotyczyło pacjentów, badaczy oraz personelu medycznego i obejmowało w obu próbach informacje na temat przypisanego leczenia, a w próbie *Bailey 2010* dodatkowo dane dotyczące HbA1c i stężenia glukozy w moczu.

W obu badaniach wyróżniono 2-tygodniowy okres wprowadzający (*lead-in*), podczas którego chorzy otrzymywali placebo; w próbie *Bolinder 2012* podano, że w tym czasie oceniano stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich. Po okresie wprowadzającym chorzy zostali poddani randomizacji do grupy dapagliflozyny i placebo w stosunku 1:1. W obu próbach wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Szczegóły na temat podawanej interwencji oraz leczenia

dotatkowego w 24-tygodniowej fazie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem analizowanych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Charakterystyki procedur (w czasie fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem), którym zostały poddane osoby badane w próbach Bailey 2010 i Bolinder 2012.

Badanie	Grupa	Schemat leczenia	Dodatkowe leczenie
Bailey 2010	Interwencja (N = 135)	dapagliflozyna doustnie, w dawce 10 mg/dobę, podawana rano, przed posiłkiem, dodana do terapii metforminą (≥ 1500 mg/dzień [^])	Dozwolone: <ul style="list-style-type: none"> pioglitazon lub akarboza jako leki ratunkowe stosowane bez zaślepienia, gdy stężenie FGP wyniosło > 15,0 mmol/l w tyg. 4-8, > 13,3 mmol/l w tyg. 8-12 i > 11,1 mmol/l w tyg. 12-24
	Kontrola (N = 137)	placebo* podawane rano, przed lub w trakcie posiłku, dodane do terapii metforminą (≥ 1500 mg/dzień [^])	Zabronione: <ul style="list-style-type: none"> nie wyszczególniono konkretnych grup leków <i>Wszyscy chorzy otrzymywali porady dotyczące stosowania zrównoważonej diety i aktywności fizycznej</i>
Bolinder 2012	Interwencja (N = 89)	dapagliflozyna doustnie, w dawce 10 mg/dobę, podawana rano, przed lub w trakcie posiłku, dodana do terapii metforminą (≥ 1500 mg/dzień)	Dozwolone: <ul style="list-style-type: none"> sitagliptyna 100 mg w przypadku stężenia FGP > 13,2 mmol/l w tyg. 4-7, lub > 11,1 mmol/l w tyg. 8-24
	Kontrola (N = 91)	placebo** podawane rano, przed posiłkiem, dodane do terapii metforminą (≥ 1500 mg/dzień)	Zabronione: <ul style="list-style-type: none"> insulina*** <i>Wszyscy chorzy otrzymywali porady dotyczące stosowania zrównoważonej diety i aktywności fizycznej</i>

* dopasowane do dapagliflozyny pod względem koloru, wielkości, kształtu, faktury i smaku;

** dopasowane do dapagliflozyny pod względem wyglądu, zapachu i smaku;

*** terapia insuliną była zabroniona podczas 6 miesięcy przed włączeniem do badania (z wyjątkiem przejściowego przyjmowania tego leku, ≤ 7 dni);

[^] średnia dzienna dawka metforminy w trakcie badania wyniosła w grupie dapagliflozyny 1800 mg, a w grupie placebo 1861 mg.

W publikacjach opisujących badania zaznaczono, że chorzy otrzymywali także poradnictwo dietetyczne oraz dotyczące stylu życia, w tym aktywności fizycznej, zgodne z aktualnymi wytycznymi – w badaniu *Bailey 2010* sprecyzowano, że miało to miejsce podczas okresu wprowadzającego i prowadzone było zgodnie z wytycznymi *American Diabetes Association*, natomiast w próbie *Bolinder 2012* podano, że poradnictwo to dotyczyło całego okresu obserwacji.

W badaniu *Bolinder 2012* podano, że chory mógł zostać wykluczony z badania z powodu niewystarczającej kontroli glikemii na podstawie decyzji badacza. Zaznaczono także, że ze względu, iż terapia metforminą jest przeciwwskazana u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek, chorzy mogli zostać wyłączeni z próby w momencie odnotowania klirensu kreatyniny mniejszego niż 60 ml/min (na pod-

stawie równania Cockcrofta-Gaulta). W próbie *Bailey 2010* nie sprecyzowano dodatkowych kryteriów przedwczesnego zakończenia leczenia przez pacjenta.

Po zakończeniu 24-tygodniowej fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w badaniu *Bailey 2010* chorzy mogli kontynuować leczenie w ramach długookresowego badania (łącznie 102 tygodnie). W próbie *Bolinder 2012* po tym okresie następowała wydłużona 78-tygodniowa faza dodatkowa, z zaślepieniem dotyczącym ośrodka badawczego i chorych.

1.5.4 Skuteczność kliniczna

Dane pozwalające na ocenę skuteczności stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2, nieuzyskujących prawidłowej kontroli glikemii pomimo stosowania metforminy, odnaleziono w 2 próbach klinicznych, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem: *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*.

W badaniu *Bailey 2010* głównym punktem końcowym była ocena różnicy zmian wartości HbA1c w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, z kolei w próbie *Bolinder 2012* była to ocena zmiany masy ciała w 24. tygodniu leczenia względem wartości początkowych. Dodatkowo w publikacji *Ljunggren 2012* do badania *Bolinder 2012* przedstawiono ocenę niektórych punktów skuteczności (zmiana zawartości HbA1c, zmiana masy ciała, ocena gęstości mineralnej kości) w okresie 50 tygodni leczenia.

Ponadto odnaleziono 5 doniesień konferencyjnych – w *Ingelgård 2012* przedstawiono informacje o ocenie jakości życia w 24. tygodniu badania *Bolinder 2012*, w *Ljunggren 2012* i *Bolinder 2012a* dane na temat ocenianych punktów końcowych w dłuższym okresie obserwacji (102 tygodnie) próby *Bolinder 2012*, a także doniesienia *Bailey 2011* oraz *Bailey 2012*, gdzie zamieszczono informacje o skuteczności i bezpieczeństwie w okresie 102 tygodni obserwacji z próby *Bailey 2010*.

Ocenę skuteczności w obu analizowanych próbach wykonano w zmodyfikowanej populacji ITT. W badaniu *Bailey 2010* stanowiła ją grupa chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dostępne były dla nich dane pomiarowe z początku i co najmniej jednego późniejszego okresu badania – warto zaznaczyć, że dla chorych stosujących terapię ratunkową cenzorowano dane z pomiarów, które nastąpiły po jej wprowadzeniu. Podobnie w próbie *Bolinder 2012* analiza skuteczności przeprowadzona została w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i którzy posiadali wyjściową oraz ≥ 1 dodatkową ocenę dla ≥ 1 punktu końcowego dotyczącego skuteczności leku. W obu analizowanych badaniach w przypadku

braku wyników z pomiarów w 24. tygodniu próby, dane imputowano metodą LOCF (z ang. *last observation carried forward*).

W badaniu *Bailey 2010* dla porównania między grupą dapagliflozyny a placebo przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha = 0,019$, wykorzystując korektę Dunne tta. W przypadku stwierdzenia znamienności głównego punktu końcowego sprawdzano sekwencyjnie istotność różnic dodatkowych punktów końcowych przy założonym poziomie istotności $\alpha = 0,05$ w następującej kolejności: stężenie glukozy w osoczu na czczo, zmiany masy ciała, odsetek chorych z zawartością HbA1c < 7%, zawartość HbA1c we krwi u chorych z wyjściową zawartością hemoglobiny glikowanej $\geq 9\%$, całkowita masa ciała u chorych z początkowym BMI ≥ 27 kg/m², zawartość HbA1c u chorych z początkowym BMI ≥ 27 kg/m², stężenie glukozy na czczo w 1. tygodniu obserwacji oraz odsetek chorych uzyskujących HbA1c $\leq 6,5\%$ (dla większości, z wyjątkiem zaznaczonych, pomiar następował w 24. tygodniu obserwacji). Z kolei w próbie *Bolinder 2012* w momencie stwierdzenia istotności statystycznej głównego punktu końcowego na poziomie $\alpha < 0,05$, analizę kluczowych dodatkowych punktów końcowych (zmiana obwodu w talii, całkowita masa tkanki tłuszczowej i odsetek chorych osiągających redukcję ciała $\geq 5\%$ w 24. tygodniu próby) przeprowadzano z wykorzystaniem metody Hochberga.

1.5.4.1 Zmiana zawartości HbA1c

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono w obu analizowanych badaniach w 24. tygodniu próby. W badaniu *Bailey 2010* ocena zawartości HbA1c była głównym punktem końcowym próby, zaś w badaniu *Bolinder 2012* była punktem dodatkowym. Ponadto w publikacji *Ljunggren 2012* do badania *Bolinder 2012* przedstawiono zmianę zawartości HbA1c po okresie 50 tygodni leczenia, a w doniesieniu konferencyjnym *Ljunggren 2012a* dla 102 tygodni. Również dla badania *Bailey 2010* odnaleziono dane dotyczące 102-tygodniowej obserwacji, które zostały opublikowane w abstrakcie konferencyjnym *Bailey 2011*. Informacje dotyczące oceny powyższego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA _{10 mg} + MET		N	PBO + MET		MD (95% CI)
			w.p. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]		w.p. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]	
Bailey 2010	24 tyg.	132	7,92 (0,82)	-0,84 (0,82*)	134	8,11 (0,96)	-0,30 (0,83*)	-0,54 (-0,74; -0,34)*; p < 0,0001
	102 tyg. ^{&}	bd.	bd.	-0,78 (0,09 ^{^^})	bd.	bd.	0,02 (0,11 ^{^^})	-0,80*
Bolinder 2012	24 tyg.	88		-0,39 (bd.)	91		-0,10 (bd.)	-0,28 (-0,42; -0,15); p < 0,0001
	50 tyg. ^{**}	86	7,19 (0,44 [^])	-0,38 (0,54*)	90	7,16 (0,53 [^])	0,02 (0,56*)	-0,40 (-0,56; -0,23); IS
	102 tyg. [^]	89		-0,30 (0,65*)	91		0,12 (0,68*)	-0,42 (-0,62; -0,22); IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z publikacji *Ljunggren 2012*;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Ljunggren 2012a* i *Bolinder 2012a*;

^{^^} SE;

[&] dane z doniesienia konferencyjnego *Bailey 2011*;

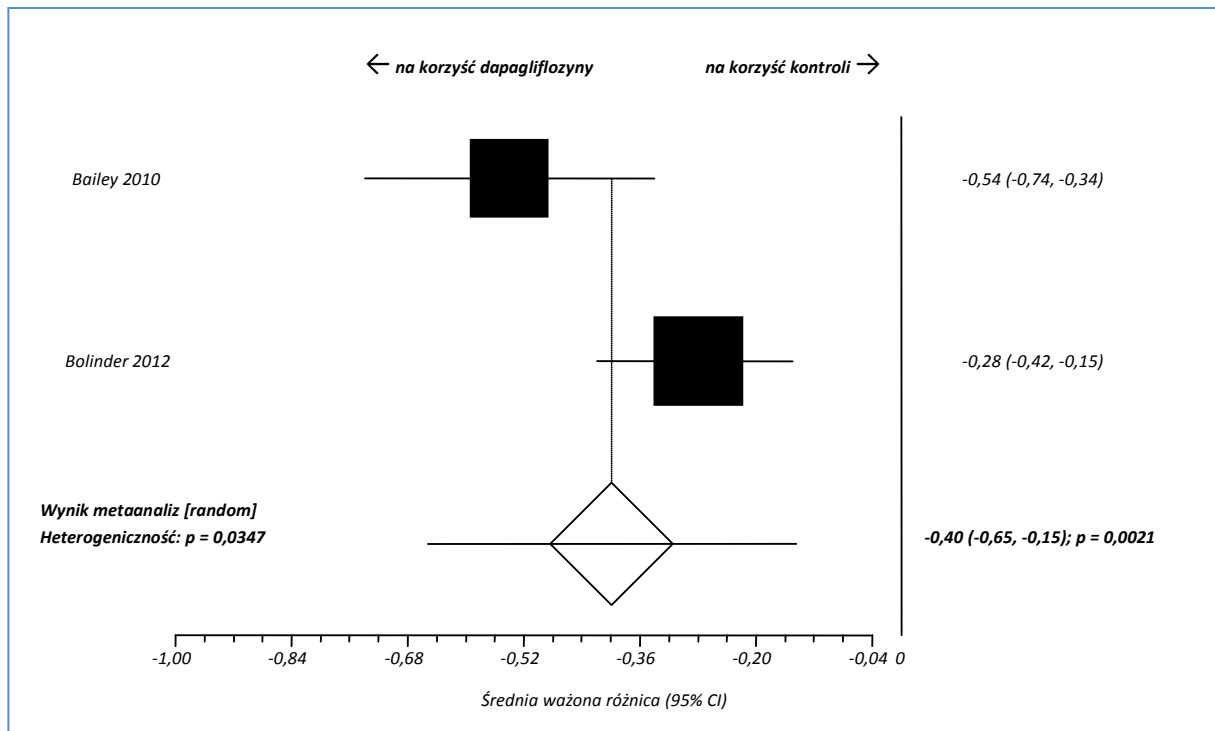
w.p. średnia wartość początkowa;

IS istotne statystycznie.

Zarówno w próbie *Bailey 2010*, jak i *Bolinder 2012* odnotowano, że redukcja zawartości HbA1c była większa w grupie chorych otrzymujących dapagliflozynę w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio: -0,84 vs -0,30 p.p. oraz -0,39 vs -0,10 p.p.). Obserwowane różnice były istotne statystycznie (dla obu badań $p < 0,0001$) i dowodzą, że dapagliflozyna jako terapia dodana do metforminy skuteczniej obniża zawartość hemoglobiny glikowanej w ciągu 24. tygodni leczenia niż dalsza monoterapia metforminą. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji badania *Bolinder 2012* (dla 50 i 102 tygodni) potwierdzają te wnioski – dla danych z publikacji *Ljunggren 2012* oraz doniesień konferencyjnych *Ljunggren 2012a* i *Bolinder 2012a* różnice średnich zmian wynosiły odpowiednio -0,40 (95% CI: -0,56; -0,23) i -0,42 (95% CI: -0,62; -0,22). Również dane z doniesienia *Bailey 2011* są zgodne z obserwacjami z 24. tygodnia próby *Bailey 2010* i dowodzą, że w 102. tygodniu próby redukcja HbA1c była większa w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednakże brak informacji o liczebności grup nie pozwolił na ocenę istotności tych różnic.

Na podstawie danych uzyskanych z badań wykonano metaanalizę różnicy średnich zmian zawartości HbA1c po 24. tygodniach obserwacji. Z uwagi na brak danych dotyczących odchylenia średnich zmian w badaniu *Bolinder 2012* obliczenia przeprowadzono metodą odwrotnych wariancji. Ich wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 3. Metaanaliza różnicy średnich zmian zawartości HbA1c po 24. tygodniach obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą).



Wynik metaanalizy dowodzi, że zastosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy skutkuje redukcją zawartości HbA1c, o 0,4 punktu procentowego większą niż w grupie kontrolnej – średnia ważona różnica zmian pomiędzy grupami osiągnęła wartość -0,40 (95%: -0,65; -0,15), co było wynikiem znamionym statystycznie ($p = 0,0021$). W metaanalizie posłużono się modelem efektów losowych, ponieważ test heterogeniczności okazał się istotny statystycznie ($p = 0,0347$).

1.5.4.1.1 Zmiana zawartości HbA1c w podgrupie chorych z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 9,0\%$

Dodatkowo w badaniu *Bailey 2010* przedstawiono analizę zmian zawartości HbA1c w 24. tygodniu badania w podgrupie chorych z początkową zawartością równą lub przekraczającą 9%, a więc w populacji pacjentów z większym ryzykiem powikłań cukrzycowych. Szczegółowe informacje zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 24. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w populacji chorych z wyjściowym stężeniem HbA1c $\geq 9,0\%$; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA _{10 mg} + MET		N	PBO + MET		MD (95% CI)
			w.p. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]		w.p. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]	
Bailey 2010	24 tyg.	18	9,42 (0,31)	-1,32 (1,11*)	22	9,70 (0,57)	-0,53 (1,12*)	-0,79 (-1,48; -0,10)*; p = 0,0290

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
w.p. średnia wartość początkowa.

Wyniki z badania *Bailey 2010* dowodzą, że podobnie jak w populacji ogólnej, również w podgrupie chorych z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 9\%$, dapagliflozyna skuteczniej redukuje zawartość hemoglobiny glikowanej w porównaniu do monoterapii metforminą – średnie zmiany wyniosły odpowiednio -1,32 (SD: 1,11) p.p. i -0,53 (SD: 1,12) p.p. Różnica między grupami była znamienna statystycznie, MD = -0,79 (95% CI: -1,48; -0,10), p = 0,0290.

1.5.4.1.2 Zmiana zawartości HbA1c w podgrupie chorych z wyjściową wartością BMI ≥ 27 kg/m²

Kolejną dodatkową analizą wykonaną w próbie *Bailey 2010* była ocena zmian zawartości hemoglobiny glikowanej w podgrupie chorych z początkowym BMI większym lub równym 27 kg/m². Dane uzyskane z tego badania zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w populacji chorych z wyjściową wartością BMI ≥ 27 kg/m²; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA _{10 mg} + MET		N	PBO + MET		MD (95% CI)
			w.p. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]		w.p. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]	
Bailey 2010	24 tyg.	104	bd. (bd.)	-0,88 (0,82*)	113	bd. (bd.)	-0,31 (0,85*)	-0,57 (-0,79; -0,35)*; p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
w.p. średnia wartość początkowa.

Średnia różnica zmian zawartości HbA1C uzyskana na podstawie danych z próby *Bailey 2010* wyniosła MD = -0,57 (95% CI: -0,79; -0,35) i była znamienna statystycznie p < 0,0001. Oznacza to, że dapagliflozyna dodana do metforminy istotnie skuteczniej, o 0,57 punktów procentowych, obniża zawartość hemoglobiny glikowanej u pacjentów z nadwagą w porównaniu do leczenia samą metforminą.

1.5.4.2 Odsetek chorych z HbA1c we krwi < 7%

W próbie klinicznej *Bailey 2010* jednym z dodatkowych punktów końcowych była ocena odsetka chorych uzyskujących zawartość hemoglobiny glikowanej < 7% (stanowiącą docelowy próg kontroli glikemii, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, *SPTD 2012*) w 24. tygodniu badania. Dane na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 26. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono HbA1c < 7% w 24. tygodniu badania; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie *Bailey 2010*.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RB (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	132	58	40,6%	134	33	25,9%	1,78 (1,26; 2,55)*; p = 0,0062; NNT = 6 (4; 13)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7% był wyższy w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej. Obliczona korzyść względna, wynosząca 1,78 (95% CI: 1,26; 2,55), wskazuje, że prawdopodobieństwo uzyskania kontroli glikemii na poziomie < 7% było o 78% wyższe w trakcie leczenia dapagliflozyną dodaną do terapii metforminą niż w przypadku stosowania samej metforminy, a wynik był istotny statystycznie (p = 0,0062). Wartość NNT = 6 (95% CI: 4; 13) oznacza, że podając 6 pacjentom dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą zamiast samej metforminy przez 24 tygodnie możemy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku osiągnięcia wartości HbA1c < 7%.

Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Bailey 2012* przedstawiono informacje o odsetku chorych uzyskujących opisany punkt końcowy w dłuższym okresie obserwacji (102 tygodnie). W doniesieniu tym podano, że po dwóch latach leczenia odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7% wyniósł 20,7-31,5% w grupach otrzymujących dapagliflozynę (brak wyników dla poszczególnych dawek leku), oraz 15,4% w grupie kontrolnej (placebo).

1.5.4.3 Odsetek chorych z HbA1c we krwi ≤ 6,5% w 24. tygodniu leczenia

Ponadto w próbie *Bailey 2010* oceniono także częstość uzyskiwania zawartości hemoglobiny glikowanej we krwi ≤ 6,5% w 24. tygodniu próby. Wszelkie informacje opisujące ten punkt końcowy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono $HbA1c \leq 6,5\%$ w 24. tygodniu badania; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RB (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
Bailey 2010	24 tyg.	132	36	25,2%	134	18	13,8%	2,03 (1,23; 3,39)*; p = 0,0149; NNT = 8 (5; 24)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Częstość uzyskiwania zawartości $HbA1c \leq 6,5\%$ w 24. tygodniu próby była prawie dwukrotnie większa w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej (25,2% vs 13,8%). Obliczona korzyść względna wyniosła 2,03 (95% CI: 1,23; 3,39) i była istotna statystycznie, $p = 0,0149$. Zastosowanie dapagliflozyny jako leczenia dodanego do metforminy u 8 chorych zamiast terapii samą metforminą przez 24 tygodnie skutkować może jednym dodatkowym przypadkiem osiągnięcia zawartości hemoglobiny glikowanej $\leq 6,5\%$, NNT = 8 (95% CI: 5; 24).

1.5.4.4 Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii oceniono w badaniach Bailey 2010 i Bolinder 2012. Poniższa tabela przedstawia dane na temat częstości występowania hipoglikemii w poszczególnych badaniach.

Tabela 28. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

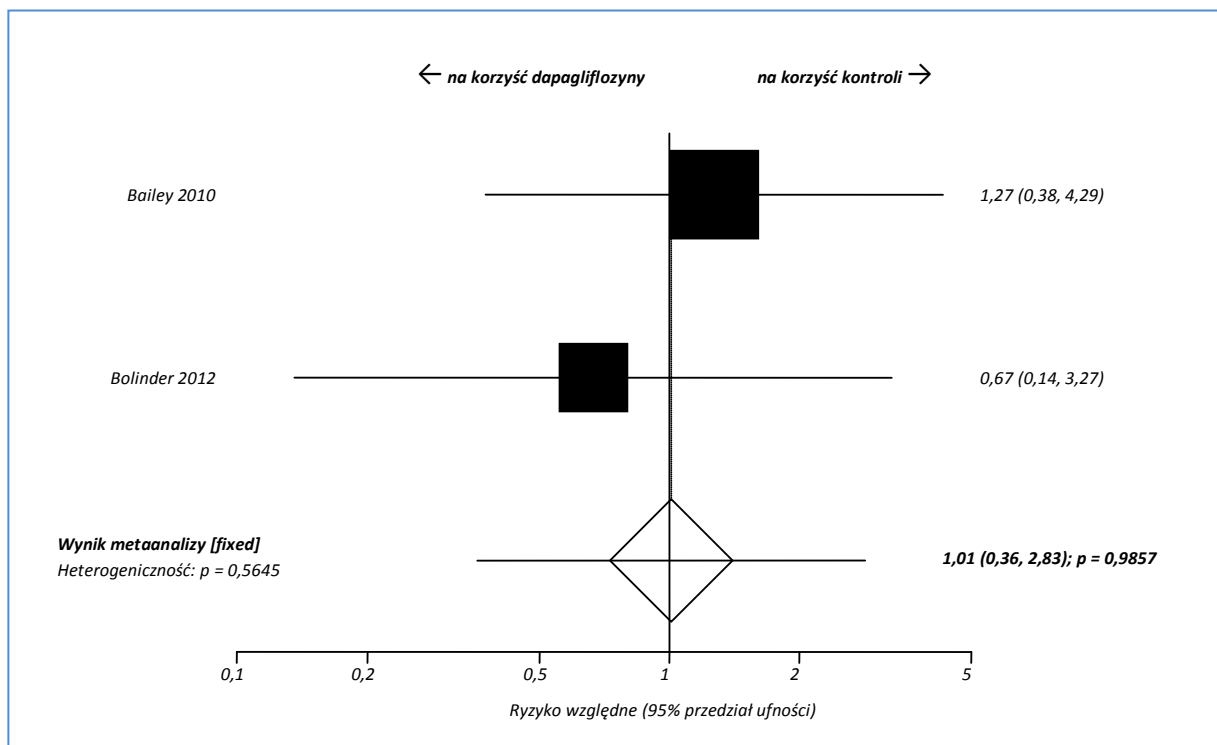
Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Bailey 2010	24 tyg.	135	5	4%	137	4	3%	1,27 (0,38; 4,29); NS
	102 tyg. [^]	135	7*	5,2%	137	8*	5,8%	0,89 (0,34; 2,29); NS
Bolinder 2012	24 tyg.	91	2	2,2%	91	3	3,3%	0,67 (0,14; 3,27); NS
	102 tyg. ^{^^}	91	4*	4,4%	91	5*	5,5%	0,80 (0,24; 2,67); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ dane z doniesienia konferencyjnego Bailey 2011;
^^ dane z doniesienia konferencyjnego Bolinder 2012a;
NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych próbach częstość występowania hipoglikemii po 24 tygodniach leczenia była podobna i nie różniła się istotnie między grupą dapagliflozyny a grupą kontrolną – w żadnej z prób nie przekroczyła 5%. Także w dłuższym okresie obserwacji (102 tygodnie), zarówno w badaniu Bailey 2010, jak i Bolinder 2012, nie zaobserwowano znamienych różnic w ryzyku występowania zdarzeń hipoglikemii między analizowanymi grupami.

Analizowane badania umożliwiły wykonanie metaanalizy ryzyka względnego wystąpienia hipoglikemii ogółem w czasie 24 tygodni obserwacji, której wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

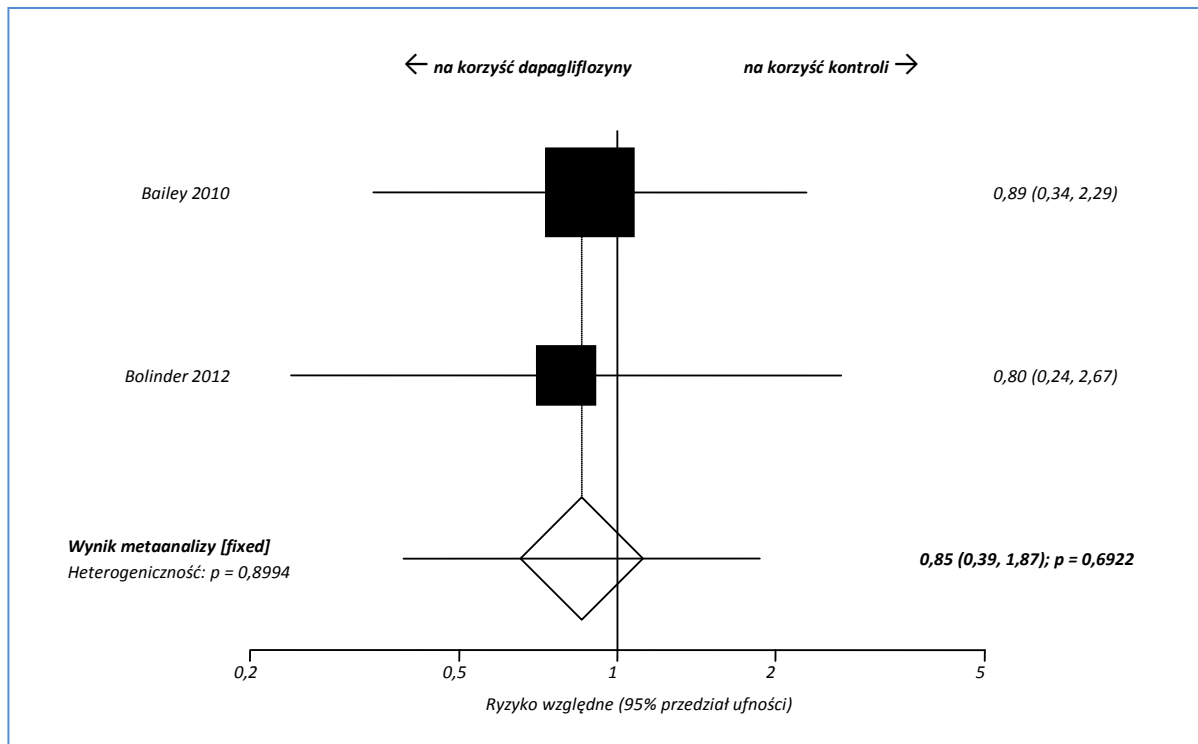
Wykres 4. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipoglikemii ogółem w okresie 24 tygodni leczenia; dapagliflozyna vs placebo.



Wykonana metaanaliza nie wykazała znamiennej różnicy w częstości występowania hipoglikemii u chorych leczonych dapagliflozyną jako dodatkkiem do metforminy a grupą kontrolną otrzymującą monoterapię metforminą w okresie 24 tygodni: RR = 1,01 (95% CI: 0,36; 2,83). Wynik ten nie był istotny statystycznie ($p = 0,9857$). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, gdyż heterogeniczność danych wykorzystanych w metaanalizie nie była znamienna statystycznie ($p = 0,5645$).

Z kolei dane z doniesień konferencyjnych *Bailey 2011* i *Bolinder 2012a* pozwoliły na przeprowadzenie metaanalizy ryzyka względnego wystąpienia omawianego działania niepożądanego w okresie 102 tygodni leczenia – jej rezultat prezentuje poniższy wykres.

Wykres 5. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipoglikemii ogółem w okresie 102 tygodni leczenia; dapagliflozyna vs placebo.



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy nie wykazano znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia hipoglikemii w grupie dapagliflozyny w odniesieniu do placebo w okresie 102 tygodni obserwacji. Oszacowane ryzyko względne wyniosło 0,85 (95% CI: 0,39; 1,87), ale wynik nie był znamienny ($p = 0,6922$). Do wykonania metaanalizy wykorzystano model efektów stałych z powodu nieistotnej heterogeniczności danych ($p = 0,8994$).

Dodatkowo, w obu badaniach podano, że w żadnym przypadku analizowane działanie niepożądane nie doprowadziło do wykluczenia chorego z udziału w próbie. Także żadne z obserwowanych działań nie było poważnym epizodem hipoglikemii, który definiowano jako objawowe zdarzenie wymagające pomocy z zewnątrz ze względu na poważne zaburzenia świadomości lub zachowania, ze stężeniem glukozy w osoczu lub kapilarnym poniżej 3 mmol/l, które ustępuje po podaniu glukozy lub glukagonu. Ponadto w badaniu *Bolinder 2012* podano informacje na temat częstości występowania epizodów łagodnych lub innych typów hipoglikemii – przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 29. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne rodzaje hipoglikemii; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.

Badanie	Typ epizodu hipoglikemii	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Bolinder 2012	łagodny**	91	2	2,2%	91	2	2,2%	1,00 (0,18; 5,58); NS
	inne***	91	0	0,0%	91	1	1,1%	0,33 (0,03; 4,01); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** definiowany jako objawowe zdarzenie ze stężeniem glukozy w osoczu lub krwi włośniczkowej poniżej 3,5 mmol/l, niekoniecznie wymagający pomocy z zewnątrz lub nieobjawowe zdarzenie ze stężeniem glukozy w osoczu lub kapilarnym poniżej 3,5 mmol/l, niesklasyfikowany jako epizod poważny;

*** definiowany jako objawowe zdarzenie wskazujące na hipoglikemię, ale bez potwierdzenia w postaci pomiarów;

NS nieistotne statystycznie.

Przeprowadzone obliczenia wskazują na brak znamienych różnic pod względem ryzyka występowania zarówno łagodnych, jak i innych typów hipoglikemii, u pacjentów przyjmujących dapagliflozynę w porównaniu do grupy kontrolnej w okresie 24 tygodni: odpowiednio RR = 1,00 (95% CI: 0,18; 5,58) i RR = 0,33 (95% CI: 0,03; 4,01).

Dodatkowo w publikacji *Ljunggren 2012* odnaleziono informacje na temat częstości poszczególnych rodzajów hiperglikemii w dłuższym okresie obserwacji (50 tygodni). W publikacji tej podano, że także w dłuższym okresie obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku poważnego epizodu hipoglikemii, oraz że w żadnym przypadku analizowane działanie niepożądane nie doprowadziło do wykluczenia chorego z udziału w próbie bądź przerwania stosowanego leczenia. Informacje na temat odsetka chorych z pozostałymi rodzajami hipoglikemii zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne rodzaje hipoglikemii w 50-tygodniowym okresie obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012 (publikacja Ljunggren 2012).

Badanie	Typ epizodu hipoglikemii	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Bolinder 2012	łagodny**	91	4	4,4%*	91	2	2,2%	2,00 (0,44; 9,19); NS
	inne***	91	0	0,0%	91	1	1,1%	0,33 (0,03; 4,01); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** definiowany jako objawowe zdarzenie ze stężeniem glukozy w osoczu lub krwi włośniczkowej poniżej 3,5 mmol/l, niekoniecznie wymagający pomocy z zewnątrz lub nieobjawowe zdarzenie ze stężeniem glukozy w osoczu lub kapilarnym poniżej 3,5 mmol/l, niesklasyfikowany jako epizod poważny;

*** definiowany jako objawowe zdarzenie wskazujące na hipoglikemię, ale bez potwierdzenia w postaci pomiarów;

NS nieistotne statystycznie.

Również w dłuższym okresie obserwacji ryzyko wystąpienia łagodnego i innych rodzajów hipoglikemii nie było istotnie różne między dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą a monoterapią metforminą.

1.5.4.5 Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG)

Analizę tej zmiennej glikemicznej po 24. i 102 tygodniach obserwacji (FPG, z ang. *fasting plasma glucose*) przedstawiono w obu badaniach włączonych do oceny efektywności dapagliflozyny (*Bailey 2010* i *Bolinder 2012*). Szczegółowe informacje zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w 24. i 102. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA ₁₀ mg + MET		PBO + MET		MD (95% CI)	
			w.p. (SD) [mg/dl]	Średnia zmiana (SD) [mg/dl]	N	w.p. (SD) [mg/dl]		Średnia zmiana (SD) [mg/dl]
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	132	155,88 (38,70) [^]	-23,40 (31,65) [^]	136	165,42 (46,26) [^]	-5,94 (31,06) [^]	-17,46 (-24,97; -9,95)*; p < 0,0001
	102 tyg. ^{**}	bd.	bd.	-24,5 (2,7 ^{***})	bd.	bd.	-10,4 (3,6 ^{***})	
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	88	147,9 (bd.)	-14,7 (bd.)	91	149,6 (bd.)	2,4 (bd.)	-17,1 (-23,9; -10,2); p < 0,0001
	102 tyg. ^{^^}	89	147,78 (24,66) [^]	-23,04 (22,96*) [^]	91	149,4 (25,02) [^]	-8,64 (19,71*) [^]	

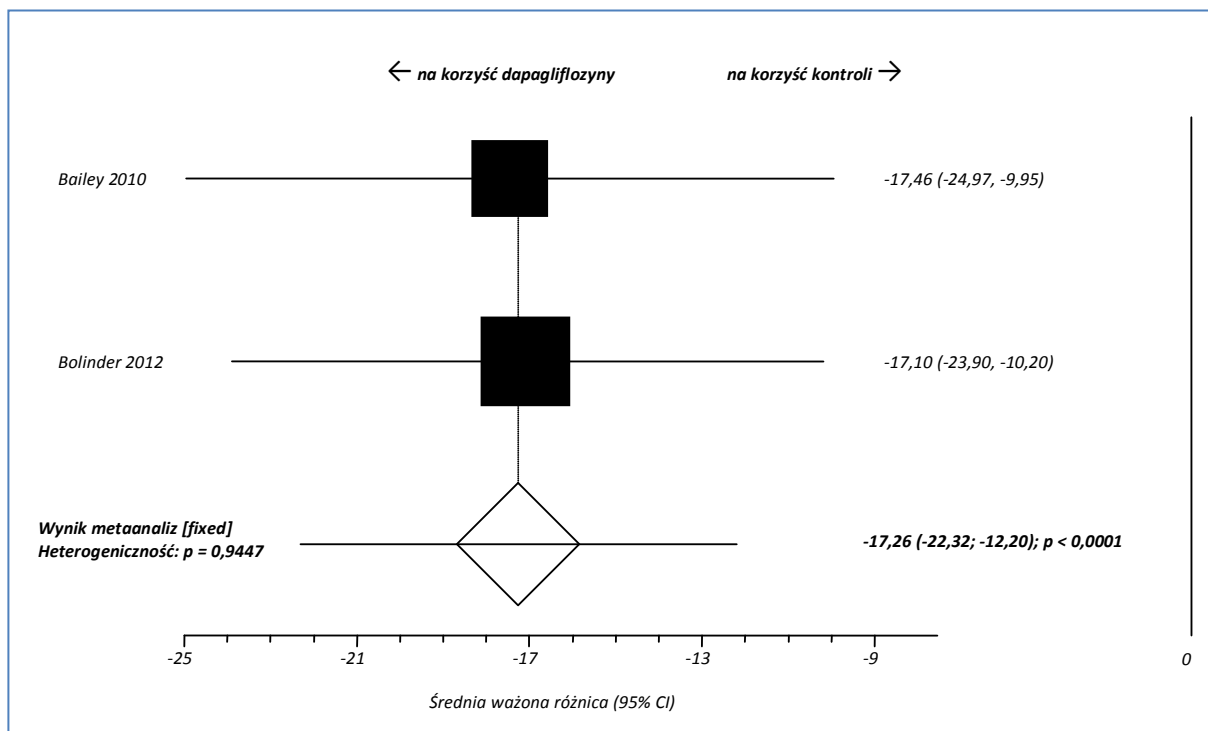
- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- ** dane z doniesienia konferencyjnego *Bailey 2011*;
- *** SE;
- [^] obliczono na podstawie dostępnych danych; przyjęto, że 18 mg/dl = 1 mmol/l;
- ^{^^} dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;
- w.p. średnia wartość początkowa.

W obu ocenianych badaniach dowiedziono, że dapagliflozyna jako terapia dodana do metforminy znamienne skuteczniej niż monoterapia metforminą obniża stężenie glukozy na czczo ($p < 0,0001$). W grupie chorych stosujących dapagliflozynę redukcja stężenia glukozy na czczo była około 5-krotnie większa niż w grupie kontrolnej – w badaniu *Bailey 2010* odpowiednio -23,40 mg/dl (-1,3 mmol/l) vs -5,94 mg/dl (-0,33 mmol/l), a w badaniu *Bolinder 2012* -14,7 mg/dl (-0,82 mmol/l) vs 2,4 mg/dl (0,13 mmol/l). W dłuższym okresie obserwacji w badaniu *Bolinder 2012* także stwierdzono znamienne różnice między dapagliflozyną a placebo, wskazujące na istotnie większy wpływ tej pierwszej na redukcję stężenia glukozy na czczo w 102. tygodniu terapii – MD = -14,4 mg/dl (95% CI: -20,88; -7,92) (-0,8 mmol/l [95% CI: -1,16; -0,44]). Podobnie dla 102. tygodnia okresu obserwacji w badaniu *Bailey 2010* w grupie dapagliflozyny odnotowano o 14,1 mg/dl (0,78 mmol/l) większą redukcję stężenia glukozy na czczo niż w grupie placebo, jednak brak danych o liczebności grup uniemożliwił ocenę istotności statystycznej tej różnicy.

Wykorzystując różnicę zmian średnich obliczoną przez autorów badania *Bolinder 2012* oraz obliczoną na podstawie wyjściowych danych z próby *Bailey 2010* przeprowadzono metaanalizę różnicy średnich

zmian stężenia glukozy na czczo po 24. tygodniach próby – otrzymany wynik przedstawiono na poniższym wykresie. W metaanalizie posłużono się metodą odwrotnych wariancji.

Wykres 6. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia glukozy na czczo po 24. tygodniach obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą).



W oparciu o wykonaną metaanalizę można stwierdzić, że dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą obniża średnie stężenie glukozy na czczo o około 17 mg/dl (0,94 mmol/l) w porównaniu do terapii samą metforminą; WMD = -17,26 mg/dl (95% CI: -22,32; -12,20). Wynik okazał się istotny statystycznie ($p < 0,0001$), obliczono go metodą efektów stałych, ponieważ heterogeniczność wyjściowych danych była nieistotna, $p = 0,9447$.

1.5.4.5.1 Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) w 1. tygodniu badania

Dodatkowo w badaniu *Bailey 2010* zaprezentowano ocenę zmian FPG (z ang. *fasting plasma glucose*) w 1. tygodniu obserwacji. Dane dotyczące tego punktu końcowego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w 1. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA ₁₀ mg + MET		N	PBO + MET		MD (95% CI)
			w.p. (SD) [mg/dl]	Średnia zmiana (SD) [mg/dl]		w.p. (SD) [mg/dl]	Średnia zmiana (SD) [mg/dl]	
Bailey 2010	1 tydz.	115	155,70 (38,88) [^]	-16,56 (22,16) [^]	126	165,96 (46,98) [^]	1,26 (21,65) [^]	-17,82 (-23,35; -12,29)*; p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] obliczono na podstawie dostępnych danych; przyjęto, że 18 mg/dl = 1 mmol/l;

w.p. średnia wartość początkowa.

Podobnie, jak w dłuższym okresie obserwacji, po tygodniu leczenia dapagliflozyną odnotowano istotny spadek stężenia glukozy na czczo w porównaniu do grupy kontrolnej. Dołączenie dapagliflozyny do metforminy powoduje istotną, wynoszącą około 18 mg/dl (1 mmol/l), redukcję wartości analizowanej zmiennej glikemicznej wobec monoterapii metforminą, MD = -17,82 mg/dl (95% CI: -23,35; -12,29), p < 0,0001.

1.5.4.6 Zmiana masy ciała

Analiza zmian masy ciała podczas stosowanej terapii była głównym punktem końcowym w badaniu *Bolinder 2012*, zaś drugorzędowym w próbie *Bailey 2010*. Uzyskane dane zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 33. Średnia zmiana masy ciała w 24. i 102. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA ₁₀ mg + MET		N	PBO + MET		MD (95% CI)
			w.p. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]		w.p. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]	
Bailey 2010	24 tyg.	133	86,3 (17,5)	-2,9 (2,65*)	136	87,7 (19,2)	-0,9 (2,97*)	-2,00 (-2,67; -1,33)*; p < 0,0001
	102 tyg.**	bd.	bd.	-2,8 (0,4 ^{^^})	bd.	bd.	-0,7 (0,5 ^{^^})	-2,1*
Bolinder 2012	24 tyg.			-2,96 (2,65*)			-0,88 (2,65*)	-2,08 (-2,84; -1,31); p < 0,0001
	50 tyg.***	89	92,1 (14,13 [^])	-4,39 (4,40*)	91	90,9 (13,73 [^])	-2,03 (4,26*)	-2,37 (-3,41; -1,32); IS
	102 tyg. [^]			-4,54 (4,26*)			-2,12 (4,14*)	-2,42 (-3,64; -1,21); IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesienia konferencyjnego Bailey 2011;

*** dane z publikacji *Ljunggren 2012*;

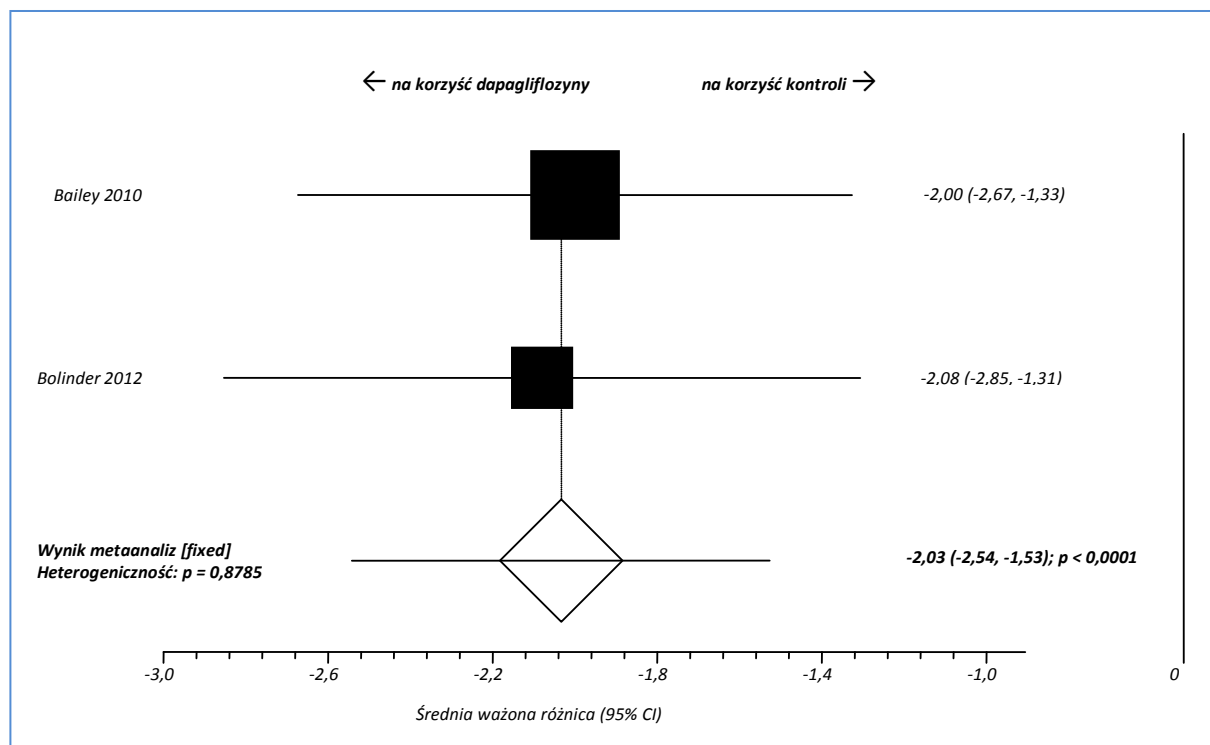
^ dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;
^^ SE;
w.p. średnia wartość początkowa.

W obu analizowanych próbach w grupie chorych stosujących dapagliflozynę i metforminę zmniejszenie masy ciała wynosiło około 3 kg, natomiast w grupie chorych leczonych tylko metforminą blisko 1 kg – obserwowane różnice były znamienne statystycznie ($p < 0,0001$). Dane przedstawione w publikacji *Ljunggren 2012* do badania *Bolinder 2012* wskazują, że w dłuższym, 50-tygodniowym okresie obserwacji w obu grupach średnia zmian była około 2-krotnie większa niż w czasie 24 tygodni, a znamienność różnicy między grupami na korzyść dapagliflozyny utrzymała się, MD = -2,37 kg (95% CI: -3,41; -1,32). Podobnie w dalszym okresie obserwacji (102 tygodnie) różnice między dapagliflozyną a placebo były znamienne statystycznie, MD = -2,42 kg (95% CI: -3,64; -1,21) (*Bolinder 2012a*). Również w próbie *Bailey 2010* dla 102. tygodnia obserwacji odnotowano większą redukcję masy ciała w grupie chorych otrzymujących dapagliflozynę niż w grupie samej metforminy, jednak brak informacji o liczebności grup uniemożliwił ocenę znamienności statystycznej tej różnicy.

W badaniu *Bailey 2010* podano, że redukcję masy ciała zaobserwowano już na początku próby i postępowała ona w czasie trwania terapii. Podobnie w próbie *Bolinder 2012* na początku leczenia obserwowano szybki spadek masy ciała chorych, który w miarę leczenia stawał się bardziej stopniowy i nie osiągnął *plateau* ani w 24., ani w 50. tygodniu obserwacji. Ponadto w badaniu tym zaznaczono, że redukcja masy ciała była istotnie większa u mężczyzn niż u kobiet, -2,76 kg (95% CI: -3,78; -1,74) vs -1,22 kg (95% CI: -2,36; -0,08), wykazano istotną interakcję pomiędzy płcią a leczeniem ($p = 0,0481$).

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy różnicy średnich zmian masy ciała w 24. tygodniu obserwacji, wykonanej na podstawie danych wyjściowych z badań *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*.

Wykres 7. Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała po 24. tygodniach obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą).



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami otrzymującymi dapagliflozynę i metforminę w porównaniu do grupy kontrolnej w średnich zmianach masy ciała, WMD = -2,03 kg (95% CI: -2,54; -1,53), $p < 0,0001$. Obliczenia przeprowadzono modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienne ($p = 0,8785$).

1.5.4.6.1 Zmiana masy ciała w podgrupie chorych z wyjściową wartością BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$

Dodatkową analizą przeprowadzoną w próbie Bailey 2010 była ocena zmian masy ciała w podgrupie chorych z początkowym BMI większym lub równym 27 kg/m^2 . Otrzymane rezultaty prezentuje poniższa tabela.

Tabela 34. Średnia zmiana masy ciała w 24. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej w populacji chorych z wyjściową wartością BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA ₁₀ mg + MET		PBO + MET		MD (95% CI)	
			w.p. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]	N	w.p. (SD) [kg]		Średnia zmiana (SD) [kg]
Bailey 2010	24 tyg.	105	bd. (bd.)	-3,09 (2,77*)	114	bd. (bd.)	-1,01 (2,78*)	-2,08 (-2,82; -1,34*); $p < 0,0001$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
w.p. średnia wartość początkowa.

Obliczona na podstawie danych z badania *Bailey 2010* średnia różnica zmian masy ciała wskazuje, że dapagliflozyna podawana wraz z metforminą istotnie skuteczniej obniża masę ciała u pacjentów z nadwagą w porównaniu do monoterapii metforminą, MD = -2,08 kg (95% CI: -2,82; -1,34), $p < 0,0001$.

1.5.4.7 Odsetek chorych z redukcją masy ciała $\geq 5\%$

Dodatkowo, zarówno w badaniu *Bailey 2010*, jak i próbie *Bolinder 2012*, przedstawiono informacje na temat odsetka chorych, którzy uzyskali redukcję masy ciała większą lub równą 5%. Wszelkie dostępne dane umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Liczba i odsetek chorych, u których zaobserwowano redukcję masy ciała $\geq 5\%$; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie *Bolinder 2012*.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	89	27	30,5%	91	4	4,3%	6,90 (2,67; 18,39); p < 0,0001**; NNT = 4 (3; 7)
	102 tyg. [^]	89	24*	27,1%	91	15*	16,5%	1,64 (0,93; 2,90); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
 ** istotność statystyczna wykazana metodą Hochberga;
 ^ dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*.

Na podstawie danych z badania *Bolinder 2012* można wnioskować, że prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała większej lub równej 5% jest znamienne, około 7-krotnie większe podczas terapii dapagliflozyną dodaną do metforminy w porównaniu do monoterapii metforminą, RB = 6,90 (95% CI: 2,67; 18,39), $p < 0,0001$. Wskaźnik NNT wynoszący 4 (95% CI: 3; 7) wskazuje, że dodanie 4 chorym dapagliflozyny do prowadzonej terapii metforminą będzie skutkowało osiągnięciem jednego dodatkowego przypadku redukcji masy ciała $\geq 5\%$ w czasie 24 -tygodniowej terapii niż w przypadku pozostawienia tych pacjentów na monoterapii metforminą. Z kolei w dłuższym okresie obserwacji (*Bolinder 2012a*) różnica między analizowanymi grupami utraciła znamienność statystyczną – RR = 1,64 (95% CI: 0,93; 2,90).

W próbie *Bailey 2010* podano jedynie, że o 22,1% (95% CI: 13,5%; 30,6%) więcej pacjentów w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej uzyskało ocenianą redukcję masy ciała.

1.5.4.8 Zmiana obwodu talii

Jednym z dodatkowych punktów końcowych uwzględnionych w próbach klinicznych *Bailey 2010* i *Bolinder 2012* była analiza zmian obwodu talii w 24. tygodniu terapii w porównaniu do wartości początkowych. Tabela poniżej zawiera dane dotyczące tego punktu końcowego.

Tabela 36. Średnia zmiana obwodu talii w 24. i 102. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA _{10 mg} + MET		N	PBO + MET		MD (95% CI)
			w.p. (SD) [cm]	Średnia zmiana (SD) [cm]		w.p. (SD) [cm]	Średnia zmiana (SD) [cm]	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	135 [^]	bd. (bd.)	-2,5 (5,04*)	137 [^]	bd. (bd.)	-1,30 (5,67*)	-1,20 (-2,48; 0,08)*; NS
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	89	105,6 (10,1 ^{&})	-2,51 (bd.)	91	104,5 (12,3 ^{&})	-0,99 (bd.)	-1,52 (-2,74; -0,31); p = 0,0143^{^^}
	102 tyg. ^{&}			-5,0 (6,50*)			-2,9 (6,08*)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przyjęto liczebności populacji mITT;

^{^^} istotność statystyczna wykazana metodą Hochberga;

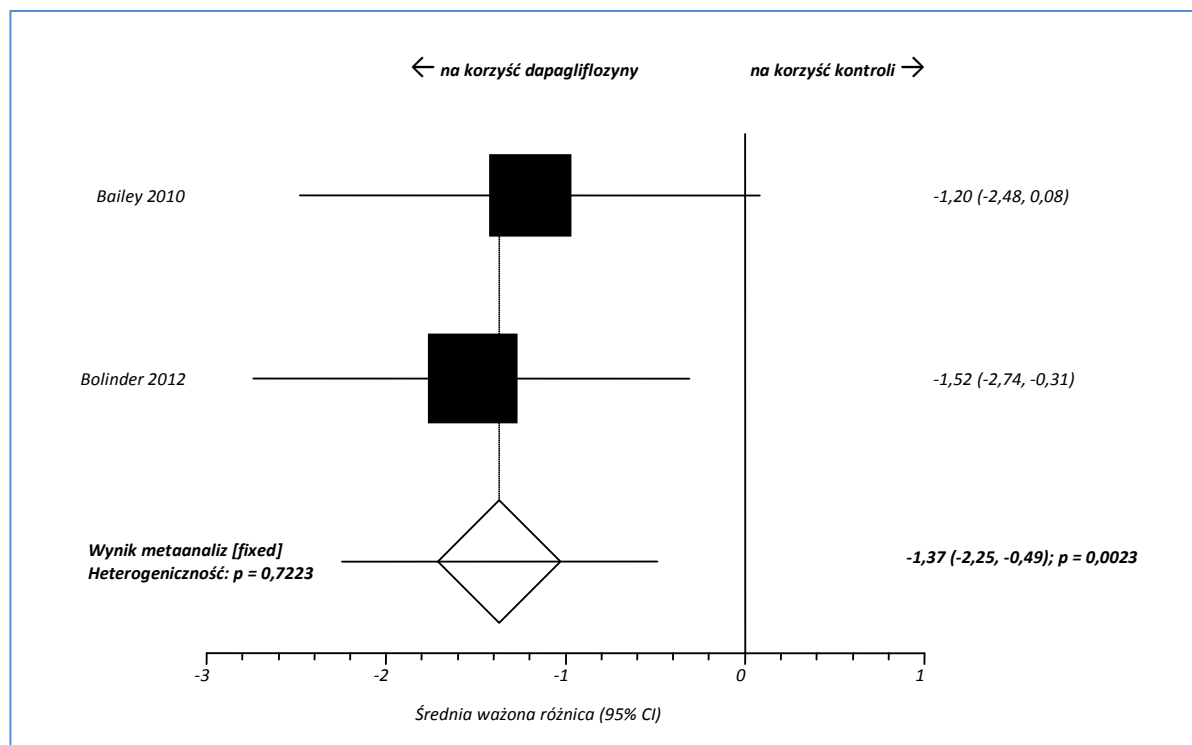
[&] dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;

w.p. średnia wartość początkowa.

W obu analizowanych badaniach średnia zmiana obwodu w talii podczas stosowania dapagliflozyny wyniosła około 2,5 cm. W grupach kontrolnych zmiana ta była mniejsza, wyniosła około 1 cm. Obserwowane różnice były istotne statystycznie w badaniu *Bolinder 2012* ($p = 0,0143$), zaś w próbie *Bailey 2010* nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. Również dla dłuższego okresu obserwacji (102 tygodnie) badania *Bolinder 2012* różnica między analizowanymi grupami była znamienna statystycznie, RR = -2,1 (95% CI: -3,9; -0,3).

Korzystając z wartości różnicy średnich z poszczególnych badań metodą odwrotnych wariancji przeprowadzono metaanalizę różnicy średnich zmian obwodu w talii w 24. tygodniu badania w porównaniu do danych początkowych. Wynik przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8. Metaanaliza różnicy średnich zmian obwodu talii po 24. tygodniach obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą).



Wynik metaanalizy wskazuje, że zastosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy skutkuje istotną redukcją obwodu talii, o ponad 1 cm większą niż w grupie kontrolnej. Średnia ważona różnica zmian od wartości wyjściowej wyniosła -1,37 cm (95%: -2,25; -0,49) i była to wartość znamiennej statystycznie, p = 0,0023. Do wykonania metaanalizy wykorzystano model efektów stałych z powodu nieistotnej heterogeniczności danych (p = 0,7223).

1.5.4.9 Zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej

Ocenę całkowitej masy tkanki tłuszczowej (FM, z ang. *fat mass*) przeprowadzono jedynie w badaniu Bolinder 2012. Szczegółowe rezultaty uzyskane w badaniu zestawiono poniższej tabeli.

Tabela 37. Średnia zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej w 24. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA _{10 mg} + MET		N	PBO + MET		MD (95% CI)
			w.p. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]		w.p. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]	
Bolinder 2012	24 tyg.	82	33,6 (bd.)	-2,22 (bd.)	79	33,1 (bd.)	-0,74 (bd.)	-1,48 (-2,22; -0,74); p = 0,0001**
	102 tyg. [^]	89	33,72 (8,63)	-2,80 (4,19*)	91	33,40 (9,73)	-1,46 (3,82*)	-1,34 (-2,44; -0,23); IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** istotność statystyczna wykazana metodą Hochberga;
 ^ dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;
 w.p. średnia wartość początkowa.

W badaniu *Bolinder 2012* zaobserwowano, że zastosowanie dapagliflozyny wraz z metforminą redukuje całkowitą masę tkanki tłuszczowej znacznie skuteczniej niż podawanie samej metforminy – średnia zmiana od wartości początkowej była o około 1,5 kg większa niż w grupie kontrolnej: MD = -1,48 kg (95% CI: -2,22; -0,74), $p = 0,0001$. Obserwacje poczynione w 102. tygodniu badania potwierdzają te wnioski – zmiana od wartości początkowej była istotnie, około 1,3 kg większa podczas leczenia dapagliflozyną niż podczas stosowania monoterapii metforminą, MD = -1,34 kg (95% CI: -2,44; -0,23).

1.5.4.10 Zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej

Kolejnym punktem końcowym rozpatrywanym w próbie *Bolinder 2012* była analiza całkowitej masy tkanki beztłuszczowej (LM, z ang. *lean mass*). Dane otrzymane w badaniu umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Średnia zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej w 24. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie *Bolinder 2012*.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA ₁₀ mg + MET		N	PBO + MET		MD (95% CI)
			w.p. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]		w.p. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]	
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	82	bd. (bd.)	-1,1 (bd.)	79	bd. (bd.)	-0,6 (bd.)	-0,60 (-1,10; -0,10); p = 0,0211**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość nominalna;

w.p. średnia wartość początkowa.

Podobnie, jak w przypadku masy tkanki tłuszczowej, również redukcja masy tkanki beztłuszczowej była znacznie większa podczas leczenia dapagliflozyną i metforminą w porównaniu do monoterapii metforminą, MD = -0,60 kg (95% CI: -1,10; -0,10), $p = 0,0211$.

1.5.4.11 Gęstość mineralna kości

Analizę całkowitej gęstości mineralnej kości (BMD, z ang. *bone mineral density*) przedstawiono jedynie w próbie *Bolinder 2012* – informacje pochodzące z badania zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 39. Średnia zmiana całkowitej gęstości mineralnej kości w 24. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA ₁₀ mg + MET		N	PBO + MET		MD (95% CI)
			w.p. (SD) [g/cm ²]	Średnia zmiana (SD) [g/cm ²]		w.p. (SD) [g/cm ²]	Średnia zmiana (SD) [g/cm ²]	
Bolinder 2012	24 tyg.	88	1,193 (0,127)	-0,194 (bd.)	88	1,200 (0,115)	-0,200 (bd.)	0,006 (-0,030; 0,041); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
w.p. średnia wartość początkowa.

W badaniu Bolinder 2012 nie odnotowano znamienych różnic we wpływie badanych leków na całkowitą gęstość mineralną kości po 24. tygodniach obserwacji, MD = 0,006 g/cm² (95% CI: -0,030; 0,041).

Dodatkowo w publikacji Ljunggren 2012 przedstawiono dane na temat gęstości mineralnej kości w analizowanych grupach po okresie 50 tygodni leczenia – informacje, dotyczące poszczególnych elementów układu kostnego (kręgosłup lędźwiowy, szyjka kości udowej, staw biodrowy), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Średnia zmiana gęstości mineralnej kości w 50. i 102. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej (kręgosłup lędźwiowy, szyjka kości udowej, staw biodrowy); dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA ₁₀ mg + MET		N	PBO + MET		MD (95% CI)
			w.p. (SD) [g/cm ²]	Średnia zmiana (SD) [%]		w.p. (SD) [g/cm ²]	Średnia zmiana (SD) [%]	
Kręgosłup lędźwiowy								
Bolinder 2012	50 tyg.**	81	1,18 (0,20)	0,25 (3,05*)	83	1,19 (0,19)	0,15 (3,04*)	0,10 (-0,83; 1,04); p = 0,8318
	102 tyg.^	91 ^{&}		0,69 (4,28*)	91 ^{&}		0,47 (3,87*)	0,22 (-0,89; 1,34); p > 0,15
Szyjka kości udowej								
Bolinder 2012	50 tyg.**	81	0,97 (0,14)	-0,47 (3,03*)	83	0,94 (0,14)	0,15 (3,07*)	-0,62 (-1,54; 0,32); p = 0,1926
	102 tyg.^	91 ^{&}		-0,85 (4,89*)	91 ^{&}		0,09 (4,48*)	-0,94 (-2,21; 0,35); p > 0,15
Staw biodrowy								
Bolinder 2012	50 tyg.**	81	1,10 (0,14)	-0,02 (3,28*)	83	1,06 (0,11)	-0,23 (3,30*)	0,22 (-0,79; 1,24); p = 0,6713

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			MD (95% CI)
		N	w.p. (SD) [g/cm ²]	Średnia zmiana (SD) [%]	N	w.p. (SD) [g/cm ²]	Średnia zmiana (SD) [%]	
	102 tyg. [^]	91 ^{&}		-0,82 (3,41*)	91 ^{&}		-0,37 (3,07*)	-0,45 (-1,32; 0,43); p > 0,15

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z publikacji *Ljunggren 2012*;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Ljunggren 2012a*;

[&] przyjęto liczebność podaną w tabeli doniesienia konferencyjnego *Ljunggren 2012a*;

w.p. średnia wartość początkowa.

W żadnym z analizowanych elementów układu kostnego nie zaobserwowano istotnych różnic między dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do samej metforminy we wpływie na gęstość mineralną kości zarówno w 50., jak i 102. tygodniu próby. Dodatkowo w publikacji *Ljunggren 2012* podano, że różnice te nie były także istotne między grupą kobiet a mężczyzn.

1.5.4.12 Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii

Dane na temat zakończenia leczenia z powodu braku kontroli glikemii przedstawiono jedynie w badaniu *Bolinder 2012*. Autorzy próby podali, że zarówno w trakcie 24, jak i 50 tygodni leczenia żaden chory w obu grupach nie zakończył leczenia z powodu braku kontroli glikemii.

Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Bolinder 2012a* podano odsetki chorych, którzy w okresie 102 tygodni leczenia, z powodu słabej kontroli glikemii, wymagali terapii ratunkowej lub kończyli przedwcześnie stosowaną terapię. Informacje przedstawia poniższa tabela.

Tabela 41. Liczba i odsetek chorych, którzy wymagali terapii ratunkowej lub zakończyli leczenie z powodu słabej kontroli glikemii w okresie 102 tygodni obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bolinder 2012</i>	102 tyg. [^]	89	12*	13,5%	91	30*	33,3%	0,41 (0,22; 0,73); NNT = 6 (4; 14)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*.

Dane dla 102-tygodniowego okresu obserwacji dla badania *Bolinder 2012* dowodzą, że dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą istotnie, o prawie 60% redukuje ryzyko konieczności wdrożenia leczenia ratunkowego lub przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu złej kontroli glikemii, RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,73). Podanie 6 pacjentom dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą zamiast samej metforminy przez 102 tygodnie, skutkować będzie uniknięciem jednego dodatkowego przypadku zastosowania terapii ratunkowej lub przedwczesnego przerwania leczenia z powodu słabej kontroli glikemii, NNT = 6 (95% CI: 4; 14).

1.5.4.13 Jakość życia

Informacje na temat oceny jakości życia w 24. tygodniu obserwacji chorych włączonych do badania *Bolinder 2012* przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Ingelgård 2012*. Dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 42. Średnia zmiana punktacji skali EQ-5D i EQ-5D VAS w 24. tygodniu badania; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie *Bolinder 2012*.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA _{10 mg} + MET		N	PBO + MET		MD (95% CI)
			w.p. (SD) [pkt.]	w.k. (SD) [pkt.]		w.p. (SD) [pkt.]	w.k. (SD) [pkt.]	
EQ-5D								
<i>Bolinder 2012*</i>	24 tyg.	87	0,85 (0,16)	0,88 (0,17)	89	0,82 (0,15)	0,87 (0,16)	-0,01 (-0,05; 0,03); p = 0,49
EQ-5D VAS								
<i>Bolinder 2012*</i>	24 tyg.	87	72,8 (19,39)	77,4 (15,21)	89	73,7 (15,49)	78,3 (10,65)	-0,6 (-3,9; 2,8); p = 0,74

* dane z doniesienia konferencyjnego *Ingelgård 2012*;
w.p. średnia wartość początkowa;
w.k. średnia wartość końcowa.

Zarówno w przypadku oceny wskaźnika jakości życia EQ-5D, jak i EQ-5D VAS, nie zaobserwowano istotnych różnic między analizowanymi schematami leczenia, odpowiednio MD = -0,01 (95% CI: -0,05; 0,03), p = 0,49 i MD = -0,6 (95% CI: -3,9; 2,8), p = 0,74.

W publikacji *Ingelgård 2012* podano także, że wysoka punktacja wskaźnika EQ-5D oraz wizualnej skali analogowej EQ-5D utrzymywała się od początku badania do 24. tygodnia próby na wysokim poziomie. Podano także, że podczas leczenia dapagliflozyną status zdrowia oraz jakość życia pacjentów pozostawały na wysokim poziomie.

1.6 Dapagliflozyna vs pochodne sulfonilomocznika -glipizyd (w skojarzeniu z metforminą)

1.6.1 Opis metodyki włączonych badań

Przegląd systematyczny pozwolił na zidentyfikowanie jednego badania III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniającego skuteczność dapagliflozyny (DAPA) jako terapii dodanej do metforminy w porównaniu do dodania do metforminy glipizydu, u chorych, u których monoterapia metforminą lub metformina w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym nie zapewniała odpowiedniej kontroli glikemii – *Nauck 2011*. Ponadto do analizy włączono 3 doniesienia konfe-

rencyjne *Del Prato 2010*, *Langkilde 2012* i *Nauck 2011a*, które prezentują dane o skuteczności i bezpieczeństwie w 2-letnim okresie obserwacji tej próby, a także doniesienie *Wygant 2012* przedstawiające analizę dodatkowego, złożonego punktu końcowego – wystąpienia łącznie kontroli glikemii, spadku masy ciała oraz braku zdarzeń hipoglikemii (dodatkowa analiza *post hoc* wykonana dla danych po 52 tygodniach badania).

Celem badania była ocena równoważności (*noninferiority*) dapagliflozyny i glipizydu (oba w skojarzeniu z metforminą) pod względem wpływu na zmianę stężenia HbA1c – zdefiniowanej jako bezwzględna zmiana w 52. tygodniu próby w porównaniu do wartości początkowych.

Badanie *Nauck 2011* prowadzone było w 95 ośrodkach na terenie 10 krajów: Argentyny (17 ośrodków), Francji (7), Niemiec (16), Wielkiej Brytanii (12), Włoch (3), Meksyku (4), Holandii (10), Południowej Afryki (10), Hiszpanii (6) i Szwecji (10). Badanie zostało sfinansowane przez firmę AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb.

Tabela 43. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności dapagliflozyny w porównaniu do glipizydu (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Nazwa badania	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
DAPA + MET vs GLIP + MET								
<i>Nauck 2011</i>	ocena równoważności (<i>noninferiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	52 tyg.*	tak	406 [^] vs 408 [^]	analiza skuteczności – mITT**; analiza bezpieczeństwa – ITT	wieloośrodkowe (95)	Bristol-Meyers Squibb, AstraZeneca

* dotyczy fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem; dodatkowo w próbie wyróżniono 8-tygodniową fazę stabilizacji dawki metforminy, 2-tygodniowy okres wprowadzający (*lead-in*) przed fazą z randomizacją oraz okres fazy dodatkowej wynoszącej 156 tygodni (dane z okresu 104 tygodni przedstawiają doniesienia konferencyjne *Del Prato 2010*, *Langkilde 2012* i *Nauck 2011a*);

** chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji i mieli dane dla pomiaru wyjściowego i ≥ 1 pomiaru z późniejszego okresu dla ≥ 1 punktu końcowego;

[^] populacja analizy skuteczności.

W publikacji przedstawiającej badanie *Nauck 2011* autorzy próby przedstawili ocenę wielkości próby. Oszacowano, że uwzględniając 0,35% margines równoważności dotyczącej oceny zmian HbA1c w 52. tygodniu badania względem wartości początkowych i wykluczenie chorych z badania na poziomie 5%, z założeniem 1,25% odchylenia standardowego i jednostronnego poziomu istotności wynoszącego 0,025, w celu uzyskania 90% mocy statystycznej konieczne jest włączenie 295 pacjentów do każdej z wyodrębnionych grup. Ponadto w celu osiągnięcia 95% mocy statystycznej dla populacji *per-protocol*, z założeniem odsetka chorych wykluczonych z badania na poziomie 25%, zaplanowano, że randomizacji należy poddać 373 chorych w każdej z grup.

Randomizację w opisywanym badaniu przeprowadzono sekwencyjnie, bazując na komputerowym schemacie, wykorzystującym interaktywny system odpowiedzi internetowej (IWRS, z ang. *Interactive Web Response System*), dostarczonym przez sponsora, firmę AstraZeneca. W procesie losowego doboru chorych użyto bloków po 4 chorych, w celu zapewnienia odpowiedniej równowagi między analizowanymi grupami. Zaślepienie pacjentów i badaczy utrzymywano za pomocą techniki podwójnego maskowania (*double-dummy*). Próbę *Nauck 2011* charakteryzowała bardzo dobra jakość metodologiczna – uzyskała ona maksymalną liczbę 5 punktów wg skali Jadad. Szczegółowy proces oceny jakości opisywanego badania wg skali Jadad zawiera poniższa tabela.

Tabela 44. Wynik oceny jakości badania porównującego dapagliflozynę i glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą) według skali Jadad; badanie *Nauck 2011*.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
<i>Nauck 2011</i>	tak	randomizacja: sekwencyjna, komputerowa, IWRS	podwójne	podwójne maskowanie (<i>double-dummy</i>)	tak

W próbie *Nauck 2011* skryningowi poddano 1217 pacjentów – spośród nich do 2-tygodniowego okresu wprowadzającego (*lead-in*) włączono 922 chorych. Randomizacji poddano ostatecznie 816 pacjentów, których przydzielono do grup leczenia w stosunku 1:1: dapagliflozyny w dawce 2,5 mg i grupy glipizydu w dawce 5 mg (w obu przypadkach następowało zwiększanie dawki do możliwej maksymalnej, wynoszącej odpowiednio 10 mg i 20 mg). Dwóch chorych (0,2%) poddanych procesowi losowego przydziału do grup nie otrzymało żadnej dawki leku. W badaniu podano, że 52-tygodniowy etap z randomizacją i podwójnym zaślepieniem ukończyło 78% pacjentów. Najczęstszymi przyczynami wcześniejszego przerwania stosowanej terapii były: wycofanie zgody pacjenta na udział w próbie (6,7%), działania niepożądane (6,4%) oraz brak zgodności z kryteriami włączenia (4,0%). W opisywanym badaniu ocenę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT, a więc w grupie chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji i mieli dane dla pomiaru wyjściowego i ≥ 1 pomiaru z późniejszego okresu dla ≥ 1 punktu końcowego.

Dane dotyczące częstości i przyczyn przerwania leczenia w badaniu *Nauck 2011* zawiera poniższa tabela.

Tabela 45. Opis utraty pacjentów w badaniu *Nauck 2011*, porównującym dapagliflozynę z glipizydem (oba w skojarzeniu z metforminą).

Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AE	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Inne
---------	-------	-----------------------------	----------------------------------	-----------------------------	-------------------------------------	------

Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AE	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Inne
Nauck 2011	DAPA + MET (N = 406)	84 (20,7%*)^	33 (8,1%*)	3 (0,7%*)	23 (5,7%*)	25 (6,2%*)
	GLIP + MET (N = 408)	94 (23,0%*)^	19 (4,7%*)	3 (0,7%*)	32 (7,8%*)	40 (9,8%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ różnice między grupami nieistotne statystycznie.

1.6.2 Charakterystyka włączonej populacji

1.6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Nauck 2011* włączano pacjentów obu płci w wieku ≥ 18 lat, chorujących na cukrzycę typu 2, u których stwierdzono niewystarczającą kontrolę glikemii ($HbA1c > 6,5\% \pm 10\%$) w trakcie stosowania metforminy lub metforminy i jednego innego doustnego leku przeciwcukrzycowego (OAD, z ang. *oral antidiabetic drug*) w dawce wynoszącej maksymalnie połowę największej tolerowanej dawki, w okresie ≥ 8 tygodni przed włączeniem do badania. Ponadto wymagano, aby u chorych stężenie glukozy na czczo nie przekraczało 15 mmol/l, a stężenie peptydu C było nie mniejsze niż 0,33 nmol/l.

Głównym przyczynami wykluczeń pacjenta z kwalifikacji były inne jednostki chorobowe, które obejmowały:

- słabo kontrolowaną cukrzycę z poliurią/polidypsją z $> 10\%$ utratą masy ciała;
- cukrzyca typu 1, moczówka prosta, cukrzyca typu 2 wywołana kortykosteroidami, kwasica ketonowa, hiperosmotyczna nieketonowa śpiączka cukrzycowa;
- zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu 6 mies. przed włączeniem, zastoinowa niewydolność serca, wrodzony cukromocz nerkowy;
- istotne zaburzenia nerek, wątroby, oddechowe, hematologiczne, onkologiczne, endokrynne, immunologiczne (włącznie z nadwrażliwością na badane leki), nadużywanie alkoholu i/lub substancji psychoaktywnych.

Szczegółowe kryteria doboru chorych uwzględnione w badaniu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania Nauck 2011.

Kryterium	Badanie Nauck 2011
Jednostka chorobowa	<p>Wymagana:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2, niewystarczająco kontrolowana (HbA1c > 6,5% i ≤ 10%) podczas terapii metforminą +/- 1 innym OAD*, w okresie ≥ 8 tyg. przed włączeniem do badania <p>Zabroniona:</p> <ul style="list-style-type: none"> słabo kontrolowana cukrzyca z poliurią/polidypsją z > 10% utratą masy ciała cukrzyca typu 1, moczówka prosta, cukrzyca typu 2 wywołana kortykosteroidami, kwasica ketonowa, hiperosmotyczna nieketonowa śpiączka cukrzycowa zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 mies. przed włączeniem, zastoinowa niewydolność serca, wrodzony cukromocz nerkowy istotne zaburzenia nerek, wątroby, oddechowe, hematologiczne, onkologiczne, endokrynne, immunologiczne (włącznie z nadwrażliwością na badane leki), nadużywanie alkoholu i/lub substancji psychoaktywnych
Wiek	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 lat
Wymagane stężenie glukozy na czczo	<ul style="list-style-type: none"> ≤ 15 mmol/l
Wymagane stężenie peptydu C	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 0,33 nmol/l
Wcześniejsza terapia (zabiegi)	<p>Wymagana:</p> <ul style="list-style-type: none"> metformina lub metformina i 1 inny OAD*, w okresie ≥ 8 tyg. przed włączeniem do badania <p>Zabroniona:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie insuliny w ciągu 1 roku przed włączeniem** stosowanie systemowych kortykosteroidów w dawce > 10 mg prednizolonu lub jego ekwiwalent w ciągu 30 dni przed włączeniem stosowanie preparatów odchudzających w ciągu 30 dni przed włączeniem operacyjne zmniejszenie żołądka
BMI	<ul style="list-style-type: none"> ≤ 45 kg/m²
Wykluczające parametry hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> całkowite stężenie hemoglobiny (Hb) ≤ 11 g/dl dla mężczyzn i ≤ 10 g/dl dla kobiet
Wykluczająca czynność wątroby	<ul style="list-style-type: none"> aktywność AST i/lub ALT ≥ 3 × GGN całkowite stężenie bilirubiny w osoczu > 34 μmol/l
Wykluczająca czynność nerek	<ul style="list-style-type: none"> stosunek albumina/kreatynina w moczu > 203,4 mg/mmol klirens kreatyniny < 60 ml/min
Wykluczające ciśnienie krwi	skurczowe: ≥ 180 mmHg rozkurczowe: ≥ 110 mmHg
Inne kryteria wykluczające	<ul style="list-style-type: none"> aktywność kinazy kreatynowej ≥ 3 × GGN nieprawidłowe stężenie tyreotropiny (TSH) ciąża i/lub karmienie piersią

* w dawce wynoszącej maksymalnie połowę największej tolerowanej dawki;

** wyjątek stanowiły hospitalizacje lub użycia w cukrzycy ciężarnych.

1.6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Nauck 2011* randomizacji poddano 816 pacjentów – 406 pacjentów rozpoczęło terapię dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą, 408 chorych zaczęło stosować glipizyd jako leczenie dodatkowe do metforminy, natomiast dwóch pacjentów nie otrzymało żadnej dawki przypisanego leczenia. W próbie podano, że nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych między grupami.

Tabela zamieszczona poniżej zawiera szczegółowe wyjściowe charakterystyki demograficzno-kliniczne chorych stanowiących populację badania *Nauck 2011*.

Tabela 47. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów włączonych do badania *Nauck 2011*.

Charakterystyka wyjściowa	DAPA + MET (N = 400*)	GLIP + MET (N = 401*)
Średni wiek (SD) [lata]	58 (9)	59 (10)
Liczba mężczyzn, n (%)	221 (55,3%)	220 (54,9%)
Średnie BMI(SD) [kg/m ²]	31,7 (5,1)	31,2 (5,1)
Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	6 (5)	7 (6)
Średnie FPG (SD) [mmol/l]	9,0 (2,1)	9,1 (2,3)
Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	7,7 (0,9)	7,7 (0,9)
Mediana dawki metforminy [^] [mg/dzień]	2000	2000

* dane dla chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali 1 dawkę interwencji i mieli dane dla pomiaru wyjściowego i ≥ 1 pomiaru z późniejszego okresu dla ≥ 1 punktu końcowego ;

[^] w momencie randomizacji.

Średni wiek chorych włączonych do badania *Nauck 2011* wynosił około 60 lat. Nieco większy odsetek chorych w obu analizowanych grupach stanowili mężczyźni (około 55%). Średni czas trwania choroby wynosił 6-7 lat. Wskaźnik BMI wynoszący około 31 kg/m² wskazuje, że większość uwzględnionych chorych miała nadwagę. Średnia wartość stężenia glukozy na czczo wynosiła około 9 mmol/l, natomiast zawartość HbA1c 7,7%. W badaniu podano także, że w momencie randomizacji średnia dawka stosowanej metforminy wynosiła 2000 mg/dzień.

1.6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W opisywanym badaniu włączeni pacjenci rozpoczynali leczenie od 8-tygodniowej fazy stabilizacji dawki metforminy. W etapie tym uczestniczyli chorzy otrzymujący monoterapię metforminą

w stabilnej dawce < 1500 mg/dzień lub w dawce zmiennej, bądź w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym. U chorych tych wycofywano OADs inne niż metformina, a jej dawkę stabilizowano na poziomie 1500-2500 mg na dzień. Ten etap opuszczali chorzy otrzymujący stabilną dawkę monoterapii metforminą w zakresie 1500-2500 mg przez okres większy lub równy 8 tygodniom przed włączeniem do próby. Po ustabilizowaniu dawki metforminy u pacjenta nie była dozwolona jakakolwiek późniejsza zmian. Począwszy od tej fazy chorzy otrzymywali także poradnictwo dietetyczne i dotyczące stylu życia.

Po okresie stabilizacji dawki metforminy rozpoczynał się 2-tygodniowy okres wprowadzający (*lead-in*), podczas którego chorzy otrzymywali placebo. Następnie pacjentów poddawano randomizacji do dapagliflozyny w dawce 2,5 mg na dzień lub glipizydu w dawce 5 mg na dzień – chorzy kontynuowali terapię metforminą w ustalonej dawce z zakresu 1500-2500 mg/dzień. Podczas pierwszych 18 tygodni tego etapu badania następowało zwiększanie dawki stosowanych leków, w 21-dniowych okresach, w momencie stwierdzenia FPG \geq 6,1 mmol/l. W przypadku pierwszego odnotowania takiego stężenia glukozy na czczo dawkę zwiększano do 5 mg w grupie dapagliflozyny i 10 w grupie glipizydu, zaś kolejne takie zdarzenie skutkowało osiągnięciem maksymalnych dawek badanych leków (odpowiednio 10 mg i 20 mg). Po zakończeniu tego okresu rozpoczynał się kolejny etap badania, trwający 34 tygodnie, podczas którego pacjenci otrzymywali ustalone wcześniej dawki leków, a jedyną dopuszczoną zmianą dawkowania była redukcja w sytuacji stwierdzenia nawracającej hipoglikemii (redukcja mogła być całkowita, wtedy chorym podawano placebo).

Ostatnim etapem badania *Nauck 2011* była wydłużona faza dodatkowa, która zgodnie z protokołem miała trwać 156 tygodni.

Szczegóły na temat podawanej interwencji oraz leczenia dodatkowego w 52-tygodniowej fazie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem analizowanego badania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Charakterystyki procedur (w czasie fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem), którym zostały poddane osoby badane w próbie Nauck 2011.

Badanie	Grupa	Schemat leczenia	Dodatkowe leczenie
Nauck 2011	Dapagliflozyna (N = 400)	dapagliflozyna , w dawce dopasowanej indywidualnie (2,5; 5 lub 10 mg/dobę*), dodana do terapii metforminą** (1500-2500 mg/dzień)	Zabronione: <ul style="list-style-type: none"> stosowanie OADs innych niż metformina <i>Wszyscy chorzy otrzymywali porady dotyczące stosowania zrównoważonej diety i aktywności fizycznej</i>
	Glipizyd (N = 401)	glipizyd , w dawce dopasowanej indywidualnie (5; 10 lub 20 mg/dobę*), dodany do terapii	



Badanie	Grupa	Schemat leczenia	Dodatkowe leczenie
---------	-------	------------------	--------------------

metforminą** (1500-2500 mg/dzień)

* średnia dawka dapagliflozyny wyniosła 9,2 mg, a glipizydu 16,4 mg;

** średnia dzienna dawka metforminy w trakcie badania wyniosła w grupie dapagliflozyny 1800 mg, a w grupie placebo 1861 mg.

W badaniu zaznaczono, że poza przypisaną interwencją, chorzy otrzymywali także poradnictwo dietetyczne oraz dotyczące stylu życia.

W próbie *Nauck 2011* podano, że chory mógł zostać wykluczony z badania z powodu niewystarczającej kontroli glikemii zgodnie z przyjętymi kryteriami. Po zastosowaniu maksymalnej wprowadzonej lub tolerowanej dawki przez ≥ 2 tygodnie pacjenci kończyli udział w badaniu jeśli stężenie FPG wynosiło:

- > 15 mmol/l w tygodniach 3., 6. lub 9.;
- > 13,3 mmol/l w tygodniach 12., 15. lub 18.;
- > 12,2 mmol/l w tygodniach 26. lub 34.;
- > 11,1 mmol/l w tygodniu 42.

W próbie zaznaczono także, że ze względu, iż terapia metforminą jest przeciwwskazana u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek, chorzy mogli zostać wyłączeni z próby, jeżeli klirens kreatyniny obliczany na podstawie równania Cockcrofta-Gaulta był u nich mniejszy niż 60 ml/min.

W publikacji do badania *Nauck 2011* podano, że na końcu okresu dostosowywania dawki, maksymalną dawkę badanych leków (10 mg vs 20 mg) otrzymywało 86,9% chorych z grupy dapagliflozyny i 72,5% pacjentów z grupy glipizydu. Ponadto odnotowano, że żaden z chorych leczonych dapagliflozyną na końcu fazy dostosowywania dawki nie wykazywał nietolerancji leku (nie miał dawki zredukowanej do 0 mg), podczas gdy w grupie glipizydu stwierdzono ją u 1,7%. U 97,3% chorych z grupy dapagliflozyny i 84,1% z grupy glipizydu nie zaistniała konieczność zmniejszenia dawki zarówno podczas, jak i po zakończeniu okresu dostosowywania dawki. W trakcie fazy z ustabilizowaną dawką zmniejszenie dawki było konieczne u 0,5% pacjentów leczonych dapagliflozyną i 5,1% chorych przyjmujących glipizyd.

1.6.4 Skuteczność kliniczna

Informacje na temat skuteczności stosowania dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy w odniesieniu do glipizydu w skojarzeniu z metforminą w populacji z cukrzycą typu 2, bez prawidłowej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy lub metforminy w skojarzeniu z innym doust-

nym lekiem przeciwcukrzycowym, przedstawiono w 1 badaniu klinicznym: *Nauck 2011*. Do analizy włączono również 3 doniesienia konferencyjne *Del Prato 2010*, *Langkilde 2012* i *Nauck 2011a*, które prezentują dane o skuteczności w 2-letnim okresie obserwacji, oraz doniesienie *Wygant 2012* przedstawiające analizę dodatkowego, złożonego punktu końcowego – wystąpienia łącznie kontroli glikemii, spadku masy ciała oraz braku zdarzeń hipoglikemii (ocena w 52. tygodniu badania).

Głównym punktem końcowym badania była ocena wpływu analizowanych leków na zmianę zawartości HbA1c – zdefiniowana jako bezwzględna zmiana w 52. tygodniu próby w porównaniu do wartości początkowych.

Ocenę skuteczności w obu analizowanych próbach wykonano w zmodyfikowanej populacji ITT, którą stanowiła grupa chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji i mieli dane dla pomiaru wyjściowego i ≥ 1 pomiaru z późniejszego okresu dla ≥ 1 punktu końcowego.

1.6.4.1 Zmiana zawartości HbA1c

Ocena zmian zawartości HbA1c stanowiła główny punkt końcowy badania *Nauck 2011*. Informacje dotyczące oceny powyższego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie *Nauck 2011*.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			MD (95% CI)
		N	w.p. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]	N	w.p. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	400	7,69 (0,9)	-0,52 (0,82*)	401	7,74 (0,9)	-0,52 (0,82*)	0,00 (-0,11; 0,11); NS
	104 tyg. [^]	315	bd.	-0,32 (0,95*)	309	bd.	-0,14 (0,99*)	-0,18 (-0,33; -0,03); IS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Del Prato 2010* i *Nauck 2011a*;
w.p. średnia wartość początkowa;
NS nieistotne statystycznie;
IS istotne statystycznie.

W obu analizowanych grupach zmniejszenie zawartości HbA1c w 52. tygodniu badania było takie samo i wynosiło -0,52 (95% CI: -0,60; -0,44) p.p. W próbie wykazano równoważność (*noninferiority*) dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy oraz glipizydu, również w skojarzeniu z metforminą.

W badaniu zaznaczono, że pomimo większego początkowego spadku zawartości hemoglobiny glikowanej podczas okresu dostosowywania dawki w grupie glipizydu w porównaniu do dapagliflozyny,

w okresie dawkowania ustabilizowanego odnotowano zanik skuteczności terapii skojarzonej glipizydu i metforminy.

Z kolei dane dla dłuższego okresu obserwacji wskazują, że dapagliflozyna istotnie skuteczniej niż glipizyd zmniejsza zawartość HbA1c, MD = -0,18 (95% CI: -0,33; -0,03).

1.6.4.1.1 Zmiana zawartości HbA1c w podgrupie chorych z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 7,0\%$

Dodatkowo we włączonym badaniu zaprezentowano analizę zmian zawartości HbA1c w 52. tygodniu próby w podgrupie pacjentów z wyjściową zawartością hemoglobiny glikowanej równą lub przekraczającą 7%. Dane uzyskane z tego badania zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w podgrupie chorych z wyjściowym HbA1c $\geq 7,0\%$; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA + MET		N	GLIP + MET		MD (95% CI)
			w.p. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]		w.p. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]	
Nauck 2011	52 tyg.	316	7,96 (bd.)	-0,65 (0,82*)	323	8,01 (bd.)	-0,63 (0,87*)	-0,02 (-0,15; 0,11); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

w.p. średnia wartość początkowa;

NS nieistotne statystycznie.

Wyniki z badania *Nauck 2011* wskazują, że tak, jak w populacji ogólnej, również w podgrupie chorych z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 7\%$, dapagliflozyna nie różni się istotnie od glipizydu (oba w skojarzeniu z metforminą) – średnie zmiany HbA1c wyniosły odpowiednio -0,65 (95% CI: -0,74; -0,56) p.p. i -0,63 (95% CI: -0,73; -0,54) p.p. Różnica zmian między grupami nie osiągnęła progu znamienności statystycznej, MD = -0,02 (95% CI: -0,15; 0,11) p.p.

1.6.4.2 Chorzy z zawartością HbA1c $< 7\%$ w 52. tygodniu leczenia (z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 7\%$)

Kolejną dodatkową analizą wykonaną w badaniu *Nauck 2011* była ocena odsetka chorych z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 7\%$, którzy uzyskali zawartość hemoglobiny glikowanej $< 7\%$ w 52. tygodniu badania (stanowiącą docelowy próg kontroli glikemii, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, *SPTD 2012*). Szczegółowe informacje zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 51. Liczba i odsetek chorych z wyjściową zawartością HbA1c \geq 7%, u których stwierdzono HbA1c $<$ 7% w 52. tygodniu próby; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Nauck 2011	52 tyg.	400	110	27,4%	401	128	32,0%	0,86 (0,70; 1,07); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c $<$ 7% był zbliżony w obu grupach i wynosił około 30%. Obliczona korzyść względna dowodzi, że prawdopodobieństwo uzyskania kontroli glikemii na poziomie $<$ 7% w 52. tygodniu próby u chorych z wyjściową zawartością HbA1c \geq 7% nie różni między dapagliflozyną a glipizydem – RB = 0,86 (95% CI: 0,70; 1,07).

1.6.4.3 Chorzy z zawartością HbA1c \leq 6,5% w 52. tygodniu leczenia

W próbie Nauck 2011 przedstawiono odsetek chorych uzyskujących zawartości hemoglobiny glikowanej \leq 6,5% w 52. tygodniu próby. Wszelkie dane opisujące ten punkt końcowy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono HbA1c \leq 6,5% w 52. tygodniu badania; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Nauck 2011	52 tyg.	400	67	16,5%	401	109	27,5%	0,62 (0,47; 0,81); NNH = 10 (7; 22)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych z zawartością HbA1c \leq 6,5% w 52. tygodniu próby był o 38% mniejszy w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu w skojarzeniu z metforminą, odpowiednio 16,5% vs 27,5%. Korzyść względna była istotna statystycznie i wynosiła 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81). Stosując glipizyd jako leczenie dodane do metforminy u 10 chorych zamiast terapii dapagliflozyną z metforminą przez 52 tygodnie należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku osiągnięcia HbA1c \leq 6,5%, NNH = 10 (95% CI: 7; 22).

1.6.4.4 Hipoglikemia

Liczbę i odsetek chorych z hipoglikemią przedstawione w badaniu Nauck 2011 zawiera poniższa tabela.

Tabela 53. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Nauck 2011	52 tyg.	406	14	3,4%**	408	162	39,7%**	0,09 (0,05; 0,15); NNT = 3 (3; 4)
	104 tyg.^	315	13*	4,2%	309	142*	45,8%	0,09 (0,05; 0,15); NNT = 3 (3; 3)

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu podano również inną wartość odsetków; biorąc pod uwagę populację skuteczności odsetki te wynosiły 3,5% i 40,8%;

^ dane z doniesienia konferencyjnego *Del Prato 2010* i *Nauck 2011a*;

NS nieistotne statystycznie.

W grupie dapagliflozyny częstość zdarzeń hipoglikemii była przeszło 10-krotnie mniejsza niż w grupie glipizydu, odpowiednio 3,4% vs 39,7%. Podobne obserwacje poczyniono również dla 2-krotnie dłuższego okresu leczenia, gdzie odsetki te wynosiły 4,2% w grupie dapagliflozyny i 45,8% w grupie glipizydu. Obliczone ryzyko względne dla obu okresów terapii wskazuje, że w grupie dapagliflozyny ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest o 91% mniejsze niż w przypadku leczenia glipizydem, RR = 0,09 (95% CI: 0,05; 0,15). Wartość NNT równa 3 (95% CI: 3; 4) i 3 (95% CI: 3; 3) wskazuje, że stosując u 3 chorych dapagliflozynę jako terapię dodaną do metforminy zamiast glipizydu i metforminy przez 52 lub 104 tygodnie, możemy uniknąć jednego dodatkowego przypadku hipoglikemii.

W analizowanej próbie podano również informacje na temat częstości występowania epizodów poważnych, łagodnych i innych typów hipoglikemii oraz poważnych lub prowadzących do przerwania terapii przypadków tego działania niepożądanego – zebrano je w poniższej tabeli.

Tabela 54. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne rodzaje hipoglikemii; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Typ epizodu hipoglikemii	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Nauck 2011	poważny**	406	0	0,0%	408	3	0,7%	0,144 (0,013; 1,527); NS
	łagodny^	406	7	1,7%	408	147	36,0%	0,048 (0,023; 0,099); NNT = 3 (3; 4)
	inne^^	406	7	1,7%	408	40	9,8%	0,176 (0,081; 0,379); NNT = 13 (9; 20)
	prowadzący do przerwania leczenia	406	0	0,0%	408	6	1,5%	0,077 (0,008; 0,782); NNT = 69 (32; 191)
	SAE	406	0	0,0%	408	3	0,7%	0,144 (0,013; 1,527); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

** definiowany jako objawowe zdarzenie wymagające pomocy z zewnątrz ze względu na poważne zaburzenia świadomości lub zachowania, ze stężeniem glukozy w osoczu lub kapilarnym < 3 mmol/l, które ustępuje po podaniu glukozy lub glukagonu;

^ definiowany jako objawowe zdarzenie ze stężeniem glukozy w osoczu lub kapilarnym < 3,5 mmol/l, niekoniecznie wymagający pomocy z zewnątrz lub nieobjawowe zdarzenie ze stężeniem glukozy w osoczu lub kapilarnym < 3,5 mmol/l, niesklasyfikowany jako epizod poważny;

^^ definiowany jako objawowe zdarzenie wskazujące na hipoglikemię, ale bez potwierdzenia w postaci pomiarów;
 NS nieistotne statystycznie.

Przeprowadzone obliczenia wskazują na brak istotnych różnic pod względem częstości występowania zarówno poważnych epizodów, jak przypadków hipoglikemii sklasyfikowanej jako poważne działania niepożądane, u pacjentów przyjmujących dapagliflozynę w porównaniu do grupy glipizydu, dla obu RR = 0,144 (95% CI: 0,013; 1,527). Natomiast w przypadku typów łagodnych i innych hipoglikemii, ryzyko ich wystąpienia było odpowiednio o około 95% i 80% niższe podczas terapii dapagliflozyną i metforminą w porównaniu do leczenia glipizydem i metforminą, odpowiednio RR = 0,048 (95% CI: 0,023; 0,099) i RR = 0,176 (95% CI: 0,081; 0,379). Obliczone wskaźniki NNT wyniosły odpowiednio 3 (95% CI: 3; 4) i 13 (95% CI: 9; 20), co oznacza, że lecząc 3 lub 13 chorych dapagliflozyną zamiast glipizydem (oba w skojarzeniu z metforminą) przez 52 tygodnie możemy uniknąć jednego dodatkowego przypadku odpowiednio łagodnych lub innych typów hipoglikemii. Podobnie, istotną redukcję na korzyść dapagliflozyny odnotowano także w przypadku częstości zdarzeń hipoglikemii prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia, która była przeszło 90% mniejsza w odniesieniu do glipizydu, RR = 0,077 (95% CI: 0,008; 0,782). Stosując przez 52 tygodnie u 69 pacjentów dapagliflozynę dodaną do metforminy możemy oczekiwać jednego przypadku hipoglikemii prowadzącej do przerwania terapii mniej niż w sytuacji podawania im glipizydu i metforminy, NNT = 69 (95% CI: 32; 191). Warto zaznaczyć, że w grupie dapagliflozyny żaden z odnotowanych przypadków hipoglikemii nie był poważnym epizodem, nie został sklasyfikowany jako poważne działanie niepożądane oraz nie doprowadził do przedwczesnego zakończenia leczenia.

1.6.4.5 Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG)

Informacje na temat analizy tej zmiennej glikemicznej (FPG, z ang. *fasting plasma glucose*) po 52 i 104 tygodniach obserwacji otrzymane z badania *Nauck 2011* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w 52. i 104. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie *Nauck 2011*.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			MD (95% CI)
		N	w.p. (SD) [mg/dl]	Średnia zmiana (SD) [mg/dl]	N	w.p. (SD) [mg/dl]	Średnia zmiana (SD) [mg/dl]	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	399	162,18 (2,1) [^]	-22,32 (32,10) [^]	394	164,16 (2,3) [^]	-18,72 (21,87) [^]	-3,6 (-7,92; 0,9) [^] ; NS
	104 tyg. ^{**}	bd.	bd.	-20,2 (bd.)	bd.	bd.	-12,2 (bd.)	-8,0*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesienia konferencyjnego *Langkilde 2012*;

[^] obliczono na podstawie dostępnych danych; przyjęto, że 18 mg/dl = 1 mmol/l;

w.p. średnia wartość początkowa.

W badaniu *Nauck 2011* dowiedziono, że dapagliflozyna nie wpływa w większym stopniu niż glipizyd na redukcję stężenia glukozy w osoczu na czczo, różnica zmian pomiędzy grupami wyniosła -3,6 mg/dl (95% CI: -7,92; 0,9) i nie był to statystycznie znamieny wynik.

Informacje z doniesienia *Langkilde 2012* dowodzą, że w 104. tygodniu próby redukcja FPG była większa w grupie dapagliflozyny niż w grupie glipizydu, jednakże brak danych o liczebności grup uniemożliwił na ocenę istotności tych różnic.

1.6.4.6 Zmiana masa ciała

Dane dotyczące tego punktu końcowego z badania *Nauck 2011* zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 56. Średnia zmiana masy ciała w 52. i 104. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie *Nauck 2011*.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA + MET		GLIP + MET		MD (95% CI)	
			w.p. (SD) [kg]	Średnia zmiana (95% CI) [kg]	N	w.p. (SD) [kg]		Średnia zmiana (95% CI) [kg]
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	400	88,4 (bd.)	-3,22 (3,52*)	401	87,6 (bd.)	1,44 (3,52*)	-4,65 (-5,14; -4,17); p < 0,0001
	104 tyg. [^]	315	bd.	-3,70 (4,17*)	309	bd.	1,36 (4,30*)	-5,06 (-5,72; -4,40); IS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Del Prato 2010* i *Nauck 2011a*;
w.p. średnia wartość początkowa.

Dane z próby *Nauck 2011* wskazują, że po 52 tygodniach leczenia w grupie dapagliflozyny nastąpiła redukcja masy ciała, natomiast w grupie glipizydu jej wzrost – różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazuje na korzystny wpływ dapagliflozyny na redukcję masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2, MD = -4,65 kg (95% CI: -5,14; -4,17), p < 0,0001.

Podobnie dla oceny w 104. tygodniu próby odnotowano, że dapagliflozyna zwiększała redukcję masy ciała, podczas gdy w grupie glipizydu odnotowano wzrost masy ciała – różnica między grupami pozostała znamienna statystycznie, MD = -5,06 kg (95% CI: -5,72; -4,40).

1.6.4.6.1 Zmiana masy ciała w podgrupie chorych w zależności od wyjściowej wartości BMI

W próbie *Nauck 2011* przeprowadzono także ocenę zmian masy ciała w podgrupie chorych z początkowym BMI większym lub równym 27 kg/m² lub 30 kg/m². Otrzymane wyniki prezentuje poniższa tabela.

Tabela 57. Średnia zmiana masy ciała w 52. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej w podgrupie chorych z wyjściową wartością BMI ≥ 27 kg/m² lub ≥ 30 kg/m²; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA + MET		GLIP + MET		MD (95% CI)	
			w.p. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]	N	w.p. (SD) [kg]		Średnia zmiana (SD) [kg]
Chorzy z wyjściowym BMI ≥ 27 kg/m²								
Nauck 2011	52 tyg.	331	91,8 (bd.)	-3,35 (3,71*)	317	92,3 (bd.)	1,41 (3,68*)	-4,76 (-5,3; -4,19); IS
Chorzy z wyjściowym BMI ≥ 30 kg/m²								
Nauck 2011	52 tyg.	228	96,4 (bd.)	-3,60 (3,97*)	222	96,5 (bd.)	155 (3,95*)	-5,15 (-5,8; -4,42); IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
w.p. średnia wartość początkowa;
IS istotne statystycznie.

Średnia różnica zmian masy ciała podana w badaniu Nauck 2011 wskazuje, że dapagliflozyna podawana wraz z metforminą w porównaniu do glipizydu dodanego do metforminy istotnie skuteczniej obniża masę ciała u pacjentów zarówno z wyjściowym BMI ≥ 27 kg/m², jak i ≥ 30 kg/m², odpowiednio MD = -4,76 kg (95% CI: -5,3; -4,19) i MD = -5,15 kg (95% CI: -5,8; -4,42).

1.6.4.7 Odsetek chorych z redukcją masy ciała $\geq 5\%$

Informacje na temat odsetka chorych z badania Nauck 2011, którzy uzyskali redukcję masy ciała większą lub równą 5% umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Liczba i odsetek chorych, u których zaobserwowano redukcję masy ciała $\geq 5\%$; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RB (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
Nauck 2011	52 tyg.	400	133	33,3%	401	10	2,5%	13,33 (7,23; 24,81)*; p < 0,0001; NNT = 4 (3; 4)*
	104 tyg. [^]	315	75*	23,8%	309	9*	2,8%	8,17 (4,25; 15,89)*; NNT = 5 (4; 7)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
[^] dane z doniesienia konferencyjnego Del Prato 2010.

Na podstawie danych z badania Nauck 2011 można wnioskować, że prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała większej lub równej 5% jest istotnie, około 13-krotnie większe w trakcie leczenia dapagliflozyną dodaną do metforminy w porównaniu do skojarzenia glipizydu i metforminy, RB = 13,33 (95% CI: 7,23; 24,81), p < 0,0001. Wskaźnik NNT wyniósł 4 (95% CI: 3; 4) i wskazuje, że dodanie 4 pacjentom dapagliflozyny do prowadzonej terapii metforminą zamiast dodania glipizydu

w 52-tygodniowym okresie leczenia będzie skutkować osiągnięciem jednego dodatkowego przypadku redukcji masy ciała $\geq 5\%$. Również dla 104 tygodni obserwacji częstość uzyskiwania redukcji masy ciała większej lub równej 5% była znamienne, około 8-krotnie większa w grupie dapagliflozyny niż w grupie kontrolnej, RB = 8,17 (95% CI: 4,25; 15,89). Stosując u 5 chorych w okresie 104 tygodni dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą zamiast glipizydu i metforminy można się spodziewać jednego dodatkowego przypadku osiągnięcia zmniejszenia masy ciała $\geq 5\%$ (NNT = 5 [95% CI: 4; 7]).

1.6.4.8 Zmiana obwodu talii

Kolejnym dodatkowym punktem końcowym w próbie *Nauck 2011* była analiza zmian obwodu talii w 52. tygodniu terapii w porównaniu do wartości początkowych. Dane pozyskane z badania przedstawia poniższa tabela.

Tabela 59. Średnia zmiana obwodu talii w 52. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie *Nauck 2011*.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			MD (95% CI)
		N	w.p. (SD) [cm]	Średnia zmiana (SD) [cm]	N	w.p. (SD) [cm]	Średnia zmiana (SD) [cm]	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	368	105,6 (bd.)	-2,33 (5,09*)	379	104,8 (bd.)	1,09 (5,07*)	-3,42 (-4,14; -2,69); IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

w.p. średnia wartość początkowa;

IS istotne statystycznie.

W badaniu *Nauck 2011* średnia zmiana obwodu w talii podczas stosowania dapagliflozyny wynosiła -2,33 cm, natomiast podczas leczenia glipizydem 1,09 cm. Obserwowana różnica między grupami była znamienna statystycznie, MD = -3,42 cm (95% CI: -4,14; -2,69).

1.6.4.9 Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii

Dane na temat zakończenia leczenia z powodu braku kontroli glikemii przedstawione we włączonym badaniu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 60. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu braku kontroli glikemii; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie *Nauck 2011*.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	400	1*	0,2%	401	14*	3,6%	0,07 (0,01; 0,42); IS; NNT = 31 (19; 63)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.



Obliczenia przeprowadzone na podstawie danych z badania *Nauck 2011* wskazują, że ryzyko zakończenia leczenia z powodu braku kontroli glikemii było znamienne, o 93% mniejsze w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy glipizydu, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,42). Podając przez 52 tygodnie 31 chorym dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą możemy się spodziewać, że unikniemy jednego przypadku zakończenia leczenia z powodu braku kontroli glikemicznej więcej, niż gdyby zastosować u nich glipizyd jako terapię dodaną do metforminy, NNT = 31 (95% CI: 19; 63).

W próbie podano także, że czas do przerwania leczenia był dłuższy w grupie dapagliflozyny w porównaniu do glipizydu.

1.6.4.10 *Odsetek chorych uzyskujących jednocześnie kontrolę glikemii, zmniejszenie masy ciała oraz brak hipoglikemii*

W doniesieniu konferencyjnym *Wygant 2012* autorzy przedstawili dodatkową analizę *post hoc* do badania *Nauck 2011*, w której oceniono częstość uzyskiwania złożonego punktu końcowego – jednoczesnego uzyskania zawartości HbA1c < 7% oraz zmniejszenia masy ciała o przynajmniej 3%, przy jednoczesnym braku zdarzeń hipoglikemicznych (zarówno poważnych, jak również łagodnych). Analizę wykonano po 52. tygodniach leczenia, szczegółowe dane na tematy wyników zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali złożony punkt końcowy; badanie Nauck 2011 (doniesienie konferencyjne Wygant 2012).

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Wygant 2012 (Nauck 2011)</i>	52 tyg.	316	65	20,6%	323	6	1,9%	11,07 (5,01; 24,73); NNT = 6 (5; 8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Chorzy otrzymujący dapagliflozynę znamienne częściej uzyskiwali opisywany złożony punkt końcowy, niż chorzy leczeni glipizydem (20,6% vs 1,9%). Prawdopodobieństwo uzyskania tego punktu końcowego było około 11 razy większe w grupie dapagliflozyny: RB = 11,07 (95% CI: 5,01; 24,73) i należy leczyć 6 chorych dapagliflozyną zamiast glipizydem (oba w skojarzeniu z metforminą), by w okresie obserwacji 52. tygodni zyskać dodatkowy przypadek wystąpienia złożonego punktu końcowego, NNT = 6 (95% CI: 5; 8).

1.7 Poszerzona ocena bezpieczeństwa dapagliflozyny na podstawie informacji URPL, EMA; FDA oraz danych z badań klinicznych

1.7.1 Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Forxiga®

We wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo, 1193 ochotników stosowało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 1393 stosowało placebo. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych (leczenie krótkotrwałe) u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg była taka sama jak w grupie placebo. Kilka działań niepożądanych spowodowało przerwanie terapii, a ich odsetek był podobny wśród badanych grup. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii dapagliflozyną w dawce 10 mg to: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (0,4%), zakażenia układu moczowego (0,3%), nudności (0,2%), zawroty głowy (0,2%), i wysypka (0,2%). U jednego ochotnika otrzymującego dapagliflozynę wystąpiło działanie niepożądane dotyczące wątroby, zdiagnozowane jako polekowe zapalenie wątroby i (lub) autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim była hipoglikemia, która zależała od rodzaju stosowanej w każdym badaniu terapii podstawowej. Częstość występowania niegroźnej hipoglikemii była zbliżona w badanych grupach, w tym w grupie placebo, z wyjątkiem badań dotyczących terapii skojarzonej, dodaniu do istniejącej terapii sulfonilomocznikiem (SU) lub insuliną. Przypadki hipoglikemii obserwowano częściej w przypadku terapii skojarzonych z sulfonilomocznikiem i insuliną (patrz poniżej punkt Hipoglikemia).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. Żadne z nich nie było zależne od dawki.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 62. Podsumowanie częstości działań niepożądanych na podstawie charakterystyki produktu (ChPL Forxiga 2012).

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	–	zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powiązane zakażenia narządów płciowych ^a , zakażenia układu moczowego	świąd sromu i pochwy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną)	–	niedobór płynów ^c , nadmierne pragnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	–	–	zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	–	–	nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	–	ból pleców	–
Zaburzenia nerek i układu moczowego	–	dysuria, wielomocz ^b	nykturia
Badania laboratoryjne	–	dyslipidemia ^d , zwiększony hematokryt ^e	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi

^a Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki i powiązane zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

^b Wielomocz dotyczy następujących określeń: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

^c Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

^d Średnie zmiany procentowe, w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wyniosły: całkowity cholesterol 1,4% vs. -0,4%; frakcja HDL cholesterolu 5,5% vs. 3,8%; frakcja LDL cholesterolu 2,7% vs. -1,9%; trójglicerydy -5,4% vs. -0,7%.

^e Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wyniosły 2,15% w stosunku do 0,40% w grupie placebo.

* zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i $\geq 1\%$ częściej niż w grupie placebo.

** zgłaszano u $\geq 0,2\%$ ochotników i o $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników w więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg bez względu na ochronę glikemiczną w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdej z grup.

Częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 4%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii

była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano sulfonilomocznik lub insulinę.

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6.0 %), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1 %).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, częściej obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii w grupie pacjentów stosujących insulinę z dapagliflozyną w dawce 10 mg (40.3 %), niż w grupie pacjentów stosujących insulinę z placebo (34,0 %).

Niedobór płynów

Reakcje związane z niedoborem płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 0,8% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,4% u pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo.

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzane zakażenia narządów płciowych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 4,8% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,9% ochotników stosujących placebo. Większość zdarzeń miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 9.7% i 3.4% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

Zakażenia układu moczowego

Zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,3 % vs. 3,7 %). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie.

Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

Parathormon (PTH)

Obserwowano niewielki wzrost stężenia parathormonu w surowicy, przy czym wzrost stężenia był większy u pacjentów z większą wartością wyjściową parathormonu. Po rocznym leczeniu pacjentów z normalną lub łagodnie zaburzoną czynnością nerek, pomiary gęstości kości nie wykazały utraty masy.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych, ogólny odsetek pacjentów z nowotworami złośliwymi lub nowotworami o nieokreślonej złośliwości był zbliżony wśród leczonych dapagliflozyną (1,47%) i placebo lub lekiem porównawczym (1,35%), a w badaniach na zwierzętach nie obserwowano objawów działania rakotwórczego lub mutagennego (patrz punkt 5.3). Rozważając przypadki nowotworów występujących w różnych narządach, ryzyko względne związane z dapagliflozyną przekroczyło 1 dla niektórych nowotworów (guzy pęcherza moczowego, prostaty, piersi) i było poniżej 1 dla innych (np. nowotwory krwi i układu chłonnego, jajnika, nerki), co nie wpłynęło na ogólny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu związanego z przyjmowaniem dapagliflozyny. Zwiększone lub zmniejszone ryzyko nie było znamienne statystycznie w żadnym z narządów. Ze względu na brak stwierdzanego rakotwórczego działania w badaniach nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a zdiagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo skutkowy jest mało prawdopodobny. Stwierdzana numeryczna przewaga nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty musi być interpretowana z ostrożnością, dlatego badania nad tym zagadnieniem będą kontynuowane po wprowadzeniu do obrotu.

Rak piersi zgodnie z danymi epidemiologicznymi występuje u około 0,25 przypadkach na 100 pacjentów w ocenianej grupie wiekowej, może być jednak wyższe u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wyjątkowo niskie występowanie raka piersi u pacjentów w grupie kontrolnej (0,09 versus 0,37 w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną) jest prawdopodobnie przypadkowe. Wszystkie występujące w badaniach klinicznych przypadki raka piersi zostały zdiagnozowane w przeciągu 48 tygodni po włączeniu pacjentów do badania. Wynika z tego, że pacjenci ci byli poddani terapii za pomocą dapagliflozyny przez okres krótszy niż jeden rok, co jest okresem bardzo krótkim na rozwinięcie się nowotworu i wskazuje na duże prawdopodobieństwo występowania tych nowotworów przed włączeniem pacjentów do badania. Dodatkowo bezpośrednie oraz pośrednie działanie dapagliflozyny na układ hormonalny jako mechanizm powstawania raka piersi jest mało prawdopodobny. Brak jest

wpływu na inne hormonozależne narządy jak jajniki czy macica co miało by miejsce przy wpływie dapagliflozyny na układ hormonalny.

Nowotwory zdiagnozowane w populacji włączonej do badania były tego samego typu jak występujące w populacji ogólnej co potwierdza założenie występowania tych nowotworów przed włączeniem pacjentów do badania.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W tej grupie działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności nerek lub ich niewydolnością wystąpiły u 2,5 % pacjentów leczonych dapagliflozyną i u 1,1% pacjentów przyjmujących placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W większości przypadków te działania niepożądane były przemijające i odwracalne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym dotyczącym niedoboru płynów był spadek ciśnienia krwi; dotyczyło to 1,5% pacjentów leczonych dapagliflozyną i 0,4% pacjentów przyjmujących placebo

1.7.2 Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z URPL, FDA i EMA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 z niewłaściwą kontrolą glikemii pomimo leczenia metforminą, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego **Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych** nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Forxiga (substancja czynna: dapagliflozyna).

Na stronach internetowych **Food and Drug Administration** podano informację, że profil bezpieczeństwa dapagliflozyny podawanej w dobowej dawce 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi w dotychczasowych badaniach klinicznych, wynikał z mechanizmu działania leku oraz był związany z diurezą i glukozurią (*FDA 2011*).

W badaniach klinicznych u chorych otrzymujących dapagliflozynę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą lub pioglitazonem w porównaniu do kontroli placebo nie odnotowano większego ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii było zwiększone w przypadku stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z glipizydem lub insuliną. Ponadto u chorych leczonych dapagliflozyną, prawdopodobnie z powodu podwyższonego stężenia glukozy w wydalonym moczu, obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zakażeń dróg moczowych i narządów płciowych (takich jak zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i innych podobnych zakażeń, z wyjątkiem zakażeń przenoszonych drogą płciową). Większość przypadków zakażeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i była skutecznie kontrolowana za pomocą powszechnie stosowanych antybiotyków (bez konieczności przerywania leczenia dapagliflozyną). Zakażenia dróg moczowych oraz zapalenie sromu i pochwy rzadko prowadziły do przerwania leczenia (u 0,2% vs 0,1% chorych, odpowiednio z grup dapagliflozyny i kontrolnych). Obserwowano również rzadkie przypadki odmiedniczkowego zapalenia nerek (0,1% vs 0,2%). Ogółem w badaniach klinicznych większość zakażeń dróg moczowych była wywołana powszechnymi w populacji generalnej bakteriami *Escherichia coli* i *Klebsiella*. Dodatkowo u chorych otrzymujących dapagliflozynę obserwowano umiarkowane zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi, natomiast nie odnotowano zwiększenia częstości występowania ortostatycznego niedociśnienia tętniczego. Ogółem pacjenci otrzymujący ten lek w porównaniu do chorych otrzymu-

jących placebo częściej raportowali obecność zmian hemodynamicznych (związanych z niedoborem płynów), najczęściej niedociśnienie tętnicze krwi. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano znaczącego wpływu dapagliflozyny na wartości estymowanego współczynnika przesączania komórkowego (eGFR, z ang. *estimated glomerular filtration rate*) zarówno u chorych z prawidłową czynnością nerek, jak i z lekkim jej upośledzeniem. Dodatkowo stosowanie leku zgodnie z zaleceniami nie powodowało zwiększonego (w porównaniu do komparatorów) ryzyka wystąpienia złamań kości. (po roku obserwacji nie odnotowano zmian w gęstości mineralnej kości pacjentów otrzymujących dapagliflozynę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo). Jednakże ryzyko złamań kości występowało u chorych z bardziej zaawansowanymi stadiami upośledzenia czynności nerek (tj. eGFR \leq 30 i $<$ 45 ml/min./1,73 m²), przy czym stosowanie dapagliflozyny nie jest wskazane w tej populacji (FDA 2011).

Innymi działaniami niepożądanymi, obserwowanym w badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny, były nowotwory, zaburzenia czynności wątroby i incydenty sercowo-naczyniowe. U chorych leczonych dapagliflozyną odnotowano większą w porównaniu do pacjentów z grup placebo częstość występowania raka piersi (odpowiednio 0,4% vs 0,09%) oraz raka pęcherza moczowego (0,3% vs 0,05%), ale bez istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nowotworów ogółem (1,4% vs 1,3%).

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano bezpośredniego związku między leczeniem dapagliflozyną a występowaniem toksyczności wątroby, ostrych polekowych uszkodzeń wątroby (z ang. *severe drug-induced liver injury*) lub zaburzeń wyników testów czynności tego narządu. U 5 chorych przyjmujących dapagliflozynę stwierdzono aktywność enzymów ALT lub AST $>$ 3 \times GGN, której towarzyszyło zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej $>$ 2 \times GGN. W przypadku 2 chorych możliwą przyczyną powyższych zaburzeń mogło być polekowe zapalenie wątroby, prawdopodobnie związane z przyjmowaniem dapagliflozyny. Związek ten nie został jednoznacznie potwierdzony z uwagi na rozpoznanie różnicowe autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W badaniach klinicznych nie wykazano, aby terapia dapagliflozyną zwiększała ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (FDA 2011).

Według opinii Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) z dnia 19 lipca 2011 roku wyniki dotychczasowych prób klinicznych nie są wystarczające do jednoznacznej oceny profilu bezpieczeństwa dapagliflozyny stosowanej jako terapia dodana do diety i aktywności fizycznej u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemicznej, głównie z powodu zwiększonej częstości występowania nowotworów piersi i pęcherza moczowego oraz ryzyka wystąpienia toksyczności wątroby. Dodatkowo z uwagi na zwiększoną częstość występowania zakażeń narządów płciowych i dróg moczowych i z powodu braku danych dotyczących efektywności stosowania dapagliflozyny w popula-

cyjach chorych z ograniczoną czynnością wątroby lub łagodnym do umiarkowanego upośledzeniem czynności nerek i u chorych w podeszłym wieku, konieczne są kolejne próby kliniczne oceniające bezpieczeństwo leku w dłuższym okresie obserwacji (FDA 2011a).

Według informacji zamieszczonych na stronach internetowych **European Medicines Agency (EMA)** produkt Forxiga jest wskazany u chorych z cukrzycą typu 2 w wieku co najmniej 18 lat w celu poprawy kontroli glikemicznej. Produkt należy podawać w monoterapii – u chorych, w przypadku których dieta i aktywność fizyczna nie są wystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii oraz u których występują przeciwwskazania stosowania metforminy, lub w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi (w tym z insuliną) – jeżeli pomimo ich stosowania wraz z dietą i aktywnością fizyczną nie uzyskano właściwej kontroli glikemicznej (EMA 2012). Z uwagi na mechanizm działania, produkt Forxiga nie jest zalecany u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (EMA 2012a). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u chorych przyjmujących produkt Forxiga w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną jest hipoglikemia, zakażenie dróg moczowych, dyslipidemia, trudności w oddawaniu moczu i wielomocz (EMA 2012). Ponadto w badaniach klinicznych u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu z pacjentami z grup kontrolnych obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania guzów piersi (odpowiednio 0,40% vs 0,22%) i pęcherza moczowego (0,16% vs 0,03%), jednakże ogółem częstość występowania nowotworów była zbliżona w ocenianych grupach.

Ze względu na brak stwierdzanego rakotwórczego działania w badaniach nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a zdiagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo skutkowy jest mało prawdopodobny. Nowotwory zdiagnozowane w populacji włączonej do badania były tego samego typu jak występujące w populacji ogólnej co potwierdza założenie występowania tych nowotworów przed włączeniem pacjentów do badania.

W **European database of suspected adverse drug reaction report**, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 7 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii dapagliflozyną. Do najczęstszych należały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 4, 57,1% chorych), zaburzenia nerek i dróg moczowych (42,9%, n = 3), oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zakażenia i zarażenia i konieczność wykonania badania lekarskiego (każde z częstością 28,6%, n = 2 dla każdego) (*EudraVigilance* 2013).

Data ostatniego wyszukiwania: do 22 stycznia 2013 roku.

1.7.3 Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z badań klinicznych

1.7.3.1 Dapagliflozyna versus placebo

Analiza bezpieczeństwa terapii dapagliflozyną podawaną w skojarzeniu z metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2, z nieodpowiednią kontrolą glikemii podczas wcześniejszej terapii metforminą, wykonana została na podstawie dwóch badań z randomizacją: *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*. Ponadto odnaleziono dodatkową publikację do badania *Bolinder 2012* (*Ljunggren 2012*), w której zaprezentowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa w 50-tygodniowym okresie obserwacji. W analizie uwzględniono również 3 doniesienia konferencyjne: *Bailey 2011* oraz *Bolinder 2012a* i *Ljunggren 2012a*, które prezentują informacje dla 102-tygodniowego okresu obserwacji, odpowiednio dla badań *Bailey2010* i *Bolinder 2012*.

Ocena bezpieczeństwa w obu włączonych badaniach przeprowadzona została w grupie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Uwzględniono w niej analizę częstości występowania działań niepożądanych, działań niepożądanych sugerujących zakażenie dróg płciowych oraz dróg moczowych (z ang. *signs, symptoms and events suggestive of genital infection and of urinary tract infection*) i przyczyn przedwczesnego zakończenia leczenia. Dodatkowo wykonano ocenę zmian parametrów życiowych i laboratoryjnych.

W publikacji dotyczącej badania *Bailey 2010* zaprezentowano dane na temat poszczególnych działań niepożądanych, które występowały z częstością większą lub równą 5% w którejkolwiek z grup (dotyczy to również grup nie uwzględnionych w niniejszej analizie – dapagliflozyny w dawce 2,5 i 5 mg), natomiast publikacja opisująca próbę *Bolinder 2012* przedstawia dane o poszczególnych działaniach niepożądanych, które odnotowano w którejkolwiek z grup z częstością większą lub równą 2%. Bezpieczeństwo i tolerancję leku oceniano na podstawie *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (w *Bailey 2010* wersja 11.1, a w *Bolinder 2012* 13.0).

1.7.3.1.1 Jakiegokolwiek działania niepożądane

Dane na temat odsetka chorych z przynajmniej jednym działaniem niepożądany z badań *Bailey 2010* i *Bolinder 2012* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiekolwiek działania niepożądane; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

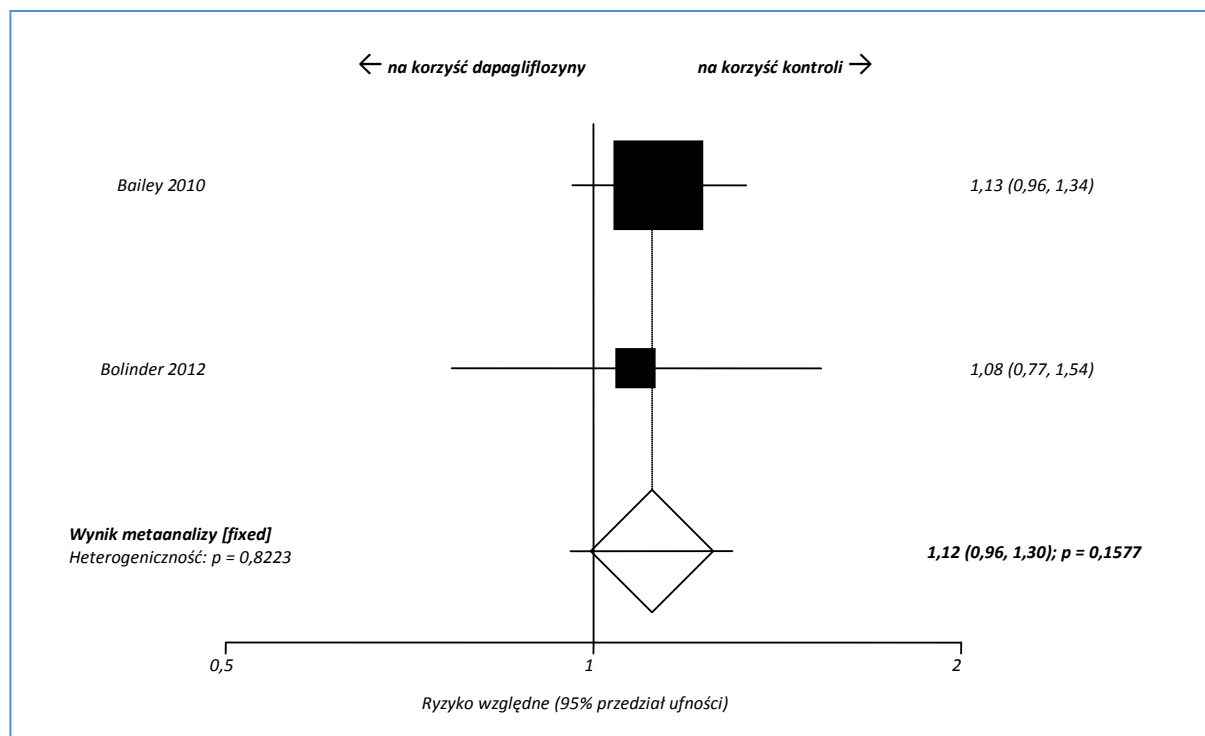
Badanie	Okres leczenia	DAPA ₁₀ mg + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	135	98	73%	137	88	64%	1,13 (0,96; 1,34); NS
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	39	42,9%	91	36	39,6%	1,08 (0,77; 1,54); NS
	50 tyg. [^]	91	53*	58,2%	91	51*	56,0%	1,04 (0,81; 1,34); NS
	102 tyg.**	91	65*	71,4%	91	63*	69,2%	1,03 (0,85; 1,25); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 ** dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;
 ^ dana z publikacji *Ljunggren 2012*;
 NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych była większa w próbie *Bailey 2010* w porównaniu do badania *Bolinder 2012* – o około 20-30 punktów procentowych. Jednak w żadnym z badań nie zaobserwowano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożądanego między grupą dapagliflozyny a grupą placebo. W dłuższych okresach obserwacji w badaniu *Bolinder 2012* (50 i 102 tygodnie) częstość działań niepożądanych w obu analizowanych grupach wzrosła, ale różnice między analizowanymi grupami nadal nie osiągnęły istotności statystycznej, odpowiednio RR = 1,04 (95% CI: 0,81; 1,34) i RR = 1,03 (95% CI: 0,85; 1,25). Podobnie w doniesieniu konferencyjnym *Bailey 2011* podano, że w dłuższym okresie obserwacji badania *Bailey 2010* (102 tygodnie) również nie odnotowano istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego pomiędzy dapagliflozyną a grupą kontrolną.

Wynik metaanalizy przeprowadzonej na podstawie wyjściowych danych dotyczących 24-tygodniowego okresu obserwacji z prób przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego; dapagliflozyna vs placebo.



Otrzymany wynik, RR = 1,12 (95% CI: 0,96; 1,30), p = 0,1577, wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka występowania jakiegokolwiek działania niepożądanego między grupą z dapagliflozyną dodaną do metforminy a monoterapią metforminą w czasie 24 tygodni leczenia. Z uwagi na nieistotną heterogeniczność (p = 0,8223), w obliczeniach użyto modelu efektów stałych.

1.7.3.1.2 Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem

Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z prowadzonym leczeniem stwierdzono w obu badaniach, *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*. Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane, uznane przez badacza za związane z podawanym leczeniem (z ang. odpowiednio *drug-related* lub *related to study treatment*).

Tabela 64. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*.

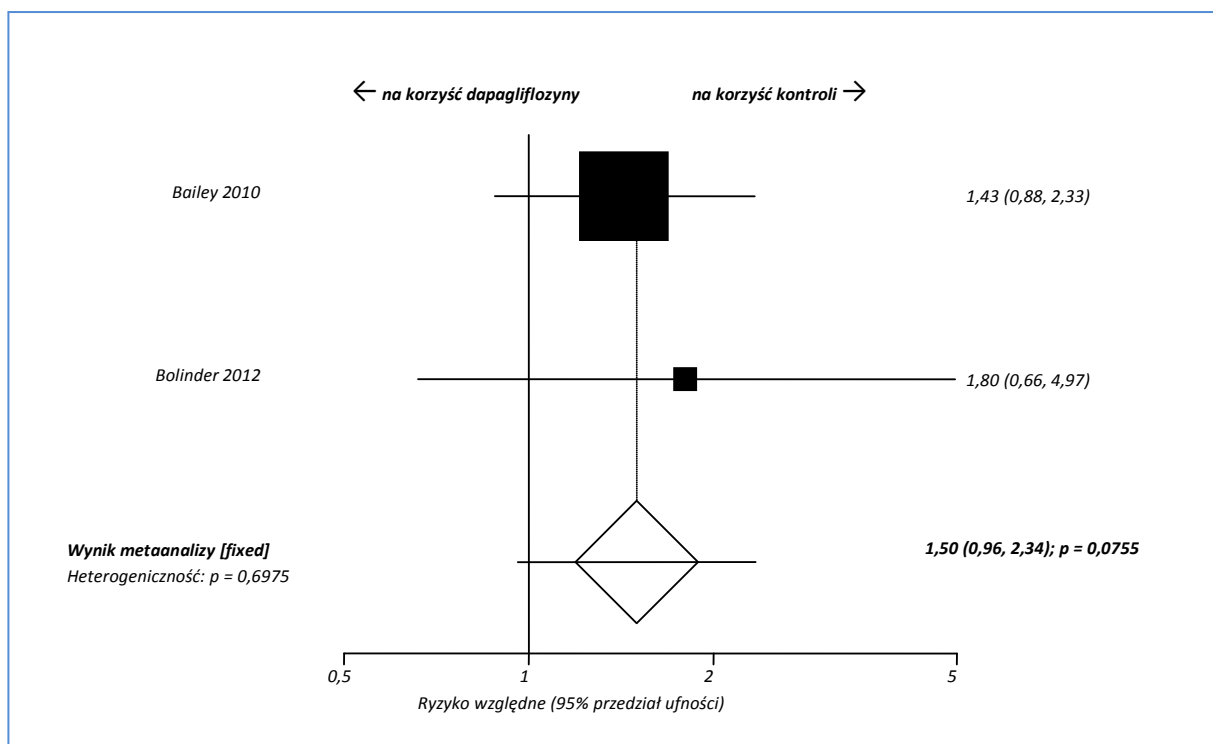
Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	135	31	23%	137	22	16%	1,43 (0,88; 2,33); NS
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	9	9,9%	91	5	5,5%	1,80 (0,66; 4,97); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych próbach częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych związanym z prowadzonym leczeniem była większa wśród chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej – w badaniu *Bailey 2010* odpowiednio 23% vs 16%, a w próbie *Bolinder 2012* 9,9% vs 5,5%. Jednak w żadnym z porównań różnice te nie osiągnęły znaczenia statystycznego.

Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego związanego z leczeniem; dapagliflozyna vs placebo.



Ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego związanego z leczeniem otrzymane w wyniku metaanalizy wyniosło 1,50 (95% CI: 0,96; 2,34). Wynik nie był istotny statystycznie ($p = 0,0755$). Ponieważ heterogeniczność danych wykorzystanych w metaanalizie była nieistotna ($p = 0,6975$), w obliczeniach skorzystano z modelu efektów stałych.

1.7.3.1.3 Poważne działania niepożądane

W obu badaniach uwzględnionych w analizie (*Bailey 2010* i *Bolinder 2012*) przedstawiono informacje na temat częstości występowania poważnych działań niepożądanych (SAEs, z ang. *serious adverse events*). W badaniu *Bailey 2010* podano, że za poważne działania niepożądane uznawano zdarzenia: zakończone zgonem, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji, przedłużające hospitalizację, powodujące trwałą lub znaczącą niezdolność lub niepełnosprawność, będące nowotworową lub wrodzoną wadą, przyczyniające się do uzależnienia lub nadużywania leków lub będące istotnym medycz-

nie zdarzeniem zagrażającym pacjentowi i wymagającym zastosowania odpowiednich środków w celu uniknięcia poważnych następstw. Poniższa tabela prezentuje liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiło co najmniej jedno SAE.

Tabela 65. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	DAPA ₁₀ mg + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i> ¹	24 tyg.	135	4	3%	137	5	4%	0,81 (0,24; 2,74); NS
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	6**	6,6%	91	1**	1,1%	6,00 (0,98; 37,60); NS
	50 tyg. [^]	91	11*	12,2%	91	8*	8,8%	1,38 (0,60; 3,19); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

** SAEs obejmowały w grupie dapagliflozyny: zapalenie płuc, krwawienie z żyłaków przełyku, zawroty głowy, zapalenie kości i stawów kręgosłupa, przemijający atak niedokrwienny i nadciśnienie tętnicze; a w grupie placebo: wrzodziejące zapalenie rogówki;

¹ u każdego z chorych zaobserwowano tylko 1 poważne działanie niepożądane;

[^] dane z publikacji *Ljunggren 2012*; poważne działania niepożądane obejmowały w grupie dapagliflozyny: zapalenie płuc (3 przypadki), zawroty głowy (2 przypadki), rak piersi, rak gruczołu krokowego, przemijająca ogólna amnezja, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie (2 przypadki), krwawienie z żyłaków przełyku, zapalenie kości i stawów kręgosłupa; a w grupie placebo: zapalenie wyrostka robaczkowego, rak podstawnkomórkowy, gruczolak prostaty, bóle pleców i ostry zawał mięśnia sercowego;

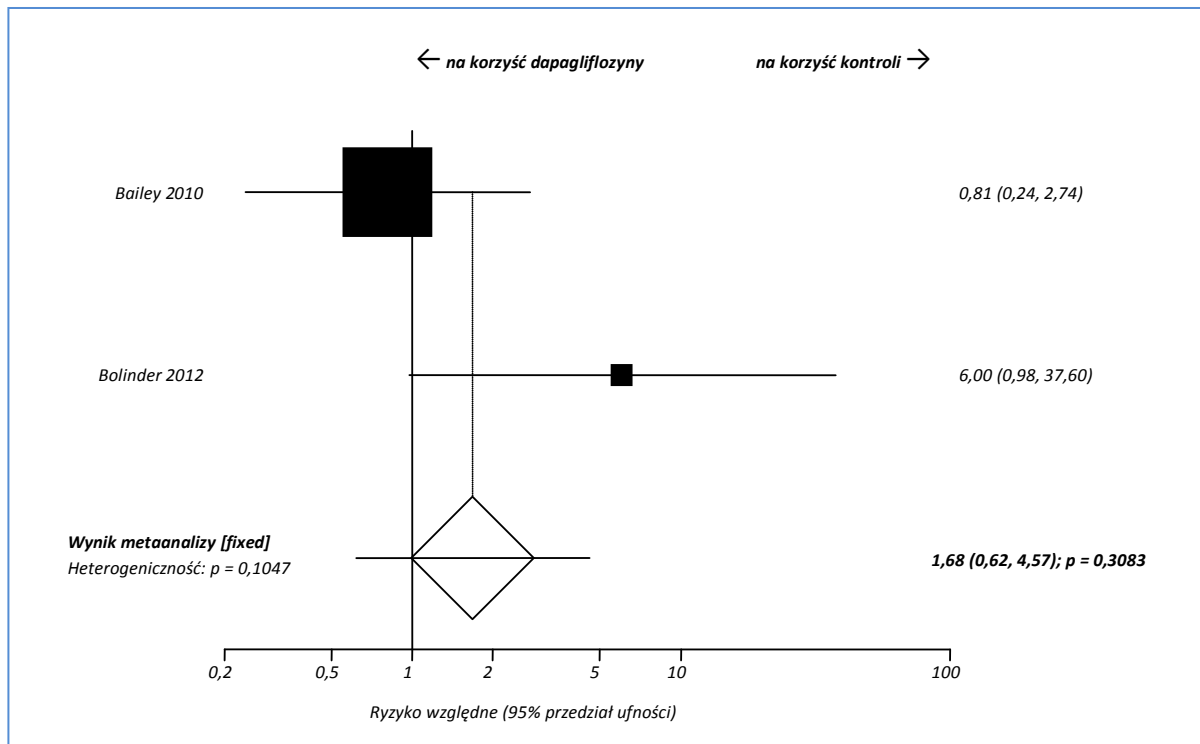
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Bailey 2010* poważne działania niepożądane występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach (dapagliflozyna 3% vs placebo 4%). Z kolei w badaniu *Bolinder 2012* ta grupa działań niepożądanych była częstsza u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do stosowania placebo (6,6% vs 1,1%), jednak obserwowana różnica nie była znamienna statystycznie.

Na podstawie informacji z doniesienia konferencyjnego *Bailey 2011* i publikacji *Ljunggren 2012* można stwierdzić, że także w dłuższym okresie obserwacji (odpowiednio 102 tygodnie w badaniu *Bailey 2010* i 50 tygodni w próbie *Bolinder 2012*) nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania poważnych działań niepożądanych pomiędzy grupą dapagliflozyny a grupą kontrolną.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane w okresie 24 tygodni obserwacji.

Wykres 11. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych; dapagliflozyna vs placebo.



Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w 24-tygodniowym okresie obserwacji nie było istotnie różne między chorymi przyjmującymi dapagliflozynę a pacjentami z grupy kontrolnej: RR = 1,68 (95% CI: 0,62; 4,57), $p = 0,3083$. Ponieważ heterogeniczność wyjściowych danych nie była istotna statystycznie ($p = 0,1047$), w metaanalizie wykorzystano model efektów stałych.

1.7.3.1.4 Poważne działania niepożądane związane z leczeniem

Informacje na temat poważnych działań niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem przedstawiono jedynie w badaniu *Bolinder 2012*, gdzie podano, że żadne z zaobserwowanych SAEs nie zostało uznane za związane ze stosowaną terapią.

1.7.3.1.5 Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Informacje dotyczące tego punktu końcowego odnaleziono w obu badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa dapagliflozyny. W poniższej tabeli zebrano dane na temat częstości zakończeń leczenia z powodu działań niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*).

Tabela 66. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	DAPA ₁₀ mg + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	135	4**	3%	137	5**	4%	0,81 (0,24; 2,74); NS
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	4***	4,4%	91	0	0,0%	9,00 (0,88; 93,51); NS
	50 tyg. [^]	91	6*	6,6%	91	2*	2,2%	3,00 (0,71; 12,79); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** przedstawiono dane z tabeli zamieszczonej w publikacji; informacje przedstawione na wykresie przepływu chorych w publikacji podają natomiast, że leczenie z powodu AEs zakończyło 3 chorych z grupy dapagliflozyny i 4 z grupy placebo; w analizie przyjęto podejście konserwatywne i podano większą liczbę zdarzeń;

*** obejmowały one: krwawienie z żyłaków przetyku, zapalenie kości i stawów kręgosłupa, trudności w oddawaniu moczu i świąd sromu i pochwy;

[^] dane z publikacji *Ljunggren 2012*;

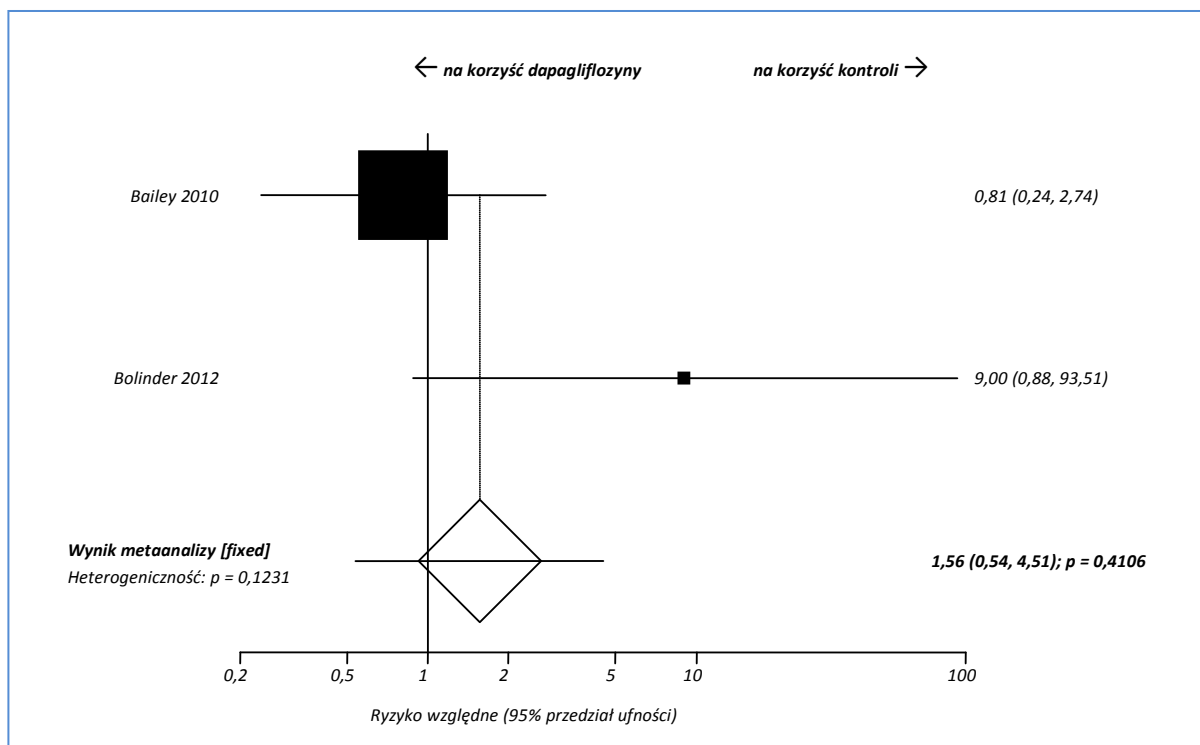
NS nieistotne statystycznie.

Ogółem w obu badaniach odsetek chorych kończących leczenie z powodu działań niepożądanych był mniejszy niż 5%. Należy zaznaczyć, że w próbie *Bolinder 2012* żaden chory z grupy kontrolnej nie zakończył przedwcześnie terapii w wyniku AEs.

Ponadto informacje z doniesienia konferencyjnego *Bailey 2011*, jak i dane z publikacji *Ljunggren 2012* wskazują, że również w dłuższym okresie obserwacji (odpowiednio 102 tygodnie w badaniu *Bailey 2010* i 50 tygodni w próbie *Bolinder 2012*) nie odnotowano istotnych różnic w częstości zakończeń leczenia z powodu działań niepożądanych pomiędzy grupą dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą a samą metforminą.

Wynik przeprowadzonej metaanalizy dla 24-tygodniowego okresu obserwacji przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 12. Metaanaliza ryzyka zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; dapagliflozyna vs placebo.



Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych między chorymi leczonymi dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą a samą metforminą. Oszacowane ryzyko względne nie osiągnęło progu znamienności statystycznej – RR = 1,56 (95% CI: 0,54; 4,51), p = 0,4106. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, gdyż heterogeniczność danych wykorzystanych w metaanalizie nie była znamienna statystycznie (p = 0,1231).

1.7.3.1.6 Zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych

Dodatkowo w próbie *Bolinder 2012* przedstawiono informacje na temat liczby i odsetka chorych kończących leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych (SAEs, z ang. *serious adverse events*) – dane te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie *Bolinder 2012*.

Badanie	Okres leczenia	DAPA ₁₀ mg + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	1	1,1%	91	0	0,0%	3,00 (0,25; 36,31); NS



Badanie	Okres leczenia	DAPA ₁₀ mg + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
	50 tyg. [^]	91	2*	2,2%	91	0*	0,0%	5,00 (0,46; 55,38); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z publikacji *Ljunggren 2012*;

NS nieistotne statystycznie.

Wynik obliczeń na podstawie danych z próby dowodzi braku istotnych różnic w częstości występowania zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących dapagliflozynę w porównaniu do grupy placebo zarówno przez 24, jak i 50 tygodni: odpowiednio RR = 3,00 (95% CI: 0,25; 36,31) i RR = 5,00 (95% CI: 0,46; 55,38).

1.7.3.1.7 Ból głowy

Ból głowy odnotowano u chorych w obu włączonych badaniach. W poniższej tabeli zamieszczono dane na temat liczby i odsetków osób w badanych grupach, u których wystąpił ból głowy.

Tabela 68. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	DAPA ₁₀ mg + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	135	11	8%	137	6	4%	1,86 (0,74; 4,74); NS
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	1	1,1%	91	2	2,2%	0,50 (0,07; 3,76); NS

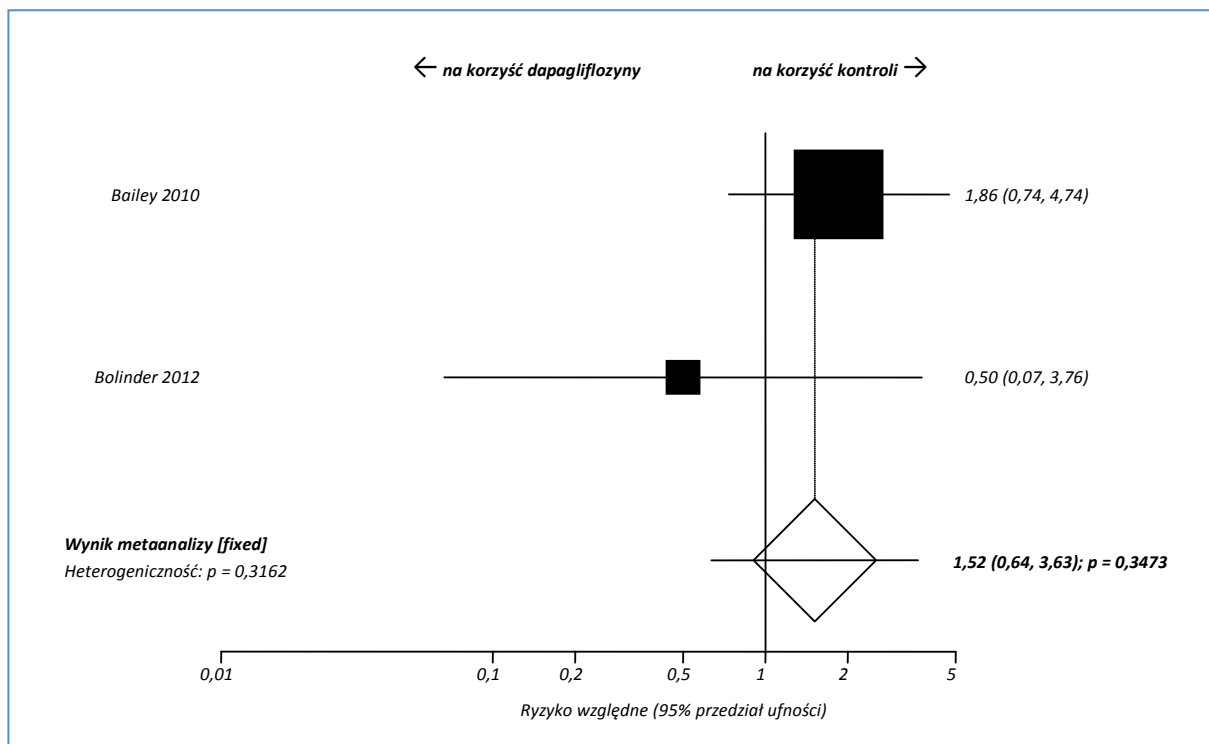
* obliczone na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Bailey 2010* częstość występowania bólu głowy była dwukrotnie większa u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do kontroli (8% vs 4%). Odmiennie, w próbie *Bolinder 2012* w grupie pacjentów przyjmujących aktywną interwencję była o połowę mniejsza, wynosiła 1,1%, podczas gdy w grupie placebo 2,2%. W żadnym przypadku różnice nie były znamienne.

Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę danych dotyczących częstości występowania bólu głowy między dapagliflozyną a grupą kontrolną.

Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; dapagliflozyna vs placebo.



Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między analizowanymi grupami. Ryzyko względne wyniosło 1,52 (95% CI: 0,64; 3,63) i był to wynik nieistotny statystycznie, $p = 0,3473$. Metaanalizę przeprowadzono korzystając z modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność wyjściowych danych nie była istotna statystycznie: $p = 0,3162$.

1.7.3.1.8 Zakażenie górnych dróg oddechowych

Powyższy punkt końcowy przedstawiono w ocenie bezpieczeństwa próby *Bailey 2010*. Dane uzyskane z badania zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 69. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zakażenie górnych dróg oddechowych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie *Bailey 2010*.

Badanie	Okres leczenia	DAPA ₁₀ mg + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	135	3	2%	137	10	7%	0,304 (0,092; 0,999)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych jest o 70% mniejsze w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do monoterapii metforminą, RR = 0,304 (95% CI: 0,092; 0,999). Wynik ten znajduje się jednak na granicy istotności statystycznej (autorzy badania nie przedstawili informacji o ocenie istotności statystycznej danego działania niepożądanego).

1.7.3.1.9 Zapalenie śluzówki nosa i gardła

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetka chorych (badania *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*), u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła.

Tabela 70. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

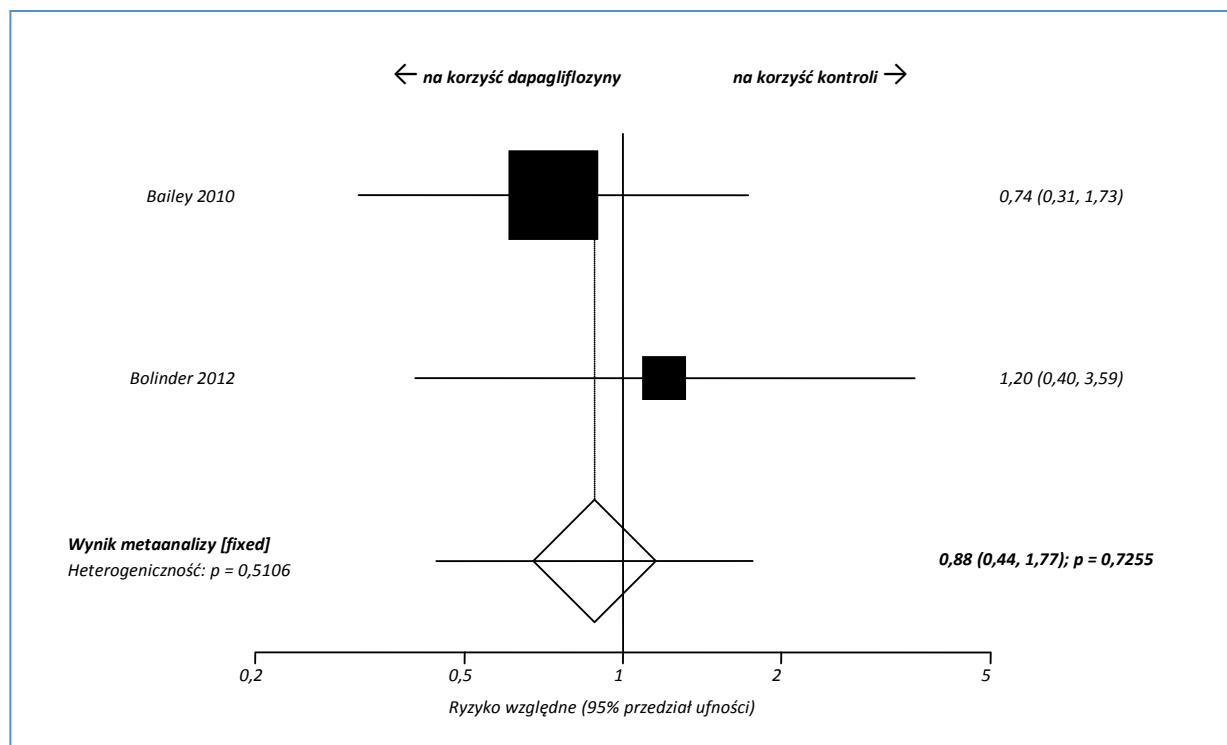
Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	135	8	6%	137	11	8%	0,74 (0,31; 1,73); NS
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	6	6,6%	91	5	5,5%	1,20 (0,40; 3,59); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych badaniach częstość występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła wynosiła około 6-8% w każdej z grup. W żadnym z analizowanych badań różnice między grupami nie były istotnie statystycznie.

Wynik metaanalizy przeprowadzonej na podstawie danych wyjściowych z włączonych badań przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; dapagliflozyna vs placebo.



Przeprowadzone obliczenia nie wykazały znamiennej różnicy w ocenie ryzyka występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła między analizowanymi grupami, RR = 0,88 (95% CI: 0,44; 1,77), $p = 0,7255$. Ponieważ heterogeniczność danych wykorzystanych w metaanalizie była nieistotna ($p = 0,5106$), w obliczeniach skorzystano z modelu efektów stałych.

1.7.3.1.10 Kaszel

Omawiane działanie niepożądane odnotowano jedynie w badaniu *Bailey 2010*. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których odnotowano kaszel umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie *Bailey 2010*.

Badanie	Okres leczenia	DAPA ₁₀ mg + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	135	1	< 1%	137	7	5%	0,14 (0,02; 0,88); NNT = 23 (11; 222)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Terapia dapagliflozyną dodaną do metforminy wiąże się z około 85% obniżeniem ryzyka wystąpienia kaszlu, w porównaniu do stosowania samej metforminy. Oszacowane ryzyko względne wyniosło 0,14 (95% CI: 0,02; 0,88) i wynik ten był istotny statystycznie. Podając 23 chorym dapagliflozynę w skoja-

zeniu z metforminą zamiast samą metforminą w okresie 24 tygodni, możemy uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia kaszlu, NNT = 23 (95% CI: 11; 222).

1.7.3.1.11 Grypa

Dane dotyczące częstości występowania grypy odnaleziono tylko w badaniu *Bailey 2010*. Wszelkie informacje na ten temat zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 72. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła grypa; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	135	8	6%	137	10	7%	0,81 (0,34; 1,94); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Wykonane obliczenia wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania grypy u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do placebo (oba wraz z metforminą): RR = 0,81 (95% CI: 0,34; 1,94).

1.7.3.1.12 Zapalenie płuc

Powyższy punkt końcowy opisano tylko w próbie *Bolinder 2012*. W poniższej tabeli przedstawione zostały liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie płuc.

Tabela 73. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie płuc; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	3	3,3%	91	0	0,0%	7,00 (0,67; 74,44); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Bolinder 2012* zapalenie płuc stwierdzono tylko u chorych leczonych dapagliflozyną dodaną do metforminy. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zapalenia płuc między grupą dapagliflozyny a placebo: RR = 7,00 (95% CI: 0,67; 74,44).

1.7.3.1.13 Dławica piersiowa

Informacje na temat częstości występowania dławicy piersiowej przedstawiono w badaniu *Bolinder 2012*. W tabeli poniżej zaprezentowano informacje odnośnie liczby i odsetka chorych w tym działaniu niepożądanym.

Tabela 74. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła dławica piersiowa; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	2	2,2%	91	0	0,0%	5,00 (0,46; 55,38); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Dane z badania *Bolinder 2012* wskazują na brak znamienych różnic między dapagliflozyną a kontrolą w ryzyku występowania dławicy piersiowej, RR = 5,00 (95% CI: 0,46; 55,38).

1.7.3.1.14 Nadciśnienie tętnicze

Informacje o liczbie i odsetku chorych z nadciśnieniem zaprezentowano w obu włączonych badaniach: *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*. Dane te zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 75. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

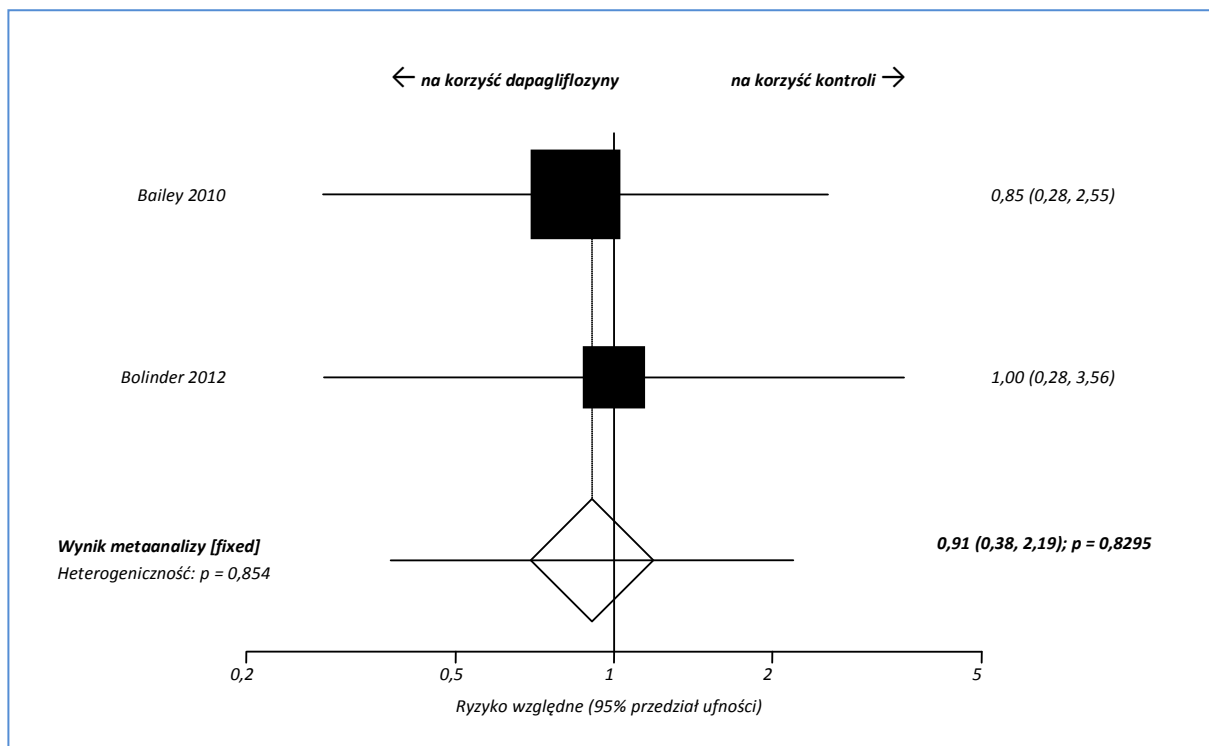
Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	135	5	4%	137	6	4%	0,85 (0,28; 2,55); NS
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	4	4,4%	91	4	4,4%	1,00 (0,28; 3,56); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w badaniu *Bailey 2010*, jak i *Bolinder 2012*, częstość występowania nadciśnienia była taka sama w obu analizowanych ramionach badań i wynosiła około 4%.

Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę danych dotyczących częstości występowania bólu stawów między dapagliflozyną a grupą kontrolną.

Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego; dapagliflozyna vs placebo.



Ryzyko względne wystąpienia nadciśnienia tętniczego otrzymane w wyniku metaanalizy wskazuje na podobne bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w porównaniu do kontroli – RR = 0,91 (95% CI: 0,38; 2,19). Wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,8295). Do wykonania obliczeń wykorzystano model efektów stałych z powodu nieistotnej heterogeniczności danych (p = 0,854).

1.7.3.1.15 Biegunka

W poniższej tabeli zamieszczono liczbę i odsetek chorych z badań *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*, u których odnotowano biegunkę.

Tabela 76. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*.

Badanie	Okres leczenia	DAPA ₁₀ mg + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	135	10	7%	137	7	5%	1,45 (0,59; 3,59); NS
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	0	0,0%	91	2	2,2%	0,20 (0,02; 2,19); NS

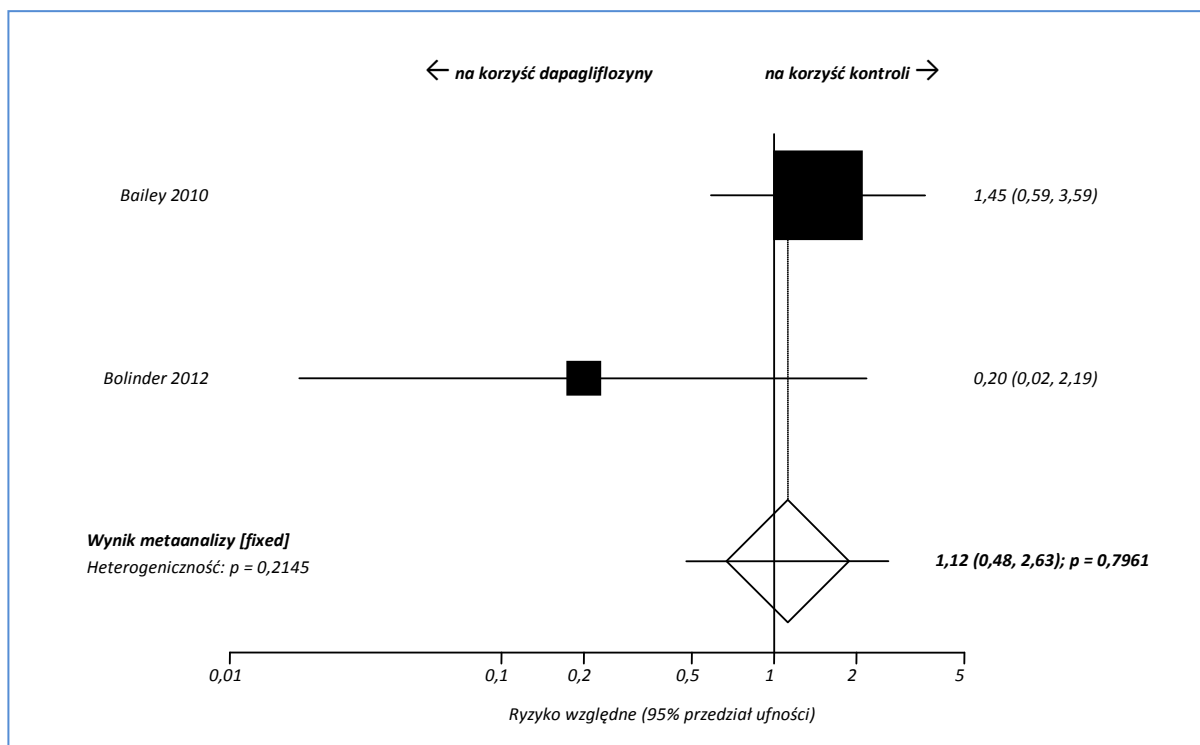
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Bailey 2010* częstość występowania biegunki była podobna między grupą dapagliflozyny i placebo (7% vs 5%). Z kolei w próbie *Bolinder 2012* w grupie dapagliflozyny nie odnotowano żadnej

go przypadku biegunki, a w grupie placebo częstość ocenianego działania niepożądanego wynosiła 2,2%, jednak różnica ta nie była znamienne.

Na poniższym wykresie przedstawiona została metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła biegunka.

Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; dapagliflozyna vs placebo.



Ryzyko względne wystąpienia biegunki między dapagliflozyną a placebo, obliczone w wyniku metaanalizy wynosi 1,12 (95% CI: 0,48; 2,63). Wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,7961$), zatem nie wskazuje na obecność różnic pomiędzy badanymi grupami w ocenie tego punktu końcowego. W metaanalizie użyto modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych wykorzystanych w obliczeniach była nieistotna ($p = 0,2145$).

1.7.3.1.16 Zakażenie dróg moczowych

Częstość występowania zakażenia dróg moczowych (UTI, z ang. *urinary tract infection*) oceniono w obydwu badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa (Bailey 2010 i Bolinder 2012). Szczegółowe dane na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 77. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zakażenie dróg moczowych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

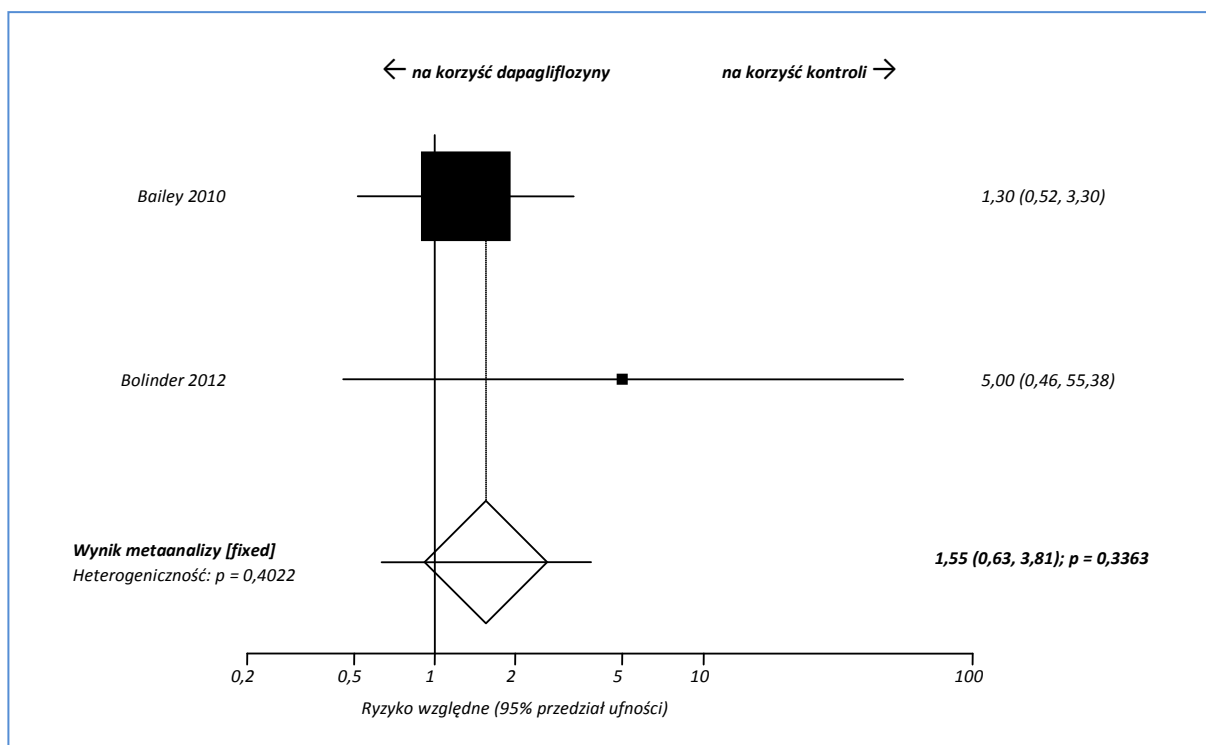
Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Bailey 2010	24 tyg.	135	9	7%	137	7	5%	1,30 (0,52; 3,30); NS
Bolinder 2012	24 tyg.	91	2	2,2%	91	0	0,0%	5,00 (0,46; 55,38); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W próbie *Bailey 2010* zaobserwowano, że odsetki chorych, u których wystąpiło zakażenie dróg moczowych były zbliżone między analizowanymi grupami i wynosiły dla dapagliflozyny 7%, a dla grupy placebo 5%. Nieco mniejszą częstość tego działania niepożądanego odnotowano w grupie dapagliflozyny w badaniu *Bolinder 2012* (2,2%). W grupie kontrolnej tego badania nie stwierdzono żadnego przypadku zakażenia dróg moczowych, ale różnice względem ocenianej interwencji nie były istotne statystycznie.

Na podstawie danych z analizowanych badań wykonano metaanalizę ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych, której wynik zaprezentowano na poniższym wykresie.

Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych; dapagliflozyna vs placebo.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wyniosło 1,55 (95% CI: 0,63; 3,81) i wskazuje na brak istotnych różnic w częstości występowania zakażenia dróg moczowych między grupą z dapagli-



flozyną w skojarzeniu z metforminą a samą metforminą ($p = 0,3363$). Z uwagi na nieistotną heterogeniczność wykorzystanych danych ($p = 0,4022$), obliczenia przeprowadzono metodą efektów stałych.

1.7.3.1.17 Zapalenie pęcherza

W tabeli umieszczonej poniżej przedstawiono dane liczbowe na temat częstości występowania zapalenia pęcherza z badania *Bolinder 2012*.

Tabela 78. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie pęcherza; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	2	2,2%	91	1	1,1%	2,00 (0,27; 15,13); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

U chorych leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą zapalenie pęcherza stwierdzono u 2,2% pacjentów, natomiast w grupie metforminy takie zdarzenia odnotowano u 1,1% chorych. Obliczone ryzyko względne wystąpienia zapalenia pęcherza wyniosło 2,00 (95% CI: 0,27; 15,13) i nie było istotne statystycznie.

1.7.3.1.18 Ból pleców

Ocenę powyższego punktu końcowego przedstawia tylko próba *Bailey 2010*. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane uzyskane z badania.

Tabela 79. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból pleców; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	135	10	7%	137	7	5%	1,45 (0,59; 3,59); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko względne występowania bólu pleców u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do kontroli przyjmującej placebo (oba w skojarzeniu z metforminą) wyniosło 1,45 (95% CI: 0,59; 3,59), co wskazuje na brak znamienych różnic w ocenie tego punktu końcowego między grupami.

1.7.3.1.19 Ból stawów

Powyższy punkt końcowy opisano jedynie w badaniu *Bolinder 2012*. Informacje na temat liczebności i odsetka pacjentów, u których stwierdzono ból stawów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	1	1,1%	91	5	5,5%	0,20 (0,03; 1,26); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Większość obserwowanych przypadków bólu stawów w badaniu odnotowano w grupie chorych otrzymujących monoterapię metforminą (5,5%); w grupie dapagliflozyny częstość tego działania niepożądanego wyniosła 1,1%, a różnice między grupami okazały nieznacznie statystycznie, RR = 0,20 (95% CI: 0,03; 1,26).

1.7.3.1.20 Złamania kości

Jedynie w doniesieniu konferencyjnym do badania *Bolinder 2012* (*Ljunggren 2012a*) odnaleziono informacje na temat złamań – dane przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 81. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły złamania; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bolinder 2012</i>	102 tyg.**	91	1	1,1%*	91	1	1,1%*	1,00 (0,11; 9,49); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
** dane z doniesienia konferencyjnego *Ljunggren 2012a*;
NS nieistotne statystycznie.

W czasie 102-tygodniowego okresu leczenia w badaniu *Bolinder 2012* w każdej z grup zaobserwowano po jednym przypadku złamania i u obu chorych dotyczyło ono przedramienia – obliczone ryzyko względne wskazuje na brak istotnych różnic między dapagliflozyną a placebo, RR = 1,00 (95% CI: 0,11; 9,49).

1.7.3.1.21 Zgony

W obu badaniach przedstawiono informacje dotyczące zgonów odnotowanych w trakcie leczenia. Dane dla tego punktu końcowego przedstawia poniższa tabela.

Tabela 82. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zgon; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	DAPA ₁₀ mg + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Bailey 2010	24 tyg.	135	0	0,0%	137	0	0,0%	-
Bolinder 2012	24 tyg.	91	1**	1,1%	91	0	0,0%	3,00 (0,25; 36,31); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** zgon nastąpił z powodu krwawienia z żyłaków przełyku podczas hospitalizacji spowodowanej zapaleniem płuc;

NS nieistotne statystycznie.

W trakcie badania *Bailey 2010* nie zaobserwowano zgonów, z kolei w próbie *Bolinder 2012* odnotowano jeden zgon w grupie dapagliflozyny. W badaniu tym nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania zgonów między grupą chorych leczonych dapagliflozyną a pacjentami przyjmującymi placebo, RR = 3,00 (95% CI: 0,25; 36,31).

1.7.3.1.22 Działania niepożądane o szczególnym znaczeniu

W obu analizowanych badaniach przedstawiono dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych o szczególnym zdarzeniu (z ang. *adverse events of special interest*). Zarówno w badaniu *Bailey 2010*, jak i w próbie *Bolinder 2012* odnaleziono informacje na temat przypadków hipoglikemii (ten punkt końcowy został opisany w niniejszej analizie w ocenie skuteczności), zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych lub dróg moczowych oraz niedociśnienia. Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

Autorzy badania *Bolinder 2012* podali, że w czasie trwania badania nie stwierdzono żadnego przypadku odmiedniczkowego zapalenia nerek i upośledzenia czynności lub niewydolności nerek (z ang. *renal impairment or failure*), kamieni moczowych, złamań i obrzęków, które również były traktowane jako zdarzenia o szczególnym znaczeniu.

1.7.3.1.22.1 Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych

Powyższy punkt końcowy oceniono w badaniach *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*. W obu próbach w tej grupie zdarzeń uwzględniono zarówno działania niepożądane dotyczące zakażenia dróg płciowych ściśle zdefiniowane według MedDRA (z ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), jak i objawy oraz zdarzenia mogące wskazywać na zakażenie dróg płciowych. Dane uzyskane z tych badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	DAPA ₁₀ mg + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Bailey 2010	24 tyg.	135	12	9%	137	7	5%	1,74 (0,73; 4,18); NS
	102 tyg. [^]	135	17*	12,6%	137	7*	5,1%	2,46 (1,09; 5,64); NNH = 14 (7; 130)
Bolinder 2012	24 tyg.	91	3**	3,3%	91	0	0,0%	7,00 (0,67; 74,44); NS
	102 tyg. ^{^^}	91	2*	2,2%	91	1*	1,1%	2,00 (0,27; 15,13); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** zdarzenia raportowano częściej u kobiet niż mężczyzn, odpowiednio 4,8% vs 2,0%;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Bailey 2011*;

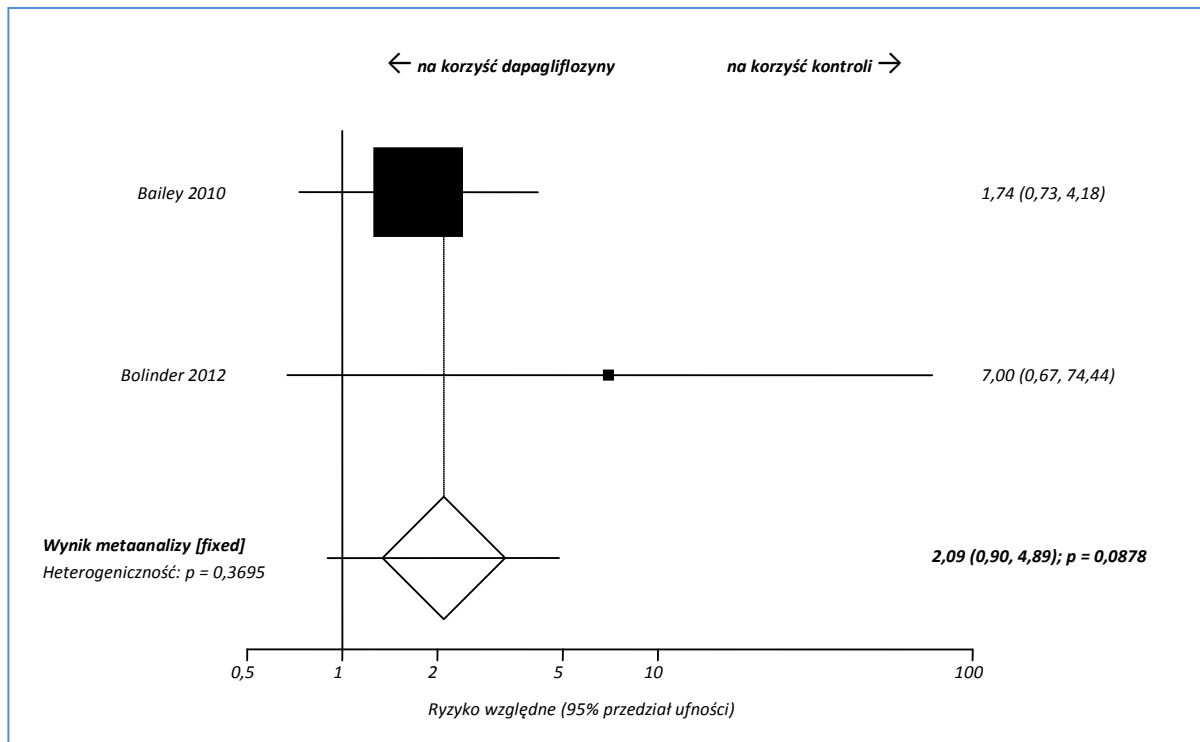
^{^^} dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;

NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych badaniach częstość występowania zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych była większa wśród pacjentów przyjmujących dapagliflozynę w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej (w badaniu *Bailey 2010* 9% vs 5%, a w próbie *Bolinder 2012* 3,3% vs 0%). Różnice te nie były jednak istotne statystycznie. Podobnie, znamienych różnic między analizowanymi grupami nie odnotowano w 102-tygodniowym okresie obserwacji w badaniu *Bolinder 2012a* – RR = 2,00 (95% CI: 0,27; 15,13). Natomiast w dłuższym okresie leczenia w próbie *Bailey 2010* (doniesienie konferencyjne *Bolinder 2012a*) zaobserwowano, że terapia dapagliflozyną wraz z metforminą istotnie, około 2,5-krotnie zwiększa ryzyko zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych niż monoterapia metforminą, RR = 2,46 (95% CI: 1,09; 5,64), NNH = 14 (95% CI: 7; 130). Ponadto w doniesieniu *Bailey 2011* podano, że u jednego chorego omawiane działania niepożądane doprowadziły do zakończenia terapii, jednak przedstawione dane nie pozwalają stwierdzić do której z grup leczenia przynależał chory.

Dane na temat łącznej liczby zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych w okresie 24 tygodni leczenia umożliwiły wykonanie metaanalizy, której rezultat przedstawiono na wykresie poniżej.

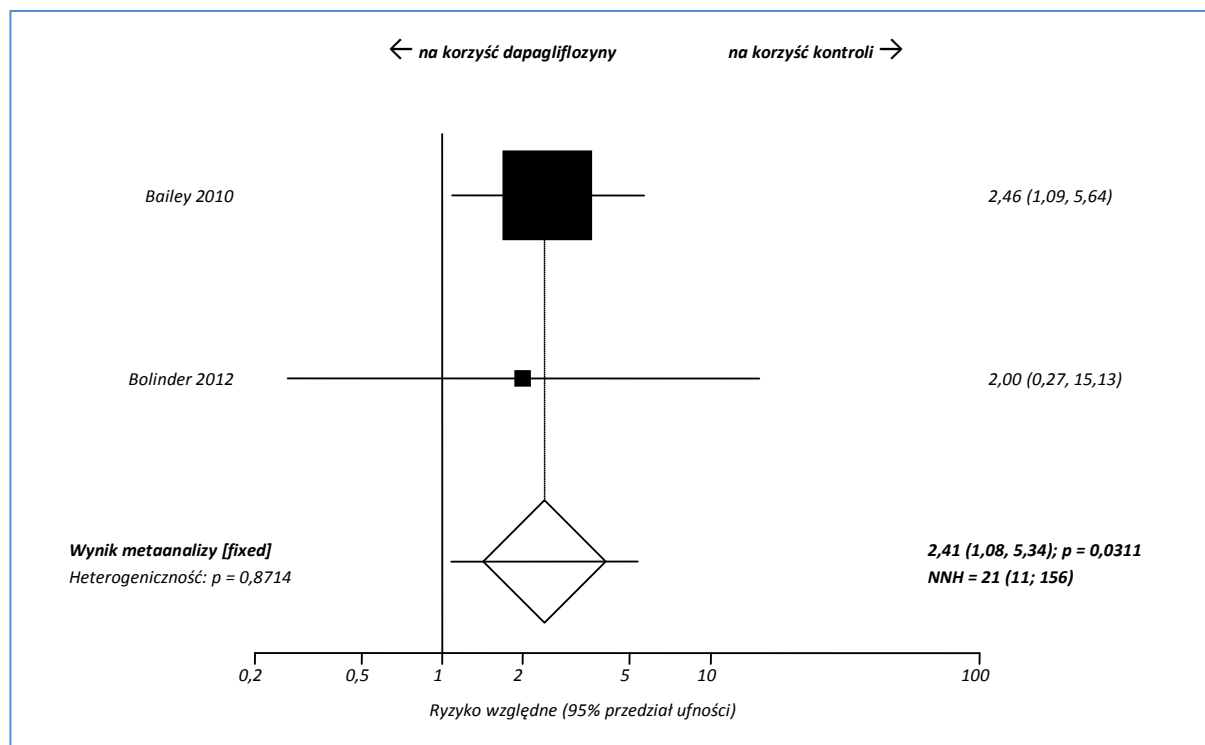
Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych w czasie 24 tygodni obserwacji; dapagliflozyna vs placebo.



Obliczenia nie wskazują na obecność istotnych różnic między dapagliflozyną a kontrolą w ryzyku występowania objawów sugerujących zakażenie dróg płciowych, $RR = 2,09$ (95% CI: 0,90; 4,89) i $p = 0,0878$. Ponieważ wyjściowe dane nie były heterogeniczne, w obliczeniach użyto modelu efektów stałych ($p = 0,3695$).

Informacje przedstawione w abstraktach konferencyjnych *Bailey 2011* i *Bolinder 2012a* pozwoliły dodatkowo na przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia omawianego działania niepożądanego w czasie 102 tygodni obserwacji. Wyniki obliczeń przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych w czasie 102 tygodni obserwacji; dapagliflozyna vs placebo.



Wyniki ze 102-tygodniowego okresu obserwacji dowodzą, że dapagliflozyna jako terapia dodana do metforminy prawie 2,5-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, RR = 2,41 (95% CI: 1,08; 5,34). Odmienne niż dla 24 tygodni leczenia jest to wynik statystycznie, p = 0,0311. Podczas przeprowadzania obliczeń korzystano z modelu efektów stałych, ponieważ wyjściowe dane nie były heterogeniczne (p = 0,8714). Wartość NNH = 21 (95% CI: 11; 156) wskazuje, że zastosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą zamiast samej metforminy u 21 chorych będzie prowadzić do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku omawianych działań niepożądanych.

W próbie *Bolinder 2012* przedstawiono także dane na temat liczby i odsetka chorych z poszczególnymi zdarzeniami sugerującymi zakażenie dróg płciowych. Informacje te zawiera poniższa tabela.

Tabela 84. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.

Badanie	Rodzaj zdarzenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Bolinder 2012	zapalenie żołądki prząca	91	1	1,1%	91	0	0,0%	3,00 (0,25; 36,31); NS
	zakażenie narządów płciowych	91	1	1,1%	91	0	0,0%	3,00 (0,25; 36,31); NS
	świąd sromu i pochwy	91	1	1,1%	91	0	0,0%	3,00 (0,25; 36,31); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Dla żadnego z poszczególnych objawów wskazujących na zakażenie dróg płciowych nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi grupami.

1.7.3.1.22.2 Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych

Dane liczbowe dotyczące częstości zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych odnaleziono w obu badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa dapagliflozyny (*Bailey 2010* i *Bolinder 2012*). Wszelkie informacje na ten temat zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 85. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Bailey 2010	24 tyg.	135	11	8%	137	11	8%	1,01 (0,46; 2,22); NS
	102 tyg. [^]	135	18*	13,3%	137	11*	8,0%	1,66 (0,83; 3,35); NS
Bolinder 2012	24 tyg.	91	6**	6,6%	91	2	2,2%	3,00 (0,71; 12,79); NS
	102 tyg. ^{^^}	91	6*	6,6%	91	7*	7,7%	0,86 (0,31; 2,35); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** zdarzenia raportowano częściej u kobiet niż mężczyzn, odpowiednio 11,9% vs 2,0%;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Bailey 2011*;

^{^^} dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;

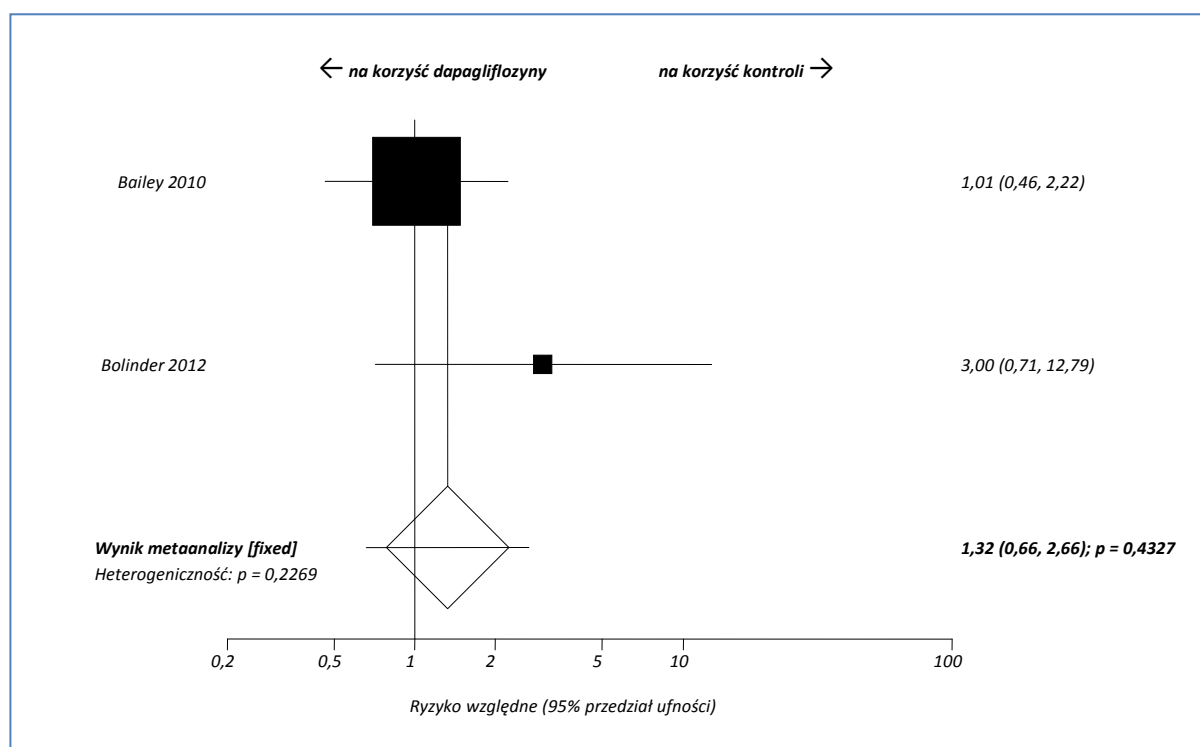
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Bailey 2010* odsetek chorych ze zdarzeniami wskazującymi na zakażenie dróg moczowych był taki sam w obu analizowanych grupach i wynosił 8%. Odmienne w próbie *Bolinder 2012* częstość ocenianej grupy działań niepożądanych była większa u chorych stosujących dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pacjentów leczonych tylko metforminą (6,6% vs 2,2%), ale różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. Warto zaznaczyć, że w dłuższym okresie obserwacji (102 tygodnie) badania *Bolinder 2012* nastąpił wzrost częstości omawianych działań niepo-

żądanych w grupie placebo, tak, że była ona nieznacznie większa niż w grupie dapagliflozyny (odpowiednio 7,7% vs 6,6%), ale różnica między grupami dalej była nieistotna statystycznie. Również w badaniu *Bailey 2010* w czasie 102 tygodni obserwacji odnotowano wzrost częstości omawianych działań niepożądanych, dotyczył on jednak grupy dapagliflozyny, ale podobnie jak w badaniu *Bolinder 2012*, różnice między grupami pozostały nieznamienne. Ponadto w doniesieniu *Bailey 2011* podano, że u jednego chorego omawiane działania niepożądane doprowadziły do zakończenia terapii, jednak przedstawione dane nie pozwalają stwierdzić do której z grup leczenia przynależał chory.

Dane na temat ogólnej liczby zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych umożliwiły przeprowadzenie statystycznej syntezy wyników dla 24-tygodniowego okresu obserwacji, której rezultat zaprezentowano na wykresie zamieszczonym poniżej.

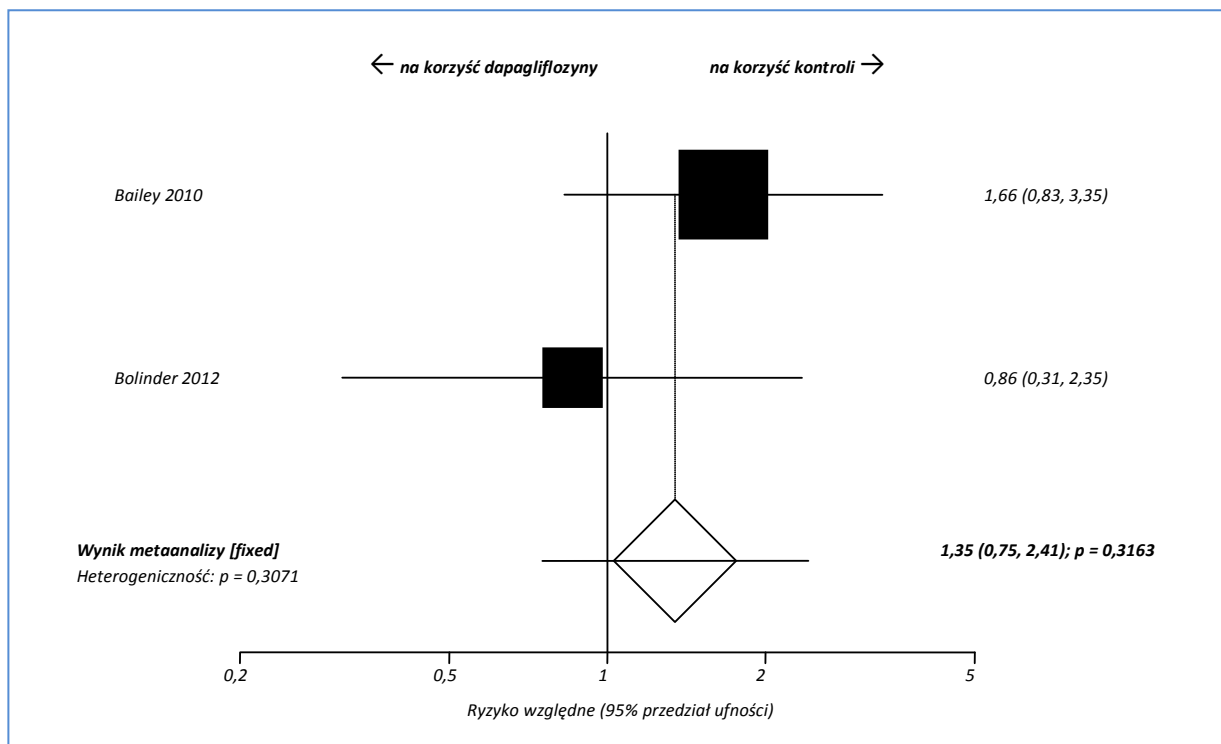
Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych w czasie 24 tygodni leczenia; dapagliflozyna vs placebo.



W oparciu o przeprowadzone obliczenia można stwierdzić, że nie ma istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych pomiędzy grupami w czasie 24 tygodni leczenia (dapagliflozyna vs grupa kontrolna). Obliczone ryzyko względne wyniosło 1,32 (95% CI: 0,66; 2,66), a wynik nie osiągnął progu znamienności statystycznej ($p = 0,4327$). Z uwagi na nieistotną heterogeniczność wyjściowych danych ($p = 0,2269$), w metaanalizie skorzystano z modelu efektów stałych.

Dane z doniesień konferencyjnych *Bailey 2011* i *Bolinder 2012a* umożliwiły ocenę ryzyka wystąpienia zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych w okresie 102 tygodni leczenia. Jej rezultat zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych w czasie 102 tygodni leczenia; dapagliflozyna vs placebo.



Podobnie, jak w krótszym okresie obserwacji, również dla 102-tygodniowego okresu leczenia nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku występowania zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych między grupą pacjentów leczonych dapagliflozyną i metforminą a samą metforminą, RR = 1,35 (95% CI: 0,75; 2,41), p = 0,3163. Do wykonania metaanalizy wykorzystano model efektów stałych z powodu nieistotnej heterogeniczności danych (p = 0,3071).

W badaniu *Bolinder 2012* przedstawiono także informacje na temat poszczególnych zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych – w poniższej tabeli zestawiono odnalezione dane.

Tabela 86. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.

Badanie	Rodzaj zdarzenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Bolinder 2012	zapalenie pęcherza	91	2	2,2%	91	0	0,0%	5,00 (0,46; 55,38); NS
	zakażenie dolnych dróg moczowych	91	2	2,2%	91	0	0,0%	5,00 (0,46; 55,38); NS
	kandyduria	91	1	1,1%	91	0	0,0%	3,00 (0,25; 36,31); NS
	trudności w oddawaniu moczu	91	1	1,1%	91	0	0,0%	3,00 (0,25; 36,31); NS
	obecność białych krwinek w moczu	91	0	0,0%	91	1	1,1%	0,33 (0,03; 4,01); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Wszystkie poszczególne zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych występowały u niewielkiego odsetka chorych (poniżej 3%). Większość odnotowanych działań niepożądanych stwierdzono w grupie dapagliflozyny, tylko u jednego pacjenta z grupy kontrolnej zaobserwowano obecność białych krwinek w moczu. W żadnym przypadku różnice między analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie.

1.7.3.1.22.3 Niedociśnienie tętnicze

Przypadki niedociśnienia tętniczego raportowano w obu analizowanych badaniach (*Bailey 2010* i *Bolinder 2012*). W poniższej tabeli zestawiono liczbę i odsetki osób, u których wystąpiło niedociśnienie.

Tabela 87. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło niedociśnienie tętnicze; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

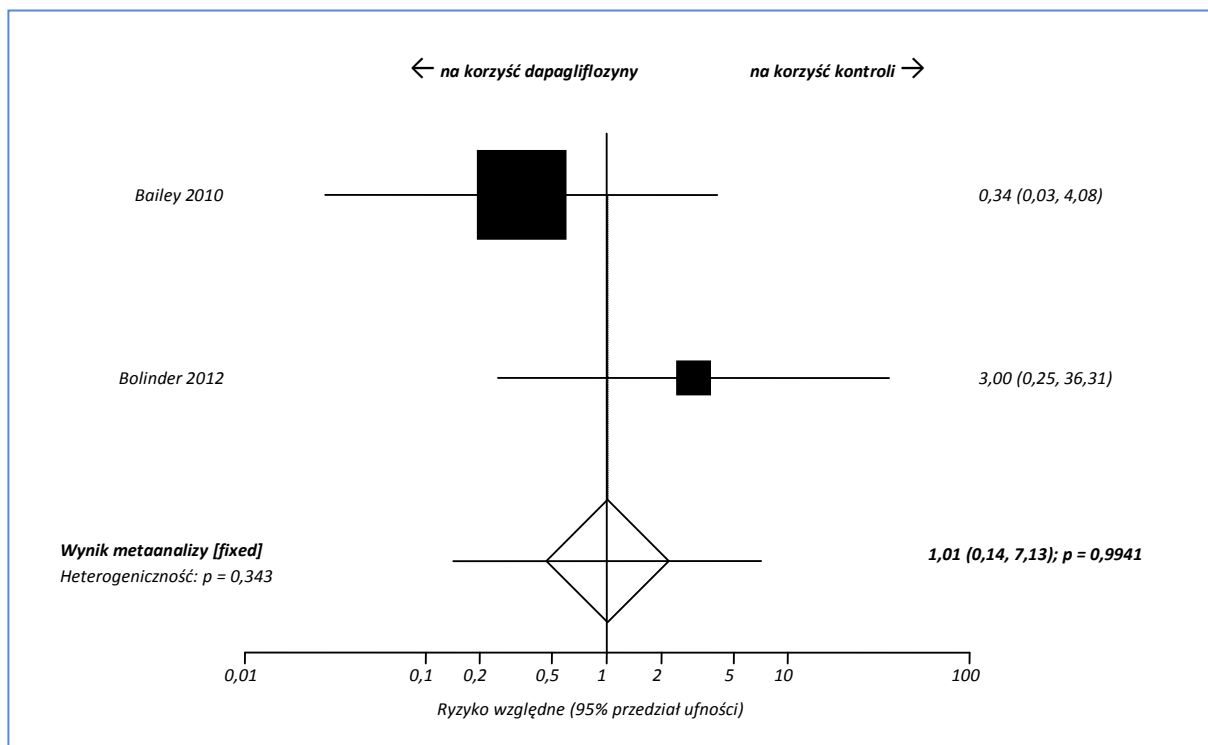
Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i> **	24 tyg.	135	0	0%	137	1	< 1%	0,34 (0,03; 4,08); NS
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	91	1***	1,1%	91	0	0,0%	3,00 (0,25; 36,31); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
** w badaniu *Bailey 2010* w tej grupie uwzględniono również omdlenie;
*** działanie ustąpiło po leczeniu amlodypiną;
NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych badaniach zaobserwowano po jednym przypadku niedociśnienia tętniczego – w badaniu *Bailey 2010* odnotowano go w grupie pacjentów leczonych wyłącznie metforminą, a w badaniu *Bolinder 2012* w grupie chorych przyjmujących dapagliflozynę razem z metforminą. Różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie w żadnej z analizowanych prób klinicznych.

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy przeprowadzonej na podstawie danych z tabeli powyżej.

Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niedociśnienia; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); dapagliflozyna vs placebo.



Metaanaliza nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupą, w której podawano dapagliflozynę dołączoną do metforminy, a grupą przyjmującą jedynie metforminę w ryzyku wystąpienia niedociśnienia, RR = 1,01 (95% CI: 0,14; 7,13), $p = 0,9941$. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, z powodu nieistotnej ($p = 0,343$) heterogeniczności danych.

1.7.3.1.23 Parametry laboratoryjne

W poniższej tabeli zestawiono informacje na temat zmian parametrów laboratoryjnych obserwowanych w badaniach *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*. Większość porównań przedstawia różnice w 24. tygodniu prób w odniesieniu do wartości wyjściowych – w przypadku stężenia glukozy w moczu podano również informacje na temat danych z 102. tygodnia obserwacji badania *Bolinder 2012*, a dane z publikacji *Ljunggren 2012* pokazują zmiany parametrów laboratoryjnych po 50 tygodniach leczenia tej próby. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 88. Zmiany parametrów laboratoryjnych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

Badanie	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			MD (95% CI)* dla poszczególnych badań	WMD (95% CI)* wynik meta-analizy; p; Q; model	
	N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)			
Hematokryt [%]									
Bailey 2010	119	42,8 (4,0)	1,7 (2,2*)	118	42,6 (3,9)	-1,1 (2,2*)	2,8 (2,24; 3,36)	2,87 (2,43; 3,31); p < 0,0001; Q = 0,6968; fixed	
Bolinder 2012	79	42,1 (3,1)	2,59 (2,7*)	82	42,1 (3,5)	-0,39 (1,8*)	2,98 (2,27; 3,69)		
Stężenie azotu mocznikowego we krwi [mmol/l]									
Bailey 2010	122	5,3 (1,4)	0,7 (1,1*)	120	5,3 (1,6)	0,2 (1,1*)	0,50 (0,22; 0,78)	0,42 (0,20; 0,63); p = 0,0002; Q = 0,3354; fixed	
Bolinder 2012	83	5,53 (1,31)	0,21 (1,0*)	84	5,64 (1,24)	-0,07 (1,3*)	0,28 (-0,07; 0,63); NS		
Stężenie kreatyniny w osoczu [μmol/l]									
Bailey 2010	122	77,5 (17,7)	-0,1 (7,7*)	120	77,3 (17,9)	-0,7 (7,7*)	0,6 (-1,34; 2,54); NS	0,31 (-1,08; 1,70); p = 0,6632; Q = 0,6734; fixed	
Bolinder 2012	83	72,6 (13,1)	-1,50 (6,2*)	84	76,1 (14,9)	-1,50 (7,0*)	0,0 (-2,01; 2,01); NS		
Stężenie kwasu moczowego w osoczu [μmol/l]									
Bailey 2010	132	323,0 (79,9)	-47,6 (4,3)	136	314,1 (79,0)	-4,2 (4,2)	-43,4 (-44,42; -42,38)	-51,01 (-68,86; - 33,17); p < 0,0001; Q = 0,018; random	
Bolinder 2012	83	346,8 (68,9)	-70,2 (53,8*)	84	338,4 (61,7)	-8,3 (46,7*)	-61,9 (-77,17; -46,63)		
Stosunek stężenia glukoza/kreatynina w moczu [g/g]									
Bailey 2010	118	0,9 (2,8)	31,2 (36,9*)	118	3,4 (11,6)	-0,7 (36,9*)	31,9 (22,48; 41,32)	30,90 (26,88; 34,93); p < 0,0001; Q = 0,8184; fixed	
Bolinder 2012	83	0,26 (0,85)	30,61 (20,7*)	83	0,22 (0,62)	-0,07 (0,7*)	30,68 (26,22; 35,14)		
Stężenie jonów Na⁺ [mmol/l]***									
Bailey 2010	bd.	bd.	-0,1 (0,2 [^])	bd.	bd.	-0,2 (0,2 [^])	nd.	nd.	
Stężenie jonów K⁺ [mmol/l]***									
Bailey 2010	bd.	bd.	-0,06 (0,04 [^])	bd.	bd.	-0,05 (0,05 [^])	nd.	nd.	
Stężenie jonów Ca²⁺ [mmol/l]									
Bolinder 2012	50 tyg. ^{^^^}	80	2,38 (0,1)	0,04 (0,09*)	83	2,38 (1,99)	0,01 (0,09*)	0,03 (0,002; 0,058); NS	nd.

Badanie	N	DAPA ₁₀ mg + MET		PBO + MET		MD (95% CI)* dla poszczególnych badań	WMD (95% CI)* wynik meta-analizy; p; Q; model		
		w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	w.p. (SD)			Średnia zmiana (SD)	
Stężenie jonów Mg²⁺ [mmol/l]									
<i>Bolinder 2012</i>	50 tyg. ^{^^^}	81	0,79 (0,08)	0,03 (0,09*)	83	0,80 (0,09)	-0,04 (0,09*)	0,07 (0,04; 0,10); NS	nd.
Stężenie cystatyny C [nmol/l]									
<i>Bailey 2010</i>		115	0,57 (0,13)	0,025 (0,1*)	119	0,57 (0,13)	0,002 (0,1*)	0,023 (-0,003; 0,049); NS	nd.
Aktywność ALT [U/l]									
<i>Bailey 2010</i>		122	32,8 (18,3)	-6,0 (11,0*)	120	33,0 (14,8)	-3,7 (13,1*)	-2,3 (-5,35; 0,75); NS	nd.
Stężenie bilirubiny całkowitej [μmol/l]									
<i>Bailey 2010</i>		120	7,9 (3,8)	1,0 (3,3*)	120	8,0 (3,8)	0,3 (3,3*)	0,7 (-0,14; 1,54); NS	nd.
Stężenie cholesterolu całkowitego [mmol/l]									
<i>Bailey 2010</i>		121	4,8 (1,0 [^])	4,2 (14,3*) [#]	123	4,7 (1,2 [^])	2,7 (14,4*) [#]	1,5 (-2,10; 5,10); NS	nd.
Stężenie cholesterolu LDL [mmol/l]									
<i>Bailey 2010</i>		120	2,7 (0,9 [^])	9,5 (26,3*) [#]	121	2,6 (0,9 [^])	3,5 (25,3*) [#]	6,0 (-0,52; 12,52); NS	nd.
Stężenie cholesterolu HDL [mmol/l]									
<i>Bailey 2010</i>		121	1,1 (0,3 [^])	4,4 (16,5*) [#]	123	1,1 (0,2 [^])	0,4 (15,5*) [#]	4,0 (-0,02; 8,02); NS	nd.
Stężenie trójglicerydów [mmol/l]									
<i>Bailey 2010</i>		121	2,2 (1,6 [^])	-6,2 (36,3*) [#]	123	2,0 (1,2 [^])	2,1 (39,9*) [#]	-8,3 (-17,88; 1,28); NS	nd.
Liczba retikulocytów** [$\times 10^9/l$]									
<i>Bolinder 2012</i>		80	68,7 (20,5)	-4,6 (16,1*)	82	71,4 (21,9)	-5,7 (17,2*)	1,1 (-4,03; 6,23); NS	nd.
Klirens kreatyniny [ml/min.]									
<i>Bolinder 2012</i>		83	117,9 (28,1)	-2,2 (10,9*)	84	111,5 (26,9)	0,3 (11,0*)	-2,5 (-5,82; 0,82); NS	nd.
Zmiany współczynnika GFR [ml/min./1,73 m³]									
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	83	86,0 (14,2)	2,1 (10,0*)	84	82,6 (16,1)	1,9 (10,1*)	0,2 (-2,85; 3,25); NS	nd.
	50 tyg. ^{^^^}	80	86,0 (14,2)	0,4 (8,94*)	83	82,6 (16,1)	1,2 (10,93*)	-0,8 (-3,87; 2,27); NS	nd.

Badanie	DAPA ₁₀ mg + MET			PBO + MET			MD (95% CI)* dla poszczególnych badań	WMD (95% CI)* wynik meta-analizy; p; Q; model	
	N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)			
Stężenie glukozy w moczu [mg/dl]									
	24 tyg.	83	31,0 (120,7)	2257 (1357,5*)	83	22,6 (64,2)	-8,1 (72,0*)	2265,1 (1972,65; 2557,55)	nd.
<i>Bolinder 2012</i>	50 tyg. ^{^^^}	81	30,96 (120,6) ^{&}	2172,06 (1462,86*) ^{&}	83	22,5 (64,08) ^{&}	-0,72 (101,7*) ^{&}	2172,72 (1857,25; 2488,19)	nd.
	102 tyg. ^{^^}	89	30,96 (120,6) ^{&}	2070 (1646,13*) ^{&}	91	22,5 (64,08) ^{&}	-1,98 (56,94*) ^{&}	2071,98 (1733,58; 2410,38)	nd.
Stężenie albuminy w moczu [mg/dl]									
<i>Bolinder 2012</i>		83	27,7 (58,9)	1,3 (31,0*)	84	37,8 (134,7)	-6,7 (96,2*)	8,0 (-13,73; 29,73); NS	nd.
Stosunek stężenia albumina/kreatynina w moczu [mg/g]									
<i>Bolinder 2012</i>		83	38,8 (120,7)	-6,3 (62,9*)	84	49,8 (229,9)	-5,4 (122,8*)	-0,9 (-30,55; 28,75); NS	nd.
Stężenie jonów fosforu nieorganicznego [mmol/l]									
<i>Bolinder 2012</i>	50 tyg. ^{^^^}	80	1,11 (0,18)	0,06 (0,09*)	83	1,12 (0,18)	0,01 (0,18*)	0,05 (0,006; 0,094); NS	nd.
Aktywność fosfatazy alkalicznej [U/l]									
<i>Bolinder 2012</i>	50 tyg. ^{^^^}	80	67,6 (21,1)	-0,4 (10,73*)	83	68,9 (18,8)	-4,4 (7,47*)	4 (1,17; 6,83); NS	nd.
Stężenie 25-hydroksywitamy D [nmol/l]									
<i>Bolinder 2012</i>	50 tyg. ^{^^^}	80	54,2 (14,1)	0,7 (14,31*)	81	56,4 (16,6)	-1,2 (14,4*)	1,9 (-2,53; 6,33); NS	nd.
Stężenie parathormonu [ng/l]									
<i>Bolinder 2012</i>	50 tyg. ^{^^^}	78	36,1 (19,8)	0,9 (13,25*)	81	30,3 (14,7)	0,7 (11,7*)	0,2 (-3,68; 4,08); NS	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu w 4. i 8. tygodniu odnotowano różnice między dapagliflozyną i placebo w wielkości zmian liczby retikulocytów: odpowiednio 8,0 vs -2,7 i 3,2 vs -4,23;

*** nieprawidłowości w stężeniu sodu i potasu w osoczu były rzadkie i przejściowe;

^ SE;

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;

^^^ dane z publikacji *Ljunggren 2012*;

& obliczono na podstawie dostępnych danych; przyjęto, że 18 mg/dl = 1 mmol/l;

zmiana procentowa;

nd. nie dotyczy;

w.p. średnia wartość początkowa.

Na podstawie metaanaliz wyjściowych danych z badań stwierdzić można, że istotne statystycznie różnice zmian parametrów laboratoryjnych podczas leczenia dapagliflozyną w odniesieniu do grupy kontrolnej w 24-tygodniowym okresie obserwacji obejmowały: zwiększenie hematokrytu (WMD = 2,87 [95% CI: 2,43; 3,31]), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (WMD = 0,42 [95% CI: 0,20; 0,63]), zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu (WMD = -51,01 [95% CI: -68,86; -33,17]) oraz zwiększenie stosunku glukoza/kreatynina w moczu (WMD = 30,90 [95% CI: 26,88; 34,93]). Obliczenia na podstawie danych z pojedynczych badań wykazały dodatkowo, że zastosowanie dapagliflozyny dodanej do metforminy w porównaniu do monoterapii metforminą powoduje istotne zwiększenie stężenia glukozy w moczu w 24., 50. i 102. tygodniu próby – odpowiednio MD = 2265,1 (95% CI: 1972,65; 2557,55), MD = 2172,72 (95% CI: 1857,25; 2488,19) oraz MD = 2071,98 (95% CI: 1733,59; 2410,37).

W przypadku pozostałych zmian wartości parametrów laboratoryjnych nie zaobserwowano istotnych różnic między analizowanymi grupami.

W badaniu *Bailey 2010* podano także, że żadne z obserwowanych nieprawidłowości funkcji nerek nie doprowadziły do przerwania leczenia.

Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Ljunggren 2012a* do badania *Bolinder 2012* podano, że dla 102-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano klinicznie istotnych zmian w stężeniu jonów wapnia w surowicy, stężenie parathormonu lub 25-hydroksywitaminy D, zaobserwowano natomiast zwiększenie stężenia jonów fosforu nieorganicznego.

1.7.3.1.24 Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej

Informacje na temat zmian ciśnienia tętniczego krwi u chorych na cukrzycę typu 2 przedstawiono w badaniach *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*. Tabela poniżej zawiera dane dotyczące tego punktu końcowego.

Tabela 89. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej w 24. tygodniu próby; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			MD (95% CI)*
		N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Skurczowe [mmHg]								
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	122	126,0 (15,9)	-5,1 (14,4*)	119	127,7 (14,6)	-0,2 (13,1*)	-4,9 (-8,38; -1,42); IS

Badanie	Okres leczenia	DAPA ₁₀ mg + MET			PBO + MET			MD (95% CI)*
		N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	88	135,9 (bd.)	-2,7 (bd.)	91	133,3 (bd.)	0,1 (bd.)	-2,8 (-5,9; 0,2); p = 0,0637
Rozkurczowe [mmHg]								
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	122	79,0 (10,2)	-1,8 (8,8*)	119	80,9 (9,0)	-0,1 (7,6*)	-1,7 (-3,78; 0,38); NS
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	88	80,6 (bd.)	-0,7 (bd.)	91	80,4 (bd.)	0,3 (bd.)	-1,0 (-2,9; 1,0); p = 0,3458

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

w.p. średnia wartość początkowa;

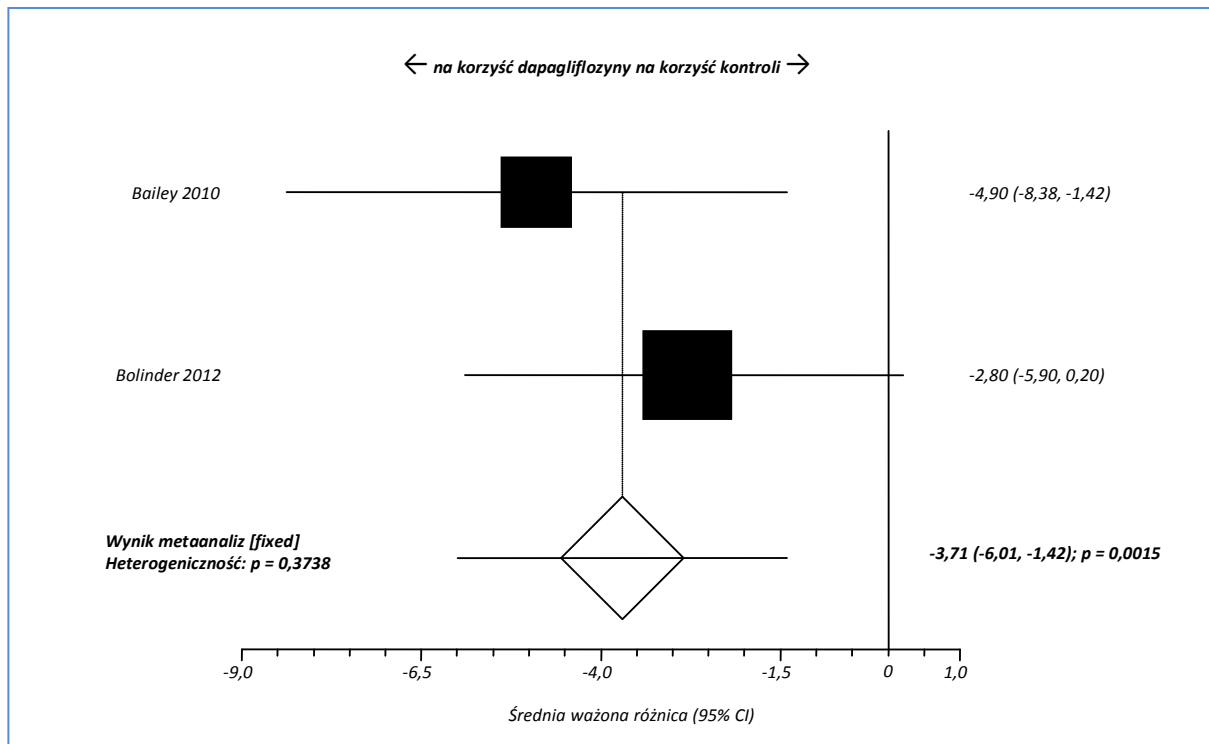
NS nieistotne statystycznie;

IS istotne statystycznie.

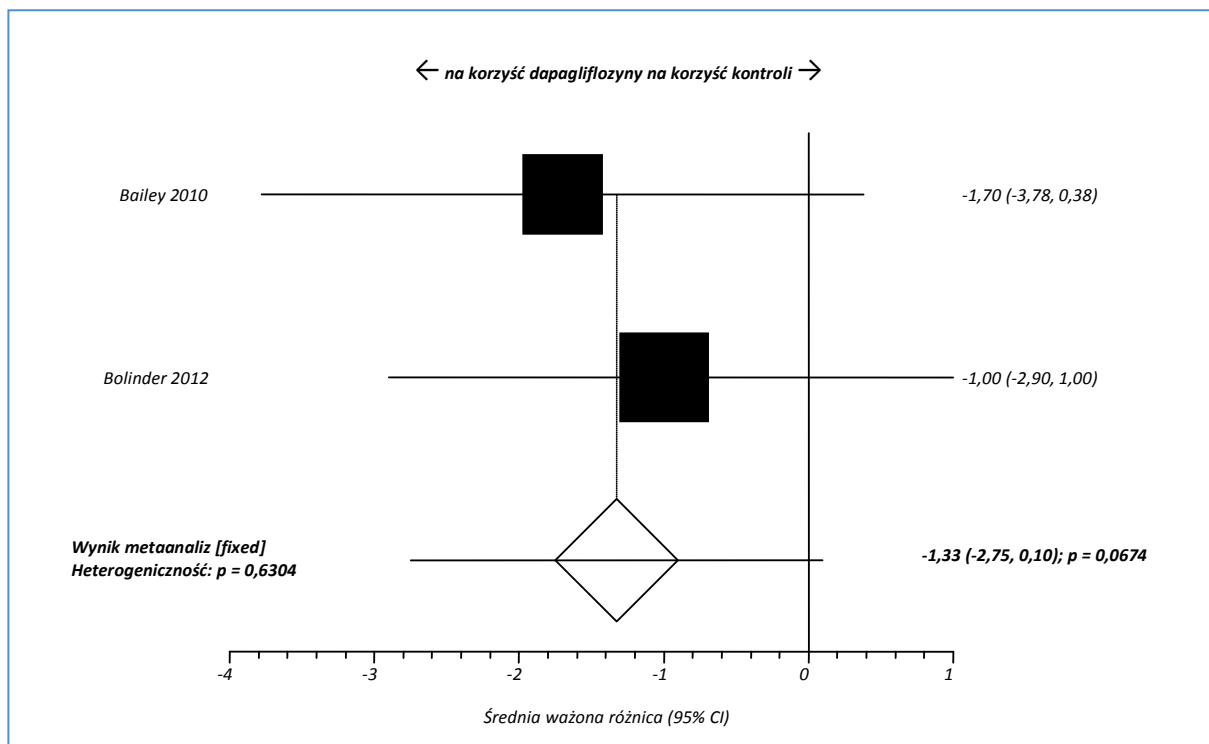
W oparciu o dane z badania *Bailey 2010* można stwierdzić, że stosowanie dapagliflozyny istotnie wpływa na obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej w odniesieniu do grupy kontrolnej, MD = -4,9 mmHg (95% CI: -8,38; -1,42). W przypadku oceny rozkurczowego ciśnienia krwi różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei w badaniu *Bolinder 2012* ani w przypadku skurczowego, ani w przypadku rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowane różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej (odpowiednio p = 0,0637 i p = 0,3458).

Korzystając z danych otrzymanych z badań, za pomocą metody odwrotnych wariacji przeprowadzono metaanalizę średnich zmian wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi dla dapagliflozyny względem placebo. Rezultat porównań przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 23. Metaanaliza różnicy średnich zmian skurczowego ciśnienia tętniczego po 24. tygodniach obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą).



Wykres 24. Metaanaliza różnicy średnich zmian rozkurczowego ciśnienia tętniczego po 24. tygodniach obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą).



W wyniku przeprowadzonych metaanaliz tylko dla skurczowego ciśnienia krwi wykazano istotny ($p = 0,0015$) wpływ dapagliflozyny dodanej do metforminy na redukcję wartości tego parametru

w porównaniu do monoterapii metforminą – w grupie dapagliflozyny redukcja analizowanego parametru było o około 4 mmHg większa niż w grupie kontrolnej, WMD = -3,71 mmHg (95% CI: -6,01; -1,42). Nie stwierdzono natomiast znamienych różnic w ocenie zmian rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi pomiędzy analizowanymi grupami – WMD = -1,33 mmHg (95% CI: -2,75; 0,10), $p = 0,0674$. W obu przypadkach obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów stałych z uwagi na nieistotną heterogeniczność wyjściowych danych (odpowiednio: $p = 0,3738$ i $p = 0,6304$).

Autorzy badania *Bailey 2010* podali także, że w grupie dapagliflozyny nie odnotowano znamienego zwiększenia odsetka chorych z hipotonią ortostatyczną.

Dodatkowo w badaniu *Bailey 2010* przedstawiono informacje na temat odsetka chorych z historią nadciśnienia w wywiadzie i brakiem prawidłowego ciśnienia krwi na początku badania, którzy uzyskali prawidłową wartość po 24 tygodniach próby (< 130/80 mmHg). Szczegółowe dane zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 90. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali prawidłową wartość ciśnienia krwi w 24. tygodniu badania; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Bailey 2010</i>	24 tyg.	48	18	37,5%	57	5	8,8%	4,28 (1,80; 10,50); NNT = 4 (3; 8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *Bailey 2010*, u chorych, którzy mieli nieprawidłowe wartości ciśnienia krwi, w 24. tygodniu leczenia istotnie więcej pacjentów leczonych dapagliflozyną wraz z metforminą uzyskało prawidłowe wartości tego parametru, niż w grupie chorych leczonych samą metforminą (37,5% vs 8,8%). Oszacowana korzyść względna wskazuje na ponad 4-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi podczas leczenia dapagliflozyną niż w grupie kontrolnej, RB = 4,28 (95% CI: 1,80; 10,50). Wartość NNT = 4 (95% CI: 3; 8) oznacza, że podając 4 chorym dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą zamiast monoterapii metforminą możemy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku normalizacji ciśnienia tętniczego krwi.

1.7.3.1.25 Zmiany tętna

Tętno było parametrem życiowym ocenianym jedynie w próbie *Bolinder 2012*. Dane dotyczące tego punktu końcowego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 91. Zmiana tętna w 24. tygodniu próby; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.

Badanie	Okres leczenia	DAPA _{10 mg} + MET			PBO + MET			MD (95% CI)*
		n	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	n	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<i>Bolinder 2012</i>	24 tyg.	82	70,9 (10,0)	0,2 (7,2*)	85	71,9 (7,8)	0,1 (8,3*)	-0,1 (-2,26; 2,46); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
w.p. średnia wartość początkowa;
NS nieistotne statystycznie.

Na podstawie danych z badania *Bolinder 2012* można wnioskować, że w 24. tygodniu obserwacji różnica w częstotliwości tętna w grupie chorych leczonych dapagliflozyną a pacjentami przyjmującymi placebo nie osiągnęła progu znamienności statystycznej.

1.7.3.2 Dapagliflozyna versus pochodne sulfonilomocznika

Ocenę bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do terapii glipizydem, również podawanym z metforminą przedstawiono w próbie *Nauck 2011*. Ponadto do analizy włączono 3 doniesienia konferencyjne *Del Prato 2010*, *Langkilde 2012* i *Nauck 2011a*, które prezentują informacje o bezpieczeństwie w 2-letnim okresie obserwacji tego badania.

Analizę przeprowadzono w populacji chorych na cukrzycę typu 2, z nieodpowiednią kontrolą glikemii podczas wcześniejszej monoterapii metforminą lub metforminą i jednym innym OAD (w dawce wynoszącej maksymalnie połowę największej tolerowanej) przez 8 tygodni przed włączeniem do badania.

Ocena bezpieczeństwa wykonana została w grupie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Uwzględniono w niej analizę częstości występowania działań niepożądanych, działań niepożądanych sugerujących zakażenie dróg płciowych oraz dróg moczowych (z ang. *reports suggestive of genital infection and of urinary tract infection*) i przyczyn przedwczesnego zakończenia leczenia, a także ocenę parametrów życiowych i laboratoryjnych oraz wyniki badań fizykalnych.

W publikacji dotyczącej badania *Nauck 2011* zaprezentowano dane na temat poszczególnych działań niepożądanych, które występowały z częstością większą lub równą 3% w którejkolwiek z grup. Bezpieczeństwo i tolerancję leku oceniano na podstawie *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA 12.1).

1.7.3.2.1 Jakiekolwiek działania niepożądane

Dane na temat odsetka chorych z co najmniej jednym działaniem niepożądanym z badania *Nauck 2011* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 92. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiekolwiek działania niepożądane; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	406	318	78,3%	408	318	77,9%	1,00 (0,93; 1,08); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych grupach z badania *Nauck 2011* częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych była podobna i wynosiła około 78%. Obliczenia przeprowadzone na podstawie wyjściowych danych wskazują na brak znamienych różnic w ryzyku występowania jakichkolwiek działań niepożądanych, RR = 1,00 (95% CI: 0,93; 1,08).

W obu włączonych doniesieniach konferencyjnych (*Del Prato 2010* i *Nauck 2011a*) podano, że w ciągu 2 lat obserwacji odsetek chorych z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi był podobny w obu analizowanych grupach. Większość obserwowanych działań niepożądanych wystąpiła w czasie pierwszego roku obserwacji i miała charakter łagodny do umiarkowanego oraz ustępowała po zastosowaniu leczenia standardowego.

1.7.3.2.2 Jakiekolwiek działania niepożądane związane z leczeniem

W badaniu *Nauck 2011* u chorych stwierdzono także działania niepożądane związane z prowadzonym leczeniem. Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane uznane za związane z podawanym leczeniem (z ang. *related to study treatment*).

Tabela 93. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiekolwiek działania niepożądane związane z leczeniem; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	406	110	27,1%	408	110	27,0%	1,00 (0,80; 1,26); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno, w grupie chorych leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą, jak i grupie pacjentów przyjmujących glipizyd i metforminę jakiegokolwiek działania niepożądane związane z prowadzonym leczeniem stwierdzono u około 27% chorych. Obliczone ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem wyniosło 1,00 (95% CI: 0,80; 1,26) i nie było istotne statystycznie.

1.7.3.2.3 Poważne działania niepożądane

Informacje na temat częstości występowania poważnych działań niepożądanych (SAEs, z ang. *serious adverse events*), które zaobserwowano w badaniu *Nauck 2011* przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 94. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	406	35	8,6%	408	46	11,3%	0,76 (0,50; 1,16); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Nauck 2011* poważne działania niepożądane występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach – dla dapagliflozyny wynosiła ona 8,6%, a dla glipizydu 11,3%. Obserwowane niewielkie różnice nie osiągnęły poziomu znamienności statystycznej, RR = 0,76 (95% CI: 0,50, 1,16).

1.7.3.2.4 Poważne działania niepożądane związane z leczeniem

W badaniu *Nauck 2011* zaobserwowano przypadki poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem (z ang. *related to study treatment*). Dane na temat częstości takich zdarzeń zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 95. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane związane z prowadzonym leczeniem; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	406	6**	1,5%	408	4**	1,0%	1,51 (0,46; 4,94); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w grupie dapagliflozyny obejmowały one złożoną arytmie komorową, obniżenie wartości klirensu kreatyniny, ból w nadbrzuchu, rak gruczołu krokowego, zatorowość płucną i nasilenie choroby wieńcowej, zaś w grupie glipizydu 3 przypadki hipoglikemii i odmiedniczkowe zapalenie nerek;

NS nieistotne statystycznie.

Dane z badania *Nauck 2011* dowodzą braku znamienych różnic między dapagliflozyną a glipizydem w ryzyku występowania poważnych działań niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem, RR = 1,51 (95% CI: 0,46; 4,94).

1.7.3.2.5 Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W poniższej tabeli zestawiono dane na temat częstości zakończeń leczenia z powodu działań niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*) z badania *Nauck 2011*.

Tabela 96. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	406	37**	9,1%	408	24**	5,9%	1,55 (0,95; 2,53); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu podano, że najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przedwczesnego zakończenia leczenia był obniżony klirens kreatyniny – w grupie dapagliflozyny częstość tego działania wynosiła 3,2%, a w grupie glipizydu 1,5%;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Nauck 2011* przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych zaobserwowano u większego odsetka chorych w grupie dapagliflozyny podawanej z metforminą w porównaniu do skojarzenia glipizydu i metforminy, odpowiednio 9,1% vs 5,9%. Różnice te nie były jednak znamienne statystycznie, RR = 1,55 (95% CI: 0,95; 2,53).

1.7.3.2.6 Zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych

W analizowanym badaniu podano informacje na temat liczby i odsetka chorych kończących leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych (SAEs, z ang. *serious adverse events*). Wszelkie uzyskane dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 97. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	406	9	2,2%	408	8	2,0%	1,13 (0,45; 2,81); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Przeprowadzone obliczenia wskazują na brak istotnych różnic w ocenie częstości zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych pomiędzy chorymi leczonymi dapagliflozyną, a glipizydem (oba w skojarzeniu z metforminą) – RR = 1,13 (95% CI: 0,45; 2,81).

1.7.3.2.7 Poszczególne działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych w badaniu *Nauck 2011*. W publikacji przedstawiono informacje o działaniach niepożądanych, które występowały z częstością większą lub równą 3% w którejkolwiek z grup.

Tabela 98. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły najczęstsze działania niepożądane; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Okres leczenia	AEs ¹	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
52 tyg.	Zapalenie śluzówki nosa i gardła	406	43	10,6%	408	61	15,0%	0,71 (0,49; 1,02); NS
	Nadciśnienie	406	30	7,4%	408	35	8,6%	0,86 (0,54; 1,37); NS
	Grypa	406	30	7,4%	408	30	7,4%	1,00 (0,62; 1,63); NS
	Zakażenie dróg moczowych	406	30	7,4%	408	17	4,2%	1,77 (1,003; 3,143); NNH = 32 (16; 6114)
	Zakażenia górnych dróg oddechowych	406	24	5,9%	408	31	7,6%	0,78 (0,47; 1,29); NS
	Ból głowy	406	21	5,2%	408	17	4,2%	1,24 (0,67; 2,30); NS
	Ból pleców	406	19	4,7%	408	20	4,9%	0,95 (0,52; 1,75); NS
	Zapalenie oskrzeli	406	19	4,7%	408	14	3,4%	1,36 (0,70; 2,65); NS
	Biegunka	406	19	4,7%	408	26	6,4%	0,73 (0,42; 1,29); NS
	Obniżenie klirensu kreatyniny	406	17	4,2%	408	7	1,7%	2,44 (1,05; 5,68); NNH = 41 (20; 636)
	Kaszel	406	15	3,7%	408	20	4,9%	0,75 (0,40; 1,43); NS
	Zawroty głowy	406	15	3,7%	408	37	9,1%	0,41 (0,23; 0,72); NNT = 19 (12; 49)
	Nieżyt żołądka i jelit	406	14	3,4%	408	14	3,4%	1,00 (0,49; 2,05); NS
	Nudności	406	14	3,4%	408	15	3,7%	0,94 (0,47; 1,89); NS
	Kandydoza sromu i pochwy	406	14	3,4%	408	2	0,5%	7,03 (1,80; 27,63); NNH = 34 (19; 83)
	Ból stawów	406	11	2,7%	408	21	5,1%	0,53 (0,26; 1,06); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ występujące u $\geq 3\%$ chorych w którejkolwiek z grup (również tych nie opisywanych w raporcie);

NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia większości AEs odnotowanych w badaniu *Nauck 2011* nie różniło się znamienne statystycznie w grupie dapagliflozyny w porównaniu z glipizydem. Jedynie w przypadku zakażenia dróg moczowych, obniżenia klirensu kreatyniny oraz kandydozy sromu i pochwy ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych było istotnie, od 2% do 7% wyższe u chorych stosujących dapagliflozynę

jako terapię dodaną do metforminy w porównaniu z glipizydem, również w skojarzeniu z metforminą, odpowiednio RR = 1,77 (95% CI: 1,003; 3,143), RR = 2,44 (95% CI: 1,05; 5,68) i RR = 7,03 (95% CI: 1,80; 27,63). Na podstawie wartości wskaźnika NNH równego 32 (95% CI: 16; 6114), 41 (95% CI: 20; 636) i 34 (95% CI: 19; 83) można stwierdzić, że zastosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą odpowiednio u 32, 41 i 34 chorych zamiast glipizydu wraz z metforminą przez 52 tygodnie skutkować będzie jednym dodatkowym przypadkiem odpowiednio zakażenia dróg moczowych, obniżenia klirensu kreatyniny lub kandydozy sromu i pochwy. Z kolei w przypadku zawrotów głowy ryzyko było istotnie, o około 60% niższe w grupie dapagliflozyny w porównaniu do glipizydu, RR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,72). Podanie 19 pacjentom dapagliflozyny i metforminy zamiast glipizydu i metforminy przez 52 tygodnie prowadzić będzie do uniknięcia jednego dodatkowego przypadku zawrotów głowy, NNT = 19 (95% Ci: 12; 49).

1.7.3.2.8 Zgony

Dane na temat częstości zgonów w badaniu *Nauck 2011* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 99. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zgon; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	406	0	0,0%	408	3**	0,7%	0,14 (0,01; 1,53); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** obejmowały: zawał krezki, zgon nagły i ostry zawał mięśnia sercowego;

NS nieistotne statystycznie.

W próbie *Nauck 2011* nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zgonów między grupą chorych stosujących dapagliflozynę a chorymi leczonymi glipizydem, RR = 0,14 (95% CI: 0,01; 1,53).

1.7.3.2.9 Działania niepożądane o szczególnym znaczeniu

W analizowanej próbie przedstawiono także informacje o częstości występowania działań niepożądanych o szczególnym zdarzeniu (z ang. *adverse events of special interest*). W publikacji do badania *Nauck 2011* odnaleziono informacje na temat przypadków hipoglikemii (ten punkt końcowy został opisany w niniejszej analizie w ocenie skuteczności), zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych lub dróg moczowych, niedociśnienia, odwodnienia, hipowolemii oraz upośledzenia czynności lub niewydolności nerek (z ang. *renal impairment/failure*).

1.7.3.2.9.1 Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych

Dane na temat powyższego punktu końcowego, uzyskane z badania *Nauck 2011* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 100. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	406	50	12,3%	408	11	2,7%	4,57 (2,45; 8,58); NNH = 11 (8; 17)
	104 tyg.**	315	47* [^]	14,8% ^{^^}	309	9* ^{^^^}	2,9% ^{^^^}	5,12 (2,60; 10,17); NNH = 9 (7, 13)

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesienia konferencyjnego *Del Prato 2010* i *Nauck 2011a*;

[^] 3 chorych zakończyło leczenie z powodu zakażenia dróg płciowych podczas pierwszego roku leczenia; podczas drugiego roku terapii nie odnotowano przypadków zakończenia leczenia spowodowanych tym działaniem niepożądanym;

^{^^} zdarzenia te stwierdzono u 8% mężczyzn i 23,3% kobiet;

^{^^^} zdarzenia te stwierdzono u 0,4% mężczyzn i 5,9% kobiet.

Częstość występowania zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych była wyższa w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy glipizydu. Przeprowadzone obliczenia wskazują, że ryzyko wystąpienia opisywanych zdarzeń jest istotnie, około 4,5 razy większe w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy glipizydu, RR = 4,57 (95% CI: 2,45; 8,58). Otrzymana wartość NNH = 11 (95% CI: 8; 17) wskazuje, że leczenie 11 chorych dapagliflozyną zamiast glipizydem (oba w skojarzeniu z metforminą) przez 52 tygodnie może skutkować jednym dodatkowym przypadkiem zdarzenia wskazującego na zakażenie dróg płciowych. Podobnie w dłuższym okresie obserwacji (104 tygodnie) u chorych leczonych dapagliflozyną ryzyko wystąpienia omawianych zdarzeń było znamienne, około 5-krotnie większe niż w grupie kontrolnej, RR = 5,12 (95% CI: 2,60; 10,17). Wartość NNH wynosząca 9 (95% CI: 7; 13) oznacza, że stosując dapagliflozynę jako terapię dodaną do metforminy w okresie 104 tygodni zamiast skojarzenia glipizydu i metforminy, należy się spodziewać jednego dodatkowego przypadku omawianych działań niepożądanych.

Ponadto w próbie *Nauck 2011* przedstawiono także dane na temat liczby i odsetka chorych poszczególnych płci z daną liczbą zdarzeń sugerujących zakażenie dróg płciowych, leczonych z tego powodu oraz takich, u których uzyskano hodowle bakteryjne bądź potwierdzono obecność bakterii chorobotwórczej w hodowli. Informacje te zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 101. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Rodzaj zdarzenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Mężczyźni							
łącznie	226	12	5,3%	223	1	0,4%	11,84 (2,00; 70,72); NNH = 21 (12; 48)
1 zdarzenie	226	7	3,1%	223	1	0,4%	6,91 (1,12; 42,87); NNH = 38 (18; 381)
2 lub 3 zdarzenia	226	4	1,8%	223	0	0,0%	8,88 (0,86; 92,54); NS
> 3 zdarzenia	226	1	0,4%	223	0	0,0%	2,96 (0,24; 35,93); NS
chorzy wymagający leczenia	226	12	5,3%	223	1	0,4%	11,84 (2,00; 70,72); NNH = 21 (12; 48)
chorzy, od których uzyskano hodowlę bakteryjną	226	1	0,4%	223	0	0,0%	2,96 (0,24; 35,93); NS
chorzy, u których hodowla bakteryjna potwierdziła obecność bakterii chorobotwórczej	226	0	0,0%	223	0	0,0%	NS
Kobiety							
łącznie	180	38	21,1%	185	10	5,4%	3,91 (2,05; 7,55); NNH = 7 (5; 12)
1 zdarzenie	180	19	10,5%	185	8	4,3%	2,44 (1,12; 5,34); NNH = 17 (9; 111)
2 lub 3 zdarzenia	180	17	9,4%	185	2	1,1%	8,74 (2,30; 33,71); NNH = 12 (8; 24)
> 3 zdarzenia	180	2	1,1%	185	0	0,0%	5,14 (0,47; 57,05); NS
chorzy wymagający leczenia	180	37	20,6%	185	8	4,3%	4,75 (2,33; 9,82); NNH = 7 (5; 11)
chorzy, od których uzyskano hodowlę bakteryjną	180	5	2,8%	185	0	0,0%	11,30 (1,11; 115,97); NNH = 37 (15; 79)
chorzy, u których hodowla bakteryjna potwierdziła obecność bakterii chorobotwórczej	180	4	2,2%	185	0	0,0%	9,25 (0,90; 96,33); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotnie statystycznie.

Dane z badania *Nauck 2011* dowodzą, że zarówno w populacji mężczyzn, jak i populacji kobiet uwzględnionych w próbie, ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia wskazującego na zakażenie dróg płciowych jest istotnie, odpowiednio prawie 12- i 4-krotnie większe w grupie dapagliflozyny w odniesieniu do grupy glipizydu – otrzymane ryzyko względne wyniosło 11,84 (95% CI: 2,00; 70,72) w podgrupie mężczyzn i 3,91 (95% CI: 2,05; 7,55) w podgrupie kobiet. Wartość NNH wskazuje, że zastosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą zamiast glipizydu i metforminy u 21 męż-

czyn i 7 kobiet może skutkować jednym dodatkowym przypadkiem ocenianej grupy zdarzeń, odpowiednio NNH = 21 (95% CI: 12; 48) i NNH = 7 (95% CI: 5; 12). U chorych obu płci obserwowano także istotną różnicę w częstości wystąpienia tylko jednego zdarzenia wskazującego na zakażenie dróg płciowych – w podgrupie mężczyzn ryzyko względne wynosiło 6,91 (95% CI: 1,12; 42,87), a w podgrupie kobiet 2,44 (95% CI: 1,12; 5,34). Ponadto w podgrupie kobiet leczenie dapagliflozyną wiązało się również z większym ryzykiem wystąpienia 2 lub 3 przypadków ocenianej grupy zdarzeń – RR = 8,74 (95% CI: 2,30; 33,71). W przypadku pozostałych porównań nie zaobserwowano znamienych różnic między analizowanymi grupami. Ogółem częstość zdarzeń wskazujących na zakażenie narządów płciowych była kilkakrotnie większa u kobiet niż mężczyzn, zarówno w grupie dapagliflozyny i glipizydu.

W próbie podano także, że w podgrupie mężczyzn wszyscy chorzy, u których zaobserwowano zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych zostali poddani leczeniu w tym kierunku. W podgrupie kobiet większość pacjentek otrzymała powyższą terapię (w grupie dapagliflozyny 97%, a w grupie glipizydu 80%). W obu podgrupach płci różnice między grupą dapagliflozyny a glipizydu były istotne statystycznie, odpowiednio RR = 11,84 (95% CI: 2,00; 70,72) i RR = 4,75 (95% CI: 2,33; 9,82), co wskazuje, że wśród chorych przyjmujących dapagliflozynę zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych istotnie częściej wymagały zastosowania leczenia niż u pacjentów przyjmujących glipizyd.

Odsetek chorych leczonych dapagliflozyną, od których uzyskano hodowlę bakteryjną był niewielki w obu analizowanych podgrupach (< 5%). W podgrupie mężczyzn u żadnego chorego nie potwierdzono obecności bakterii chorobotwórczej, zaś w grupie kobiet potwierdzenie takie uzyskano u 4 pacjentek. W grupie glipizydu w przypadku obu płci u żadnego chorego nie udało się uzyskać hodowli bakteryjnej, ani potwierdzenia obecności bakterii chorobotwórczej. Zaznaczyć należy, że w podgrupie kobiet ryzyko uzyskania hodowli bakteryjnej było znamienne większe w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną niż w grupie chorych przyjmujących glipizyd (RR = 11,30 [95% CI: 1,11; 115,97]).

Tylko jedno zdarzenie zostało uznane za ciężkie i była to kandydoza sromu i pochwy, stwierdzona u jednej chorej leczonej dapagliflozyną. Trzy z obserwowanych działań niepożądanych w grupie dapagliflozyny doprowadziły do przedwczesnego przerwania leczenia (2 przypadki zapalenia żołądki oraz 1 kandydozy sromu i pochwy). W obu analizowanych grupach interwencji nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych w tej grupie zdarzeń.

W badaniu *Nauck 2011* podano także, że większość obserwowanych zdarzeń miała charakter nawracający.

1.7.3.2.9.2 Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych

Dane liczbowe dotyczące częstości zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych odnalezione w próbie *Nauck 2011* zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 102. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	406	44	10,8%	408	26	6,4%	1,70 (1,07; 2,70); NNH = 23 (12; 161)
	104 tyg.**	315	43*^	13,5%	309	28*^	9,1%	1,51 (0,97; 2,36); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesienia konferencyjnego *Del Prato 2010* i *Nauck 2011a*;

^ w każdej z grup leczenie z powodu zakażenia dróg moczowych podczas pierwszego roku terapii zakończył 1 chory; podczas drugiego roku terapii nie odnotowano przypadków zakończenia leczenia spowodowanych tym działaniem niepożądanym;

NS nieistotne statystycznie.

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że ryzyko wystąpienia zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych jest znamienne, około 2 razy większe w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy glipizydu, RR = 1,70 (95% CI: 1,07; 2,70). Terapia 23 chorych dapagliflozyną zamiast glipizydem (oba w skojarzeniu z metforminą) przez 52 tygodnie będzie prowadzić do jednego dodatkowego przypadku zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych, NNH = 23 (95% CI: 12; 161). W 104. tygodniu próby częstość występowania analizowanych działań niepożądanych wzrosła o około 3% w grupach obu interwencji – różnice między dapagliflozyną a glipizydem utraciły jednak istotność statystyczną.

Dodatkowo w publikacji do próby *Nauck 2011* zamieszczono informacje na temat liczby i odsetka chorych poszczególnych płci z daną liczbą zdarzeń sugerujących zakażenie dróg moczowych, leczonych z tego powodu oraz takich, u których uzyskano hodowle bakteryjne bądź potwierdzono obecność bakterii chorobotwórczej w hodowli. Informacje te zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 103. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Rodzaj zdarzenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Mężczyźni							
łącznie	226	18	8,0%	223	9	4,0%	1,97 (0,93; 4,23); NS
1 zdarzenie	226	14	6,2%	223	7	3,1%	1,97 (0,84; 4,68); NS
2 lub 3 zdarzenia	226	3	1,3%	223	2	0,9%	1,48 (0,30; 7,36); NS
> 3 zdarzenia	226	1	0,4%	223	0	0,0%	2,96 (0,24; 35,93); NS
chorzy wymagający leczenia	226	10	4,4%	223	6	2,7%	1,64 (0,63; 4,29); NS
chorzy, od których uzyskano hodowlę bakteryjną	226	11	4,9%	223	4	1,8%	2,71 (0,93; 7,98); NS
chorzy, u których hodowla bakteryjna potwierdziła obecność bakterii chorobotwórczej	226	6	2,7%	223	2	0,9%	2,96 (0,69; 12,74); NS
Kobiety							
łącznie	180	26	14,4%	185	17	9,2%	1,57 (0,89; 2,78); NS
1 zdarzenie	180	20	11,1%	185	14	7,6%	1,47 (0,78; 2,79); NS
2 lub 3 zdarzenia	180	6	3,3%	185	3	1,6%	2,06 (0,57; 7,42); NS
> 3 zdarzenia	180	0	0,0%	185	0	0,0%	NS
chorzy wymagający leczenia	180	22	12,2%	185	13	7,0%	1,74 (0,92; 3,32); NS
chorzy, od których uzyskano hodowlę bakteryjną	180	16	8,9%	185	7	3,8%	2,35 (1,02; 5,46); NNH = 20 (10; 835)
chorzy, u których hodowla bakteryjna potwierdziła obecność bakterii chorobotwórczej	180	14	7,8%	185	4	2,2%	3,60 (1,27; 10,26); NNH = 18 (10; 78)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w podgrupie mężczyzn, jak i podgrupie kobiet, w żadnym z analizowanych porównań nie zaobserwowano znamienych różnic między analizowanymi interwencjami.

Znacznie więcej chorych w podgrupie kobiet rozpoczęło leczenie działań niepożądanych wskazujących na zakażenie dróg moczowych w porównaniu do podgrupy mężczyzn – odpowiednio 81% vs 59%. Zarówno w grupie dapagliflozyny, jak i glipizydu, odsetek chorych, od których uzyskano hodowlę bakteryjną nie przekraczał 10% i ogólnie był większy dla kobiet w porównaniu do mężczyzn, odpowiednio 6,3% vs 3,3%. W podgrupie mężczyzn obecność bakterii chorobotwórczej potwierdzono u 30% chorych ze zdarzeniami wskazującymi zakażenie dróg moczowych, zaś w grupie kobiet u 42%

pacjentek. Zaznaczyć należy, że w podgrupie kobiet zarówno odsetek chorych, u których uzyskano hodowlę bakteryjną, jak i odsetek pacjentów z potwierdzeniem obecności bakterii chorobotwórczej był znamienne większy w grupie otrzymującej dapagliflozynę w porównaniu do pacjentów stosujących glipizyd, odpowiednio RR = 2,35 (95% CI: 1,02; 5,46) i RR = 3,60 (95% CI: 1,27; 10,26).

W próbie *Nauck 2011* podano także, że jedynie w grupie dapagliflozyny zaobserwowano przypadek odmiedniczkowego zapalenia nerek u dwóch chorych (0,5%). Dwa z obserwowanych działań niepożądanych wskazujących na zakażenie dróg moczowych zostały uznane za ciężkie (w grupie dapagliflozyny zakażenie dolnych dróg moczowych, a w grupie glipizydu odmiedniczkowego zapalenie nerek). Podobnie dwa działania niepożądane doprowadziły do przedwczesnego zakończenia leczenia – w grupie dapagliflozyny i metforminy było to zakażenie dolnych dróg moczowych, a w grupie glipizydu w skojarzeniu z metforminą zapalenie miedniczki i pęcherza moczowego. Tylko jeden przypadek odmiedniczkowego zapalenia nerek został sklasyfikowany jako poważne działanie niepożądane.

W publikacji do badania *Nauck 2011* zaznaczono także, że większość obserwowanych zdarzeń była pojedynczymi epizodami działań niepożądanych.

1.7.3.2.9.3 Niedociśnienie tętnicze, odwodnienia lub hipowolemia

Przypadki niedociśnienia tętniczego, odwodnienia i hipowolemii jako działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu analizowano w badaniu *Nauck 2011*. W poniższej tabeli zestawiono liczbę i odsetki osób, u których wystąpiły powyższe działania niepożądane.

Tabela 104. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło niedociśnienie tętnicze, odwodnienie lub hipowolemia; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	406	6**	1,5%	408	3**	0,7%	2,01 (0,55; 7,29); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** żadne z obserwowanych działań nie zostało ocenione jako ciężkie i nie doprowadziło do przedwczesnego zakończenia leczenia;

NS nieistotne statystycznie.

Oszacowane ryzyko względne występowania niedociśnienia tętniczego, odwodnienia lub hipowolemii pomiędzy terapią dapagliflozyną a glipizydem wynosiło RR = 2,01 (95% CI: 0,55; 7,29) i był to wynik nieistotny statystycznie.

1.7.3.2.9.4 Upośledzenie czynności lub niewydolność nerek

Dane na temat liczby i odsetka chorych z powyższymi działaniami niepożądanymi z badania *Nauck 2011* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 105. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło upośledzenie czynności lub niewydolność nerek; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	406	24	5,9%	408	14	3,4%	1,72 (0,91; 3,25); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Dane z badania *Nauck 2011* dowodzą, że ryzyko występowania upośledzenia czynności lub niewydolności nerek nie różni się znamiennej pomiędzy terapią dapagliflozyną a glipizydem, RR = 1,72 (95% CI: 0,91; 3,25).

W badaniu podano także dane na temat poszczególnych działań niepożądanych w tej grupie, które przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 106. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia dotyczące upośledzenia czynności lub niewydolności nerek; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Rodzaj zdarzenia	DAPA + MET			GLIP + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
obniżenie klirensu kreatyniny	406	17	4,2%	408	7	1,7%	2,44 (1,05; 5,68); NNH = 41 (20; 636)
upośledzenie czynności nerek	406	4	1,0%	408	2	0,5%	2,01 (0,43; 9,35); NS
wzrost stężenia kreatyniny we krwi	406	3	0,7%	408	2	0,5%	1,51 (0,30; 7,51); NS
obniżenie wartości współczynnika GFR	406	1	0,2%	408	3	0,7%	0,33 (0,05; 2,33); NS
ostra niewydolność nerek	406	1**	0,2%	408	0	0,0%	3,01 (0,25; 36,62); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** był on uznany za związany z prowadzonym leczeniem dapagliflozyną i doprowadził do przedwczesnego zakończenia leczenia;

NS nieistotne statystycznie.

Jedynie w przypadku oceny częstości występowania obniżenia klirensu kreatyniny stwierdzono istotne różnice między ocenianymi grupami – w grupie dapagliflozyny ryzyko występowania tego działania niepożądanego było prawie 2,5 razy większe niż w grupie glipizydu, RR = 2,44 (95% CI: 1,05; 5,68). Wartość NNH = 41 (95% CI: 20; 636) oznacza, że podając 41 pacjentom dapagliflozynę zamiast glipizydu (oba w skojarzeniu z metforminą) możemy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku obniże-



nia klirensu kreatyniny. W przypadku pozostałych porównań obserwowane różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej.

1.7.3.2.10 Parametry laboratoryjne

Tabela poniżej zawiera szczegółowe informacje na temat zmian parametrów laboratoryjnych w trakcie trwania badania *Nauck 2011*.

Tabela 107. Średnie zmiany parametrów laboratoryjnych w czasie; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Okres leczenia	Parametr	DAPA + MET			GLIP + MET			MD (95% CI)*
		N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	
52 tyg.	Stężenie kreatyniny w osoczu [$\mu\text{mol/l}$]	406	74,2 (23,8)	-0,18 (22,37*)	408	72,8 (17,5)	3,62 (12,73*)	-3,8 (-6,30; -1,30); IS
	Klirens kreatyniny obliczony na podstawie aktualnej masy ciała [$\text{ml/min.}/1,73 \text{ m}^2$]	406	118,5 (38,5)	-6,2 (18,13*)	408	117,5 (39,6)	-4,6 (18,18*)	-1,6 (-4,09; 0,89); NS
	Klirens kreatyniny obliczony na podstawie wyjściowej masy ciała [$\text{ml/min.}/1,73 \text{ m}^2$]	406	118,7 (38,6)	-0,1 (18,13*)	408	117,8 (39,7)	-5,5 (18,18*)	5,4 (2,91; 7,89); IS
	Zmiany współczynnika GFR [$\text{ml/min.}/1,73 \text{ m}^2$]	406	89,6 (21,4)	-0,5 (16,12*)	408	90,5 (22,6)	-5,4 (16,16*)	4,9 (2,68; 7,12); IS
	Stężenie cystatyny C [nmol/l]	406	54,3 (12,2)	5,7 (10,07*)	408	53,8 (12,3)	6,4 (8,08*)	-0,7 (-1,95; 0,55); NS
	Stężenie kwasu moczowego w osoczu [$\mu\text{mol/l}$]	406	336,1 (86,7)	-45,2 (68,51*)	408	323,6 (82,3)	16,1 (68,68*)	-61,3 (-70,72; -51,88); IS
	Stężenie azotu mocznikowego we krwi [mmol/l]	406	5,5 (1,8)	0,5 (1,61*)	408	5,5 (1,7)	0,1 (1,41*)	0,4 (0,19; 0,61); IS
	Stężenie glukozy w moczu [mmol/l]	406	9,3 (27,1)	141,2 (108,81*)	408	8,4 (23,2)	-4,1 (28,28*)	145,3 (134,39; 156,21); IS
	Stosunek stężenia glukoza/kreatynina w moczu [g/g]	406	1,89 (5,97)	32,49 (25,19*)	408	2,25 (12,92)	-1,60 (17,57*)	34,09 (31,11; 37,07); IS
	Stosunek stężenia albumina/kreatynina w moczu [mg/g]	406	65,1 (215,6)	-19,0 (132,99*)	408	51,0 (340,4)	-0,8 (143,41*)	-18,2 (-37,20; 0,80); NS
	Stężenie jonów Na^+ [mmol/l]	406	139,8 (2,9)	0,5 (3,43*)	408	139,7 (3,0)	0,5 (3,23*)	0,0 (-0,46; 0,46); NS
	Stężenie jonów K^+ [mmol/l]	406	4,47 (0,44)	-0,08 (0,40*)	408	4,47 (0,43)	0,02 (0,61*)	-0,1 (-0,17; -0,03); IS
	Stężenie jonów Ca^{2+} [mmol/l]	406	2,40 (0,11)	-0,02 (0,20*)	408	2,38 (0,13)	-0,02 (0,20*)	0,0 (-0,03; 0,03); NS

Okres leczenia	Parametr	DAPA + MET			GLIP + MET			MD (95% CI)*
		N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	
	Stężenie jonów Mg ²⁺ [mmol/l]	406	1,68 (0,26)	0,08 (0,20*)	408	1,68 (0,23)	0,00 (0,20*)	0,08 (0,05; 0,11); IS
	Stężenie jonów fosforu nieorganicznego [mmol/l]	406	1,14 (0,16)	0,03 (0,20*)	408	1,13 (0,17)	0,01 (0,20*)	0,02 (-0,01; 0,05); NS
	Hematokryt (%)	406	41,25 (3,61)	2,86 (2,82*)	408	40,99 (3,38)	0,39 (2,63*)	2,47 (2,10; 2,84); IS
	Aktywność AST [U/l]	406	24,1 (11,1)	-1,7 (10,07*)	408	23,2 (10,5)	1,6 (10,10*)	-3,3 (-4,69; -1,91); IS
	Aktywność ALT [U/l]	406	29,7 (16,8)	-5,0 (12,09*)	408	29,3 (16,0)	0,8 (16,16*)	-5,8 (-7,76; -3,84); IS
	Aktywność fosfatazy alkalicznej [U/l]	406	80,1 (26,1)	-4,9 (14,10*)	408	78,6 (23,2)	-3,7 (14,14*)	-1,2 (-3,14; 0,74); NS
	Stężenie bilirubiny całkowitej [μmol/l]	406	8,2 (4,1)	0,0 (4,03*)	408	7,9 (3,5)	-0,3 (4,04*)	0,3 (-0,25; 0,85); NS
	Stężenie parathormonu [ng/l]	406	33,4 (17,1)	3,2 (14,71*)	408	33,5 (16,9)	2,8 (15,96*)	0,4 (-1,71; 2,51); NS
	Stężenie 25-hydroksywitaminy D [nmol/l]	406	56,7 (22,1)	-4,2 (18,13*)	408	55,2 (20,3)	-5,7 (16,16*)	1,5 (-0,86; 3,86); NS
	Stężenie cholesterolu całkowitego [mmol/l]**	400	4,82 (bd.)	1,5 (1,42 [^]) ^{^^}	401	4,64 (bd.)	-0,59 (1,51 [^]) ^{^^}	2,09 (1,89; 2,29)^{^^}; IS
	Stężenie cholesterolu LDL [mmol/l]**	400	2,78 (bd.)	-0,45 (2,32 [^]) ^{^^}	401	2,55 (bd.)	-0,89 (2,32 [^]) ^{^^}	0,44 (0,12; 0,76)^{^^}; IS
	Stężenie cholesterolu HDL [mmol/l]**	400	1,17 (bd.)	5,88 (1,43 [^]) ^{^^}	401	1,21 (bd.)	-0,16 (1,32 [^]) ^{^^}	0,156 (0,104; 0,210), IS^{***}
	Stężenie trójglicerydów [mmol/l]**	400	1,95 (bd.)	-1,1 (3,33 [^]) ^{^^}	401	1,93 (bd.)	-0,76 (3,33 [^]) ^{^^}	-0,34 (-0,80; 0,12) ^{^^} ; NS
	Stężenie wolnych kwasów tłuszczowych [mg/dl]**	400	15,18 (bd.)	7,22 (4,35 [^]) ^{^^}	401	16,06 (bd.)	9,84 (4,46 [^]) ^{^^}	-2,62 (-3,23; -2,01)^{^^}; IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane dla populacji analizy skuteczności;

*** dane z badania *Nauck 2011*;

[^] odczytano z wykresu i obliczono na podstawie dostępnych danych;

^{^^} zmiana wyrażona w procentach, zaś różnica zmian w punktach procentowych;

NS nieistotne statystycznie; IS istotne statystycznie;

w.p. średnia wartość początkowa.

Dane z badania *Nauck 2011* wskazują, że istotne zmiany parametrów laboratoryjnych w 52. tygodniu próby w grupie dapagliflozyny w odniesieniu do glipizydu obejmowały: zmniejszenie stężenia kreatyniny w osoczu (MD = -3,8 [95% CI: -6,30; -1,30]), zwiększenie klirensu kreatyniny obliczonego na podstawie wyjściowej masy ciała (MD = 5,4 [95% CI: 2,91; 7,89]), zwiększenie wartości współczynnika GFR (MD = 4,9 [95% CI: 2,68; 7,12]), zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu (MD = -61,3 [95% CI: -70,72; -51,88]), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (MD = 0,4 [95% CI: 0,19; 0,61]), zwiększenie stężenia glukozy w moczu (MD = 145,3 [95% CI: 134,39; 156,21]), zwiększenie stosunku stężenia glukoza/kreatynina w moczu (MD = 34,09 [95% CI: 31,11; 37,07]), zmniejszenie stężenia jonów K⁺ (MD = -0,1 [95% CI: -0,17; -0,03]), zwiększenie stężenia jonów Mg²⁺ (MD = 0,08 [95% CI: 0,05; 0,11]), zwiększenie hematokrytu (MD = 2,47 [95% CI: 2,10; 2,84]), zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (MD = 0,156 [95% CI: 0,104; 0,210]), zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (MD = 2,09 [95% CI: 1,89; 2,29]), zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (MD = 0,44 [95% CI: 0,12; 0,76]), zmniejszenie wolnych kwasów tłuszczowych (MD = -2,62 [95% CI: -3,23; -2,01]) oraz zmniejszenie aktywności AST i ALT (odpowiednio MD = -3,3 [95% CI: -4,69; -1,91] i MD = -5,8 [95% CI: -7,76; -3,84]). W przypadku zmian pozostałych parametrów laboratoryjnych nie odnotowano znamienych różnic między analizowanymi grupami interwencji.

Ponadto w doniesieniach konferencyjnych *Del Prato 2010* i *Nauck 2011a* podano, że także w ciągu 2-letniej obserwacji nie odnotowano klinicznie istotnych zmian w funkcji nerek, określonych za pomocą zmian estymowanego współczynnika GFR.

1.7.3.2.10.1 Ocena parametrów laboratoryjnych na podstawie doniesienia konferencyjnego *Langkilde 2012*

Dodatkowe informacje na temat parametrów laboratoryjnych przedstawione w doniesieniu konferencyjnym *Langkilde 2012* zamieszczono w poniższej tabeli. Z uwagi na brak określenia liczebności analizowanych grup dla poszczególnych parametrów nie była możliwa ocena istotności różnic między interwencjami.

Tabela 108. Średnie zmiany parametrów laboratoryjnych w 104 tyg. badania; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011 (doniesienie konferencyjne Langkilde 2012).

Parametr	DAPA + MET		GLIP + MET	
	Średnia zmiana (95% CI)			
	52 tyg.	104 tyg.	52 tyg.	104 tyg.
Stężenie insuliny na czczo [$\mu\text{U/l}$]	-1,64 (-2,47; -0,82)	-2,35 (-3,86; -0,85)	1,28 (0,44; 2,12)	1,16 (-0,42; 2,74)
Stężenie proinsuliny [pmol/l]	-5,94 (-7,89; -3,99)	-5,46 (-7,52; -3,39)	5,32 (3,35; 7,29)	4,74 (2,61; 6,88)
Stężenie peptydu C [ng/ml]	-0,08 (-0,20; 0,03)	-0,14 (-0,28; -0,01)	0,48 (-0,36; 0,59)	0,35 (0,21; 0,49)
Wskaźnik HOMA-2 $\% \beta$ [%]	15,0 (10,8; 19,2)	11,6 (7,1; 16,2)	28,7 (24,5; 33,0)	18,0 (13,3; 22,8)
Wskaźnik wrażliwości insulinowej HOMA-2 [%]	6,0 (4,0; 8,0)	6,5 (3,6; 9,4)	-4,0 (-6,0; -2,0)	-1,4 (-4,4; 1,6)

Autorzy badania *Nauck 2011* podali, że dane na temat parametrów laboratoryjnych przedstawione w doniesieniu konferencyjnym *Langkilde 2012* dowodzą, iż zastosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą prowadzi do osiągnięcia bardziej stabilnej kontroli glikemii oraz obniżenia stężenia proinsuliny na czczo w odniesieniu do podawania chorym glipizydu i metforminy. Zarówno dapagliflozyna, jak i glipizyd wpływa na poprawę funkcji komórek β , jednakże tylko dapagliflozyna zwiększa wrażliwość insulinową, która w przypadku stosowania glipizydu ulega pogorszeniu.

1.7.3.2.11 Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej

Informacje na temat powyższego punktu końcowego z badania *Nauck 2011* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 109. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej w 52. tygodniu próby; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	N	DAPA + MET		GLIP + MET		MD (95% CI)	
			w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	w.p. (SD)		Średnia zmiana (SD)
skurczowe [mmHg]								
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	400	132,8 (bd.)	-4,3 (1,16**)	401	133,8 (bd.)	0,8 (1,15**)	-5,0 (-6,7; -3,4); IS
	104 tyg.***	bd.	bd.	-2,7 (-4,2; -1,2^)	bd.	bd.	1,2 (-0,4; 2,8^)	
rozkurczowe [mmHg]								
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	400	80,6 (bd.)	-1,6 (0,67*)	401	80,6 (bd.)	-0,4 (0,69*)	-1,2 (-2,3; -0,2); IS

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- ** odczytano z wykresu i obliczono na podstawie dostępnych danych;
- *** dane z doniesienia konferencyjnego *Del Prato 2010*;
- ^ 95% CI;
- ^^ brak danych o liczebności grup uniemożliwił ocenę istotności statystycznej tej różnicy;
- w.p. średnia wartość początkowa;
- IS istotne statystycznie.

Zarówno w przypadku skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi, odnotowano, że stosowanie dapagliflozyny przez 52 tygodnie istotnie wpływa na ich obniżenie w porównaniu do leczenia glipizydem, odpowiednio MD = -5,0 mmHg (95% CI: -6,7; -3,4) i MD = -1,2 mmHg (95% CI: -2,3; -0,2). Dane na temat oceny skurczowego ciśnienia krwi z doniesienia konferencyjnego *Del Prato 2010* dowodzą, że podobnie jak w krótszym okresie obserwacji, również dla 104-tygodniowego okresu leczenia w grupie dapagliflozyny odnotowano jego redukcję, natomiast w grupie glipizydu wzrost – brak danych o liczebności grup uniemożliwił ocenę istotności statystycznej różnicy między grupami.

W próbie *Nauck 2011* podano także, że nie zaobserwowano istotnych zmian w ocenie odsetka chorych z niedociśnieniem ortostatycznym.

1.7.3.2.12 Zmiana tętna serca w pozycji siedzącej

Dostępne dane dla oceny tego parametru życiowego przedstawionej w badaniu *Nauck 2011* zawiera poniższa tabela.

Tabela 110. Zmiana tętna serca w pozycji siedzącej w 52. tygodniu próby; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Badanie	Okres leczenia	DAPA + MET			GLIP + MET			MD (95% CI)*
		N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	w.p. (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<i>Nauck 2011</i>	52 tyg.	406	74,1 (10,9)	-0,1 (10,07*)	408	73,7 (10,3)	0,3 (10,10*)	-0,4 (-1,79; 0,99); NS

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- w.p. średnia wartość początkowa;
- NS nieistotne statystycznie.

W oparciu o dane z badania *Nauck 2011* można wnioskować, że stosowanie dapagliflozyny nie wpływa znamienne na obniżenie częstotliwości tętna serca mierzonego w pozycji siedzącej w odniesieniu do grupy kontrolnej, MD = -0,4 (95% CI: -1,79; 0,99).

1.7.4 Plan plan zarządzania ryzykiem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.8 Analiza dodatkowa: Dapagliflozyna vs inhibitory DPP-4 oraz pochodne sulfonilomocznika (w skojarzeniu z metforminą) – metaanaliza sieciowa

W wyniku przeglądu systematycznego badań klinicznych zidentyfikowano jedno badanie (*Nauck 2011*), gdzie dapagliflozynę jako lek dodany do metforminy porównano z glipizydem (pochodna sulfonilomocznika) skojarzonym z metforminą. Nie odnaleziono prób klinicznych *head-to-head* porównujących dapagliflozynę z przedstawicielami inhibitorów dipeptylopeptydazy 4 (DPP-4). Zdecydowano się więc na poszerzenie strategii wyszukiwania, w celu identyfikacji badań umożliwiających pośrednie porównania dapagliflozyny z lekami z grupy inhibitorów DPP-4, a więc prób klinicznych porównujących SU oraz DPP-4 w skojarzeniu z metforminą.

Odnalezione próby kliniczne różniły się okresem obserwacji. Biorąc pod uwagę przewlekły charakter cukrzycy i jej następstw, oraz mając na celu długoterminową ocenę skuteczności dapagliflozyny w utrzymywaniu kontroli glikemii (której wyznacznikiem jest zawartość HbA1c) w analizie postanowiono wykorzystać jedynie dane dla dłuższego okresu obserwacji (przynajmniej 52 tygodnie). Dodatkowo, za wyborem dłuższego okresu obserwacji przemawia fakt, iż w początkowym etapie leczenia zarówno dapagliflozyną, jak i wybranymi komparatorami obserwuje się wahania zawartości HbA1c, która stabilizuje się w dłuższym okresie leczenia (w załączniku przedstawiono wykresy zaczerpnięte z analizowanych badań, przedstawiające zmiany zawartości HbA1c od czasu, które potwierdzają wspomnianą obserwację). Takie podejście zastosowano również w zagranicznej wersji raportu oce-

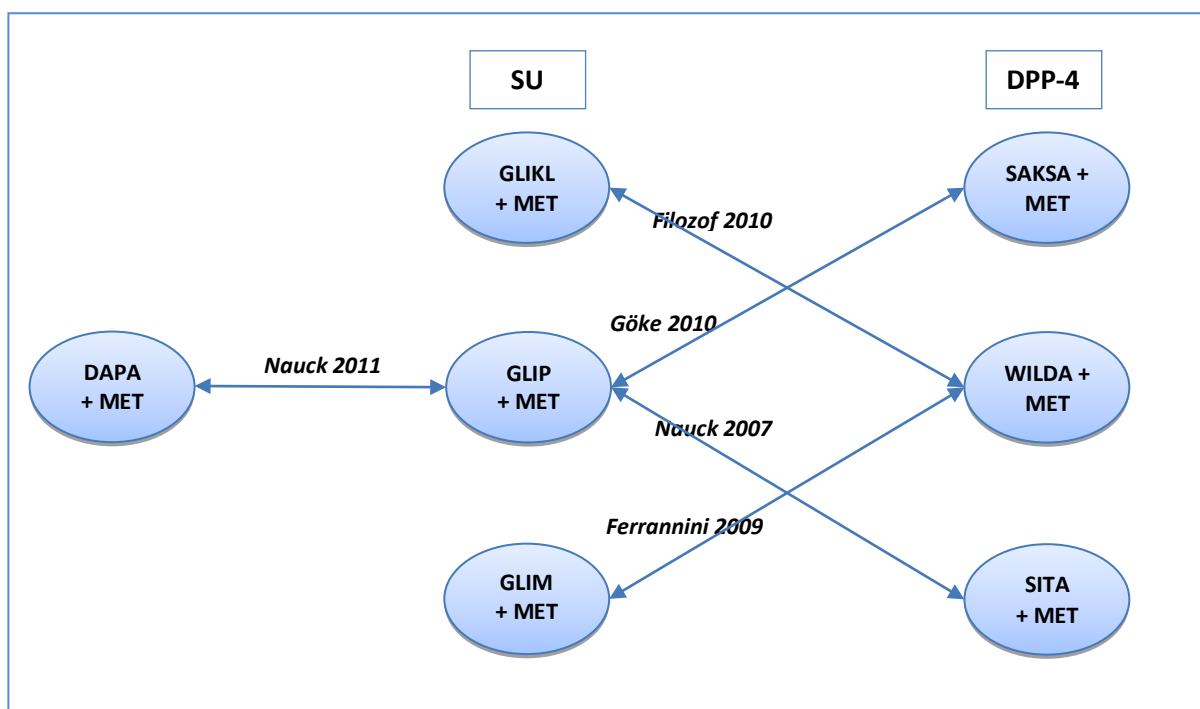
niającego efektywność Forxigi (*Oxford Outcomes 2011*), dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny. Z uwagi na fakt, iż po stronie dapagliflozyny dane z dłuższego okresu obserwacji (104 tygodni) dostępne były jedynie w ramach doniesień konferencyjnych, które charakteryzuje mniejsza wiarygodność oraz często szczątkowe dane (brak odchyień standardowych itp.), w analizie wykorzystano jedynie dane opublikowane w postaci pełnych tekstów, co ograniczyło analizę porównania pośredniego do 52 tygodni leczenia.

Po zawężeniu kryteriów włączenia odnośnie okresu obserwacji, ostatecznie zidentyfikowano 5 prób klinicznych spełniających założone kryteria: badanie *Nauck 2011*, gdzie porównano dapagliflozynę z glipizydem, próby *Göke 2010* oraz *Nauck 2007*, gdzie z kolei porównywano do glipizydu odpowiednio saksagliptynę oraz sitagliptynę, a także próby *Filozof 2010* oraz *Ferrannini 2009*, w których porównano wildagliptynę z odpowiednio gliklazydem oraz glimepirydem.

Odnalezione badania pozwalały więc na wykonanie porównania pośredniego dapagliflozyny z saksagliptyną oraz sitagliptyną przez wspólny komparator, glipizyd (wykorzystując badania *Nauck 2011*, *Göke 2010* oraz *Nauck 2007*). Jednak z uwagi na zbliżoną efektywność różnych pochodnych sulfonilomocznika jako grupy leków, oraz zbliżoną efektywność poszczególnych inhibitorów DPP-4, postanowiono przeprowadzić ocenę efektywności dapagliflozyny w stosunku do całych grup leków, co umożliwiło włączenie do analizy pozostałych dwóch badań (*Filozof 2010* oraz *Ferrannini 2009*). Postępowanie takie jest uzasadnione, jako że przedstawiciele tych grup leków charakteryzują się bardzo zbliżoną skutecznością oraz bezpieczeństwem, co wykazano w kilku metaanalizach (*Bolen 2007*, *McIntosh 2011*, *Goudswaard 2004*), jak również w zagranicznym raporcie dostarczonym przez Podmiot Odpowiedzialny (*Oxford Outcomes 2011*). Wpływ takiego postępowania na uzyskane wyniki zbadano w ramach analizy wrażliwości, w której wykonano obliczenia jedynie dla badań tworzących bezpośrednią sieć oraz wykonano własną metaanalizę łączącą analizowane badania oceniające inhibitory DPP-4 w porównaniu do pochodnych SU (wyniki przedstawiono w załączniku)

Uzyskano w ten sposób sieć zależności, w której porównywano dapagliflozynę z pochodnymi sulfonilomocznika, a te z kolei z inhibitorami DPP-4. Schemat tej sieci zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 25. Schemat zależności w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.



Ostatecznie, w ramach porównania pośredniego wyróżniono trzy grupy leków: dapagliflozynę (DAPA), pochodne sulfonilomocznika (SU) oraz inhibitory dipeptylo-peptydazy 4 (DPP-4). W grupie DAPA wykorzystano dane z ramienia dapagliflozyny tylko jednego badania, *Nauck 2011*. W grupie SU uwzględniono ramiona oceniające glipizyd (badania *Nauck 2011*, *Nauck 2007*, *Göke 2010*), gliklazyd (*Filozof 2010*) oraz glimepiryd (*Ferrannini 2009*). Z kolei w grupie DPP-4 wykorzystano dane z czterech badań, z ramion oceniających sitagliptynę (*Nauck 2007*), wildagliptynę (*Ferrannini 2009*, *Filozof 2010*) oraz saksagliptynę (*Göke 2010*). Wszystkie leki stosowano jako terapię dodaną do monoterapii metforminą.

1.8.1 Zestawienie metodyki analizowanych badań

Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim charakteryzowały się podobną metodyką, której szczegóły zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 111. Zestawienie metodyki poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Ramię porównania pośredniego	Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typ analiz
DAPA/SU	<i>Nauck 2011</i>	równoważność (<i>non-inferiority</i>)	IIA 5 (R2; B2; W1)	52 tyg.	400 vs 401	mITT
DPP-4/SU	<i>Göke 2010</i>	równoważność (<i>non-inferiority</i>)	IIA 5 (R2; B2; W1)	52 tyg.	428 vs 430	<i>per protocol</i> /mITT

Ramię porównania pośredniego	Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typ analiz
	<i>Nauck 2007</i>	równoważność (non-inferiority)	IIA 3 (R1, B1, W1)	52 tyg.	588 vs 584	<i>per protocol</i> /mITT
	<i>Ferrannini 2009</i>	równoważność (non-inferiority)	IIA 4 (R1, B2, W1)	52 tyg.	1396 vs 1393	<i>per protocol</i>
	<i>Filozof 2010</i>	równoważność (non-inferiority)	IIA 4 (R1, B2, W1)	52 tyg.	513 vs 494	<i>per protocol</i>

Wszystkie pięć prób klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim było badaniami z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, porównujących leki z grup uwzględnionych w niniejszym raporcie jako terapie dodane do nieskutecznej metforminy podawanej w ustabilizowanej dawce. W każdym z badań oceniano chorych w rocznym (52 tygodnie) okresie obserwacji i wszystkie miały na celu wykazanie równoważności ocenianych interwencji.

Analizowane badania różniły się liczbą uwzględnionych chorych, jednak wszystkie były stosunkowo dużymi próbami klinicznymi obejmującymi co najmniej kilkaset osób w każdej z grup. Największą próbą było badanie *Ferrannini 2009*, gdzie w każdej z grup oceniano około 1400 chorych. Pozostałe próby były zbliżone do siebie pod tym względem, oceniając w każdej z grup od około 400 do około 600 chorych. W podziale na ramiona wyróżnione na potrzeby porównania pośredniego (dapagliflozyna, pochodne sulfonilomocznika oraz inhibitory DPP-4) różnice w liczebności były jednak bardziej widoczne – w ramieniu dapagliflozyny (dla którego dane pochodziły z jednego badania, *Nauck 2011*) oceniono łącznie 400 chorych, podczas gdy w ramionach pochodnych sulfonilomocznika oraz inhibitorów DPP-4 liczby te wyniosły odpowiednio 3302 oraz 2925.

Uwzględnione w porównaniu pośrednim badania charakteryzowały się dobrą lub bardzo dobrą jakością, i uzyskały ocenę 4 lub 5 punktów w skali Jadad, za wyjątkiem badania *Nauck 2007*, które uzyskało 3 punkty z uwagi na brak opisu metody randomizacji oraz sposobu utrzymania podwójnego zaślepienia (szczegóły metodyki tego badania przedstawiono w załączniku).

Analizę dla głównego punktu końcowego, którym w każdym z badań była ocena zmian zawartości HbA1c po 52 tygodniach leczenia, w większości analizowanych badań wykonano w populacji określonej przez autorów jako populacja *per protocol*, która w większości tych badań była podobnie zdefiniowana (chorzy, którzy ukończyli określony okres obserwacji, mieli wyniki pomiaru wyjściowego, jak również na końcu okresu obserwacji i nie stwierdzono u nich znaczących naruszeń protokołu badania). Natomiast próbie *Nauck 2011* chorych oceniano w populacji mITT - z chorych poddani randomi-

zacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar (oprócz wyjściowego) dla głównego punktu końcowego. W próbach *Nauck 2007* oraz *Göke 2010* przedstawiono również wyniki dla oceny zawartości HbA1c w populacji zdefiniowanej podobnie jak mITT badania *Nauck 2011*; uwzględniono je również w analizie.

Tabela 112. Zestawienie definicji populacji w których przedstawiono wynik dla poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Ocena skuteczności	Definicja populacji
<i>Nauck 2011</i>	mITT	chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji i mieli dane dla pomiaru wyjściowego i ≥ 1 pomiaru z późniejszego okresu dla ≥ 1 punktu końcowego
<i>Göke 2010</i>	<i>per protocol</i>	chorzy którzy ukończyli 52-tygodniowy okres leczenia, mieli wyniki pomiaru HbA1c zarówno wyjściowe, jak również na końcu okresu obserwacji i nie stwierdzono u nich znaczących naruszeń protokołu badania
	mITT	wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanych leków i którzy mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę (poza wyjściową) skuteczności
<i>Nauck 2007</i>	<i>per protocol</i>	wszyscy chorzy kończący 52 tygodniowy okres obserwacji, którzy mieli dane na temat oceny skuteczności zarówno wyjściowo, jak również na końcu okresu obserwacji, i nie stwierdzono u nich istotnych odstępstw od założonego protokołu badania
	mITT	wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę badanych leków oraz mieli przynajmniej 1 ocenę skuteczności klinicznej (poza wyjściową, brakujące dane uzupełniano metodą LOCF)
<i>Ferrannini 2009</i>	<i>per protocol</i>	chorzy spełniający jedno z poniższych kryteriów: (I) ukończyli przynajmniej 48 tygodni leczenia bez stosowania leczenia ratunkowego oraz bez istotnych naruszeń protokołu badania, (II) rozpoczęli leczenie ratunkowe z uwagi na brak skuteczności otrzymywanego leczenia po 24 tygodniach terapii bez istotnych naruszeń protokołu badania,

Badanie	Ocena skuteczności	Definicja populacji
<p><i>Filozof 2010</i></p>	<p><i>per protocol</i></p>	<p>lub (III) przerwali leczenie z powodu braku skuteczności terapii bez istotnych naruszeń protokołu badania</p> <p>chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli wykonaną wyjściową ocenę skuteczności, a także posiadali przynajmniej jeden wynik z oceny w dalszym okresie badania, oraz którzy byli leczeni przez więcej niż 24 tygodnie, u których nie stwierdzono istotnych odstępstw od protokołu badania i u których została wykonana końcowa ocena głównego punktu końcowego w ciągu 7 dni od otrzymania ostatniej dawki badanych leków, wymagano również by chorzy ci spełnili również jeden z dodatkowych kryteriów: ukończenie więcej niż 48 tygodni leczenia, lub ukończenie ≤ 48 tygodni leczenia przy założeniu, że przyczyną przerwania terapii był brak satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie. Wyróżniono również populację, w której wykonano ocenę bezpieczeństwa – stanowili ją chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę bezpieczeństwa (poza wyjściową)</p>

1.8.2 Ocena heterogeniczności populacji w analizowanych badaniach

W celu oszacowania możliwych zaburzeń wyników porównania pośredniego, spowodowanych różnicami w populacjach uwzględnionych w każdym z badań, zestawiono zarówno kryteria włączenia i wykluczenia chorych wykorzystane w każdym z badań, jak również uśrednione charakterystyki wyjściowe chorych dla każdej z trzech grup leków ocenionych w porównaniu pośrednim.

Tabela poniżej zawiera kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych w każdym z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 113. Zestawienie ważniejszych kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Nauck 2011	Göke 2010	Nauck 2007	Ferrannini 2009	Filozof 2010
Kryterium					
Typ cukrzycy	<p>Wymagana:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 <p>Wykluczająca:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 moczówka prosta (<i>diabetes insipidus</i>) cukrzyca typu 2 wywołana kortykosteroidami kwasica ketonowa (<i>diabetic ketoacidosis</i>) lub hiperosmotyczna nieketonowa śpiączka cukrzycowa w wywiadzie słabo kontrolowana cukrzyca charakteryzująca się poliurią/polidypsją z > 10% utratą masy ciała 	<p>Wymagana:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 <p>Wykluczająca:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 kwasica ketonowa (<i>diabetic ketoacidosis</i>) lub nieketonowy stan hiperosmolarny w wywiadzie 	<p>Wymagana:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 <p>Wykluczająca:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 	<p>Wymagana:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 <p>Wykluczająca:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 cukrzyca wtórna ostre metaboliczne powikłania cukrzycy w okresie 6 miesięcy przed badaniem 	<p>Wymagana:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 <p>Wykluczająca:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 cukrzyca w wyniku urazu trzustki cukrzyca wtórna (zespół Cushinga, akromegalia) kwasica ketonowa (<i>diabetic ketoacidosis</i>) lub stan hiperosmolarny w czasie ostatnich 6 miesięcy
Wykluczające choroby towarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem zastoinowa niewydolność serca wrodzony cukromocz nerkowy istotne zaburzenia nerek, wątroby, oddechowe, hematologiczne, onkologiczne, endokryne, immunologiczne (włącznie z nadwrażliwością na leki badane), nadużywanie alkoholu i/lub substancji psychoaktywnych 	<ul style="list-style-type: none"> zastoinowa niewydolność serca w klasie NYHA III lub IV i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory < 40%, istotny wywiad w kierunku chorób sercowo-naczyniowych w ciągu ostatnich 6 miesięcy wywiad w kierunku hemoglobinopatii aktywna choroba wątroby i/lub istotne zaburzenia jej czynności 	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia czynności nerek 	<ul style="list-style-type: none"> ostre zakażenia mogące wpłynąć na kontrolę stężenia glukozy we krwi w ciągu 4 tygodni przed pierwszą wizytą poważne schorzenia serca i układu sercowo-naczyniowego istotna klinicznie choroba wątroby lub nerek 	<ul style="list-style-type: none"> poważne schorzenia serca lub układu sercowo-naczyniowego istotna klinicznie choroba wątroby lub nerek
Zawartość HbA1c	6,5% do 10%	6,5% do 10%	6,5% do 10%	6,5% do 8,5%	7,5% do 11,0%
Wcześniejsze leczenie	<p>Wymagane:</p> <ul style="list-style-type: none"> MET/MET+OAD w dawce max 1/2 największej tolerowanej, przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem <p>Wykluczające:</p> <ul style="list-style-type: none"> insulina w czasie 1 roku przed włączeniem, z wyj. hospitalizacji lub użycia w cukrzycy ciężarnych preparaty odchudzające w czasie 30 dni przed włączeniem systemowe kortykosteroidy w dawce > 10 mg 	<p>Wymagane:</p> <ul style="list-style-type: none"> stabilna dawka MET ≥ 1500 mg/d przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem do badania <p>Wykluczające:</p> <ul style="list-style-type: none"> insulina w czasie < 1 roku przed włączeniem TZD w czasie 12 tygodni przed włączeniem Glikokortykoidy systemowe 	<p>Wymagane:</p> <ul style="list-style-type: none"> stabilna dawka MET ≥ 1500 mg/d przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem do badania[^] <p>Wykluczające:</p> <ul style="list-style-type: none"> insulina w czasie < 8 tygodni przed włączeniem 	<p>Wymagane:</p> <ul style="list-style-type: none"> stabilna dawka MET ≥ 1500 mg/d przez ≥ 4 tyg. przed włączeniem do badania* <p>Wykluczające:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak 	<p>Wymagane:</p> <ul style="list-style-type: none"> stabilna dawka MET ≥ 1500 mg/d przez ≥ 4 tyg. przed włączeniem do badania* <p>Wykluczające:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak

Badanie	<i>Nauck 2011</i>	<i>Göke 2010</i>	<i>Nauck 2007</i>	<i>Ferrannini 2009</i>	<i>Filozof 2010</i>
Kryterium	prednizolonu lub jego ekwiwalent w czasie 30 dni przed włączeniem	inne niż leczenie substytucyjne <ul style="list-style-type: none"> • antagoniści DPP-4 • leki przeciwko wirusowi HIV lub induktory cytochromu P-450 3A4 			
Wymagane kryteria demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • BMI $\leq 45,0$ kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-78 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-73 lat • w przypadku kobiet wymagano niepłodności lub stosowania uznanej metody antykoncepcji • BMI 22-45 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-78 lat • w przypadku kobiet wymagano niepłodności lub stosowania uznanej metody antykoncepcji
Wykluczające wartości parametrów laboratoryjnych	<ul style="list-style-type: none"> • klirens kreatyniny < 60 ml/min • stosunek albuminy w moczu do kreatyniny $> 203,4$ mg/mmol • aktywność AST i/lub ALT i/lub kinazy kreatynowej $\geq 3 \times$ GGN • całkowite stężenie bilirubiny w osoczu > 34 μmol/l • całkowite stężenie hemoglobiny (Hb) ≤ 11 g/dl dla mężczyzn i ≤ 10 g/dl dla kobiet • nieprawidłowe stężenie TSH • SBP ≥ 180 mmHg i/lub DBP ≥ 110 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (≥ 133 μmol/l) dla mężczyzn oraz $\geq 1,4$ mg/dl (≥ 124 μmol/l) dla kobiet • jakiegokolwiek nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych 	<ul style="list-style-type: none"> • FPG > 15 mmol/l (270 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność ALT lub AST $> 3 \times$ GGN • stężenie bilirubiny bezpośredniej $> 1,3 \times$ GGN • stężenie kreatyniny ≥ 132 μmol/l u mężczyzn i ≥ 123 u kobiet • stężenie trójglicerydów na czczo $> 7,9$ mmol/l • nieprawidłowe stężenie TSH 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność ALT lub AST $> 2 \times$ GGN • stężenie bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN • stężenie kreatyniny ≥ 132 μmol/l u mężczyzn oraz ≥ 123 μmol/l u kobiet lub nieprawidłowy klirens kreatyniny • nieprawidłowe stężenie TSH • stężenie trójglicerydów na czczo $> 7,9$ mmol/l
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • ciąża i/lub karmienie piersią • operacyjne zmniejszenie żołądka w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> • oddawanie krwi, osocza lub płytek krwi w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania • nadużywanie narkotyków lub alkoholu w czasie do roku przed włączeniem do badania 	<ul style="list-style-type: none"> • brak 	<ul style="list-style-type: none"> • brak 	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie HBV lub HCV

* lek musiał być stosowany przynajmniej przez trzy miesiące przed włączeniem do badania;

^ w badaniu *Nauck 2007* zaznaczono, że włączano zarówno chorych nie otrzymujących wcześniejszej terapii, jak również pacjentów leczonych jakimikolwiek OAD; różnice w terapiach wyrównywano w trakcie okresu wprowadzającego do badania, w którym wszyscy chorzy otrzymywali metforminę do ustabilizowania dawki.

Do każdego z analizowanych badań włączono dorosłych chorych bez względu na płeć. W przypadku dwóch prób, *Ferrannini 2009* oraz *Filozof 2010* zaznaczono, że w przypadku kobiet wymagano niepłodności lub uznanej medycznie metody antykoncepcji. W większości badań nie precyzowano wskaźnika masy ciała, jaki musieli posiadać włączeni chorzy, za wyjątkiem próby *Nauck 2011* gdzie włączono chorych z $BMI \leq 45 \text{ kg/m}^2$, oraz próby *Ferrannini 2009*, gdzie wymagano BMI w zakresie 22-45 kg/m^2 .

We wszystkich badaniach uwzględniono jedynie chorych z cukrzycą typu 2, u których zawartość HbA1c wynosiła od 6,5% do 11%. W każdej z prób wykluczono chorych z cukrzycą typu 1, a w próbach *Nauck 2011*, *Ferrannini 2009* oraz *Filozof 2010* dodatkowo zaznaczono, że wykluczono również chorych z cukrzycą wtórną. Poza badaniem *Nauck 2007*, gdzie nie sprecyzowano dalszych kryteriów wykluczenia odnośnie rodzaju cukrzycy, w każdym z badań wykluczano chorych z obecnymi powikłaniami cukrzycowymi (w tym kwasicą ketonową). Również kryteria wykluczenia dotyczące chorób towarzyszących były zbliżone w analizowanych badaniach i ogółem nie uwzględniano chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego, zaburzeniami czynności wątroby oraz nerek, a także z zaburzeniami wyników laboratoryjnych charakteryzujących czynność tych układów (ALT, AST, bilirubina, klirens kreatyniny, stężenie trójglicerydów).

W analizowanych badaniach wymagano, by chorzy spełnili kryteria dotyczące wcześniejszej terapii – we wszystkich badaniach z założenia chorzy musieli otrzymywać stabilną dawkę metforminy, do której mogła być wprowadzona dodatkowa terapia. W przypadku prób *Nauck 2011*, *Göke 2010* oraz *Nauck 2007* wymagano stabilnej dawki metforminy (w badaniu *Nauck 2011* w dawce wynoszącej połowę maksymalnej tolerowanej, a w dwóch pozostałych próbach – w dawce co najmniej 1500 mg dziennie) na przynajmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem badania. W próbie *Nauck 2007* dozwolono udział zarówno chorych otrzymujących wcześniejszą terapię, bądź nie otrzymujących takiego leczenia, jednak okres wprowadzający zastosowany w badaniu pozwolił na wybranie do badania tych chorych, którzy nie uzyskiwali kontroli glikemii na stabilnej dawce metforminy. Z kolei w badaniach *Ferrannini 2009* oraz *Filozof 2010* wymagano ustabilizowanej dawki metforminy (1500 mg dziennie lub więcej) na co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania, jednak autorzy zaznaczyli że chorzy powinni otrzymywać metforminę ogółem przez co najmniej 3 miesiące. W przypadku trzech prób klinicznych (*Nauck 2011*, *Göke 2010* oraz *Nauck 2007*) wykluczono chorych otrzymujących terapię insuliną – w czasie roku poprzedzającego badania (dla dwóch pierwszych badań), lub 8 tygodni (badanie *Nauck 2007*). Ponadto, w badaniach *Nauck 2011* oraz *Göke 2010* wykluczono chorych stosujących odpowiednio preparaty odchudzające w czasie 30 dni przed włączeniem do badania oraz stosujących TZD w czasie 12 tygodni przed włączeniem.

W tabeli poniżej zebrano wybrane charakterystyki wyjściowe ocenianych chorych, wyróżnione dla każdej ze stron porównania pośredniego. W przypadku danych z kilku badań, parametry ciągle uśredniano (średnia ważona przez liczbę chorych), natomiast parametry dychotomiczne sumowano.

Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych ramion porównania pośredniego.

Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do poszczególnych ramion porównania pośredniego	DAPA	SU	DPP-4
Liczba uwzględnionych badań	1	5	4
Uwzględniane interwencje	dapagliflozyna	glipizyd, glimepiryd, gliklazyd	saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna
Liczba uwzględnionych chorych	400	3302	2925
Średni wiek [lata]	58	57,85*	57,66*
Liczba i odsetek mężczyzn, n (%)	55,3%	55,1%*	1798 (61,5%)*
Liczba i odsetek chorych rasy białej, n (%)	327 (81,8%)	2689 (81,4%)*	2394 (81,8%)*
Średni wynik BMI [kg/m ²]	31,7	31,38*	31,53*
Średni czas trwania choroby [lata]	6	6,09*	5,96*
Średnie stężenie HbA1c [%]	7,7	7,63*	7,29*
Średnie stężenie FPG [mg/dl]	162*	167,93*	169,81*
Średnia dawka metforminy [mg]	2000 [^]	1890,37**	1911,90**

[^] mediana w momencie randomizacji;

** w obliczeniach pominięto badania *Nauck 2011* (wyniki jako mediana) oraz *Nauck 2007* i *Filozof 2010* (nie przedstawiono w nich informacji o średniej dawce metforminy).

W przypadku ramienia DAPA, wykorzystano w obliczeniach dane tylko z jednego badania (*Nauck 2011*), uwzględniając populację łącznie 400 chorych. Z kolei, w ramieniu SU wykorzystano dane ze wszystkich 5 analizowanych prób, co dało łącznie populację 3302 chorych. W przypadku ramienia DPP-4 wykorzystano dane z 4 badań (*Göke 2010*, *Nauck 2007*, *Filozof 2010* oraz *Ferrannini 2009*) i liczebność tego ramienia wyniosła ostatecznie 2925 chorych.

Pomimo różnic w liczebności poszczególnych ramion porównania pośredniego, charakterystyki wyjściowe chorych były zbliżone w każdym z nich. Średni wiek ocenianych chorych wynosił około 58 lat w każdym z tych ramion, i wśród ocenianych chorych odnotowano niewielką przewagę mężczyzn (55-61%). W każdym z ramion większość chorych (około 80%) stanowili pacjenci rasy białej. Nie stwierdzono również, by wartość średniego wyniku BMI różniła się pomiędzy analizowanymi ramionami – w każdym z nich wynosił on około 31 kg/m². Czas trwania choroby u pacjentów włączonych do każ-

dego z tych ramion był podobny i wynosił około 6 lat, natomiast średnia zawartość HbA1c wynosiła około 8%. Średnie stężenie FPG również było podobne w przypadku trzech ocenianych grup leków, wynosząc od 162 do około 169 mg/dl. Dawka metforminy była zbliżona w analizowanych grupach, choć w przypadku ramienia dapagliflozyny jej mediana wyniosła około 2000 mg/dzień, natomiast dla pozostałych dwóch ramion podano wartość średnią i wyniosła ona około 1900 mg/dzień.

1.8.3 Porównanie interwencji stosowanych w analizowanych badaniach

W poniższej tabeli zebrano interwencje stosowane w poszczególnych badaniach, które składały się na ramiona wyróżnione w ramach porównania pośredniego.

Tabela 115. Charakterystyka interwencji stosowanych u chorych włączonych do poszczególnych ramion porównania pośredniego.

Ramię porównania pośredniego	Badanie	Dawka podawanego leku
DAPA	<i>Nauck 2011</i>	Dapagliflozyna w dawce 2,5 mg dziennie (mogła być zwiększana do maksymalnie 10 mg) + stabilna dawka metforminy 1500-2500 mg/dzień
	<i>Nauck 2011</i>	Glipizyd w dawce początkowej 5 mg dziennie (dopasowanej w zakresie do 20 mg) + stabilna dawka metforminy 1500-2500 mg/dzień
SU	<i>Göke 2010</i>	Glipizyd w dawce dopasowanej, w zakresie 5 do 20 mg/d + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d)
	<i>Nauck 2007</i>	Glipizyd w dawce dopasowanej, w zakresie 5 do 20 mg/d + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d)
	<i>Ferrannini 2009</i>	Glimepiryd w dawce dopasowanej, w zakresie 2 do 6 mg dziennie + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d)
	<i>Filozof 2010</i>	Gliklazyd w dawce dopasowanej 80-320 mg + stała dawka metforminy (1500 mg/d)
DPP-4	<i>Göke 2010</i>	Saksagliptyna 5 mg/d + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d)
	<i>Nauck 2007</i>	Sitagliptyna 100 mg/d + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d)
	<i>Ferrannini 2009</i>	Wildagliptyna 50 mg dwa razy dziennie + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d)
	<i>Filozof 2010</i>	Wildagliptyna 50 mg dwa razy dziennie + stała dawka metforminy (1500 mg/d)
Dozwolone leczenie dodatkowe		
<i>Nauck 2007</i>	Leki obniżające stężenie lipidów, leki stosowane w schorzeniach tarczycy, hormonalna terapia zastępcza, leki antykoncepcyjne, pod warunkiem zachowania ich stałych dawek, zabroniono stosowania jakiegokolwiek dodatkowego leczenia hipoglikemizującego	
<i>Ferrannini 2009</i>	Leki obniżające ciśnienie, obniżające stężenie lipidów, inhibitory agregacji płytek krwi Od 24. tygodnia dozwolono stosowanie pioglitazonu jako leku ratunkowego u chorych z maksymalną dawką glimepirydu i stężeniem HbA1c > 8,0%	

Po stronie DAPA, gdzie wykorzystano dane tylko z jednego badania, wszyscy chorzy otrzymywali dapagliflozynę w początkowej dawce 2,5 mg dziennie, która następnie mogła być zwiększana do maksymalnie 10 mg. Oprócz dapagliflozyny, wszyscy chorzy otrzymywali również metforminę w stabilnej dawce 1500-2500 mg/dzień.

Po stronie SU włączono grupy chorych otrzymujących różne rodzaje pochodnych sulfonilomocznika w ramach pięciu badań klinicznych. W przypadku trzech badań (*Nauck 2011*, *Göke 2010* oraz *Nauck 2007*), chorzy otrzymywali podobny schemat leczenia – glipizyd w dawce początkowej 5 mg, która mogła zostać zwiększona do maksymalnie 20 mg, w skojarzeniu ze stabilną dawką metforminy ≥ 1500 mg dziennie. W dwóch pozostałych badaniach, *Ferrannini 2009* oraz *Filozof 2010*, chorzy otrzymywali inne pochodne sulfonilomocznika, odpowiednio glimepiryd oraz gliklazyd. Glimepiryd podawano w dawkach z zakresu 2-6 mg dziennie, natomiast gliklazyd – w dawce 80-320 mg dziennie. W przypadku obu leków stosowano skojarzenie z metforminą w stabilnej dawce (≥ 1500 mg dziennie).

W przypadku grupy DPP-4 wykorzystano dane pochodzące z czterech badań. W dwóch, *Ferrannini 2009* oraz *Filozof 2010* stosowano ten sam lek – wildagliptynę – w zgodnym schemacie, 50 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z metforminą w dawce ≥ 1500 mg na dzień. Z kolei w próbie *Göke 2010* chorzy otrzymywali saksagliptynę w dawce 5 mg/dzień, natomiast uczestnicy próby *Nauck 2007* dostawali sitagliptynę w dawce 100 mg dziennie – oba leki stosowano w skojarzeniu z metforminą (≥ 1500 mg/d).

W dwóch badaniach, *Nauck 2007* oraz *Ferrannini 2009*, w odróżnieniu od pozostałych badań przedstawiono informacje na temat dozwolonego leczenia dodatkowego. W pierwszej z tych prób dozwolono stosowanie leków obniżających stężenie lipidów, leków stosowanych w schorzeniach tarczycy, hormonalnej terapii zastępczej oraz leków antykoncepcyjnych, pod warunkiem zachowania ich stałych dawek stosowanych przed rozpoczęciem badania. W drugiej dozwolono leki obniżające ciśnienie, obniżające stężenie lipidów oraz inhibitory agregacji płytek krwi. Od 24 tygodnia badania *Ferrannini 2009* dozwolono stosowanie pioglitazonu jako leku ratunkowego u chorych z maksymalną dawką glimepirydu i stężeniem HbA1c $> 8,0\%$.

1.8.4 Zakres przeprowadzonych analiz

W celu porównania skuteczności klinicznej dapagliflozyny oraz inhibitorów DPP-4, w analizie uwzględniono: zmiany zawartości HbA1c, zmiany masy ciała, zmiany skurczowego ciśnienia krwi oraz częstość występowania epizodów hipoglikemii. Zmiany zawartości HbA1c były głównym punktem końcowym analizowanych badań, odzwierciedlającym kontrolę glikemii w dłuższym okresie czasu. Z uwagi na brak danych odnośnie zmian skurczowego ciśnienia krwi, które można było wykorzystać

w porównaniu pośrednim, nie wykonano obliczeń dla tego punktu końcowego. Przedstawiono również wyniki dla DAPA vs SU – porównania stanowiącego element pośredni, łączący DAPA oraz DPP-4.

W celu porównania bezpieczeństwa wybrano jako punkty końcowe częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z leczeniem, częstość występowania przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych oraz te poszczególne działania niepożądane, dla których można było wykonać porównanie pośrednie dapagliflozyny z pozostałymi lekami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim.

Dla wybranych punktów końcowych (zmiany zawartości HbA1c, zmiany masy ciała, częstości hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii, a także przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych) w tabelach prezentujących wyniki zamieszczono również łączne wartości dla ocenianego efektu (średnia zmiana od wartości wyjściowej w przypadku punktów ciągłych lub proporcja dla punktów dychotomicznych), odzwierciedlające dane uzyskane w analizie MTC. Obliczenia przeprowadzono wykorzystując różnice bądź ilorazy szans uzyskane w modelu porównania pośredniego oraz uśrednioną (średnia ważona odwrotną wariancją) zmianę od wartości wyjściowej (dane ciągłe) lub wypadkowy odsetek (metaanaliza proporcji, dane dychotomiczne) wartości dla grupy SU. Wobec tej wartości obliczano następnie średnią zmianę od wartości wyjściowej (dane ciągłe) oraz proporcję (dane dychotomiczne), w grupie DAPA oraz DPP-4. Dzięki tym obliczeniom uzyskano średnie miary efektu w danych grupach, co umożliwiło ich wykorzystanie w modelu analizy ekonomicznej.

1.8.5 Wyniki porównania pośredniego

1.8.5.1 Skuteczność kliniczna

1.8.5.1.1 Zmiany zawartości HbA1c

Wszystkie analizowane badania oceniały punkt końcowy, jakim była zmiana zawartości HbA1c podczas 52 tygodni leczenia. Ponieważ dla tego punktu końcowego w dwóch badaniach, *Göke 2010* oraz *Nauck 2007*, przedstawiono również dane dla populacji mITT (w pozostałych *per protocol*), zdecydowano się przedstawić analizy wykorzystujące oba zestawy tych danych.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki dla tego punktu końcowego z każdego analizowanego badania (populacja mITT badania *Nauck 2011* oraz *per protocol* w pozostałych badaniach), które posłużyły następnie do obliczenia różnic pomiędzy poszczególnymi interwencjami w ramach porównania pośredniego. W tabeli zamieszczono również wyniki porównania pośredniego, uzyskane zarówno przy pomocy modelu efektów stałych (z ang. *fixed*), jak również modelu efektów losowych (z ang. *random*).

Tabela 116. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian zawartości HbA1c podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji.

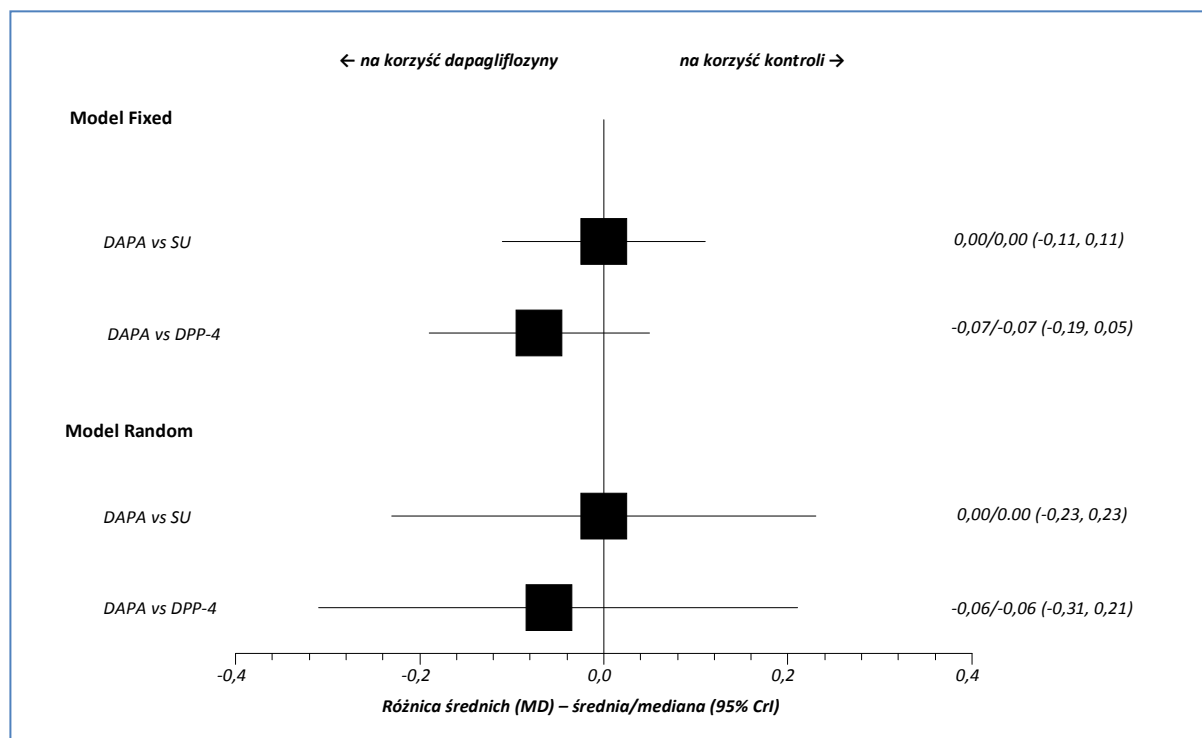
Badanie	Zmiana od wartości wyjściowej (SE)		
	DAPA	DPP-4	SU
Nauck 2011	-0,52 (0,04)	-	-0,52 (0,04)
Göke 2010	-	-0,74 (0,04)	-0,80 (0,04)
Nauck 2007	-	-0,67 (0,04)	-0,67 (0,04)
Ferrannini 2009	-	-0,44 (0,02)	-0,53 (0,02)
Filozof 2010	-	-0,81 (0,06)	-0,85 (0,06)
Łącznie (MTC)	Model Fixed	-0,61	-0,54
	Model Random	-0,61	-0,55
Wynik porównania pośredniego – różnica zmian średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	0,00/0,00 (-0,11; 0,11); NS		0,00/0,00 (-0,23; 0,23); NS
DAPA vs DPP-4	-0,07/-0,07 (-0,19; 0,05); NS		-0,06/-0,06 (-0,31; 0,21); NS

NS – nieistotne statystycznie.

Porównanie pośrednie wykonane metodą MTC nie wykazało znamienych statystycznie różnic w zmniejszaniu zawartości HbA1c pomiędzy dapagliflozyną a pozostałymi interwencjami uwzględnianymi w ramach porównania pośredniego, bez względu na zastosowany model statystyczny. Różnice zmian HbA1c dla porównania DAPA vs SU wyniosły 0,00 (mediana 0,00 [95% CrI: -0,11; 0,11]) w modelu efektów stałych; zbliżone wyniki uzyskano również w modelu efektów losowych, gdzie różnica średnich wyniosła 0,00 (mediana 0,00 [95% CrI: -0,23; 23]). W porównaniu DAPA vs DPP-4 oszacowane różnice pomiędzy grupami wyniosły -0,07 (mediana: -0,07 [95% CrI: -0,19; 0,05]) w przypadku modelu *fixed*, natomiast w modelu *random* różnice te wyniosły -0,06 (mediana -0,06 [95% CrI: -0,31; 0,21]).

Wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim ocenianych interwencji zestawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 26. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian zawartości HbA1c podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji.



W tabeli poniżej zamieszczono również dane wyjściowe oraz wyniki porównania pośredniego oceny zmian zawartości HbA1c w przypadku uwzględnienia danych dla populacji mITT badań Göke 2010 oraz Nauck 2007.

Tabela 117. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian zawartości HbA1c podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji – uwzględnienie wyników w populacji mITT badań Göke 2010 oraz Nauck 2007.

Badanie	Zmiana od wartości wyjściowej (SE)		
	DAPA	DPP-4	SU
Nauck 2011	-0,52 (0,04)	-	-0,52 (0,04)
Göke 2010	-	-0,57 (0,039*)	-0,66 (0,039*)
Nauck 2007	-	-0,51 (0,04)	-0,56 (0,04)
Ferrannini 2009	-	-0,44 (0,02)	-0,53 (0,02)
Filozof 2010	-	-0,81 (0,06)	-0,85 (0,06)
łącznie (MTC)	Model Fixed	-0,57	-0,49
	Model Random	-0,57	-0,49
Porównanie:		Model Fixed	Model Random



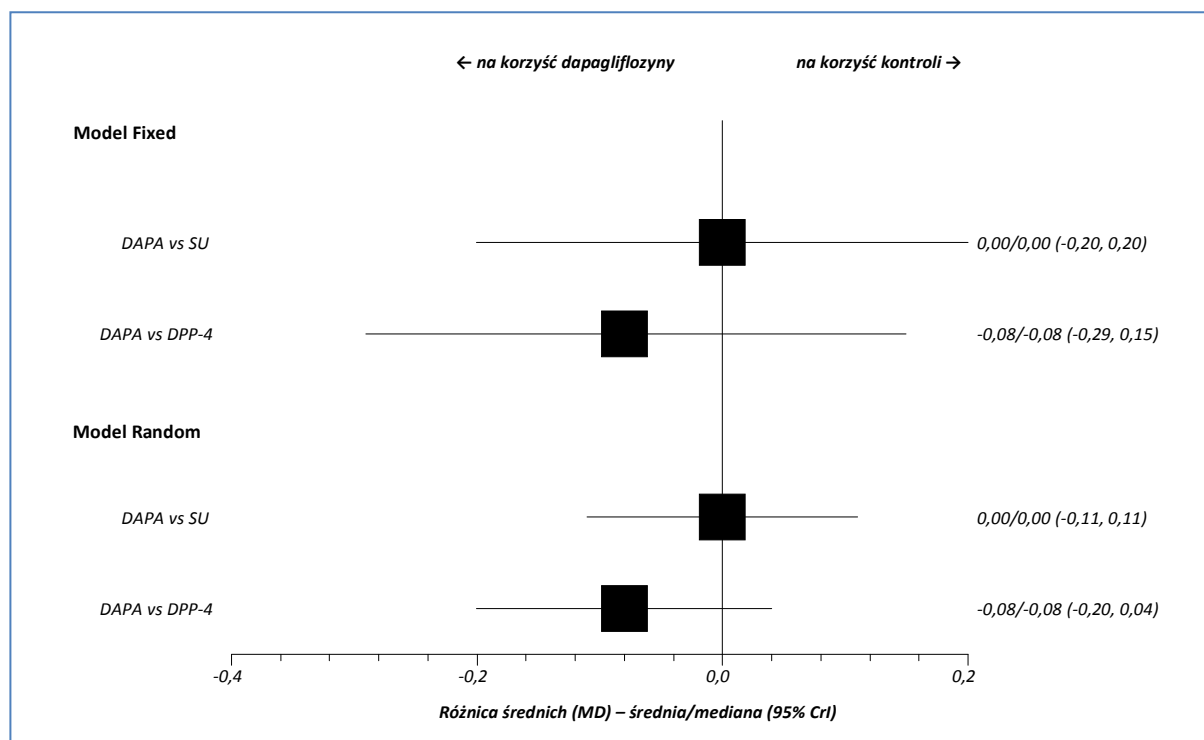
Badanie	Zmiana od wartości wyjściowej (SE)		
	DAPA	DPP-4	SU
DAPA vs SU	0,00/0,00 (-0,20; 0,20)		0,00/0,00 (-0,11; 0,11)
DAPA vs DPP-4	-0,08/-0,08 (-0,29; 0,15)		-0,08/-0,08 (-0,20; 0,04)

* dane zaczerpnięto z publikacji *Oxford Outcomes 2011* dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny;
NS nieistotne statystycznie.

Wyniki porównania pośredniego w przypadku uwzględnienia danych dla populacji mITT w badaniach *Göke 2010* oraz *Nauck 2007* były zbliżone do tych uzyskanych z analizy, gdzie dane z tych badań pochodziły z populacji *per protocol*. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy DAPA a uwzględnianymi komparatorami, niezależnie od wykorzystanego modelu (*fixed* lub *random*). Różnica zmian zawartości HbA1c dla porównania DAPA vs SU wyniosła 0,00 (mediana 0,00 [95% CrI: -0,20; 0,20]) dla modelu efektów stałych (*fixed*), oraz 0,00 (mediana 0,00 [95% CrI: -0,11; 0,11]) dla modelu efektów losowych (*random*), w obu przypadkach były nieistotne statystycznie. Z kolei dla porównania DAPA vs DPP-4 wartości te wyniosły odpowiednio -0,08 (mediana -0,08 [95% CrI: -0,29; 0,15]) oraz -0,08 (mediana -0,08 [95% CrI: -0,20; 0,04]), wyniki również nieistotne statystycznie.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego zestawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 27. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian zawartości HbA1c podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji – uwzględnienie wyników w populacji mITT badań *Göke 2010* oraz *Nauck 2007*.



1.8.5.1.2 Zmiany masy ciała

We wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim oceniano zmiany masy ciała chorych po 52 tygodniach leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono zmiany od wartości wyjściowej masy ciała podczas leczenia poszczególnymi lekami w analizowanych badaniach, a także wynik porównania pośredniego (różnicę zmian pomiędzy ocenianymi interwencjami). Zaznaczyć należy, że w przypadku badania *Göke 2010* wartości błędu standardowego odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji opisującej to badanie, natomiast w próbie *Filozof 2010* konieczna była imputacja błędów standardowych w każdej z grup, którą wykonano na podstawie przedstawionej w badaniu różnicy zmian pomiędzy grupami według metody opisanej w podręczniku Cochrane (*Higgins 2011*).

Tabela 118. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian masy ciała podczas 52 tygodniowego okresu obserwacji.

Badanie		Zmiana o wartości wyjściowej (SE)		
		DAPA	DPP-4	SU
<i>Nauck 2011</i>		-3,22 (0,18)	-	1,44 (0,18)
<i>Göke 2010</i>		-	-1,10 (0,20)	1,10 (0,16)
<i>Nauck 2007</i>		-	-1,50 (0,28)	1,10 (0,28)
<i>Ferrannini 2009</i>		-	-0,23 (0,11)	1,56 (0,12)
<i>Filozof 2010</i>		-	0,08 (0,28)	1,36 (0,27)
łącznie (MTC)	Model Fixed	-3,28	-0,54	1,38
	Model Random	-3,28	-0,58	
Wynik porównania pośredniego – różnica zmian średnia/mediana (95% CrI)				
Porównanie:		Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU		-4,66/-4,66 (-5,16; -4,16); IS		-4,66/-4,66 (-6,37; -2,96); IS
DAPA vs DPP-4		-2,75/-2,75 (-3,30; -2,20); IS		-2,70/-2,71 (-4,61; -0,79); IS

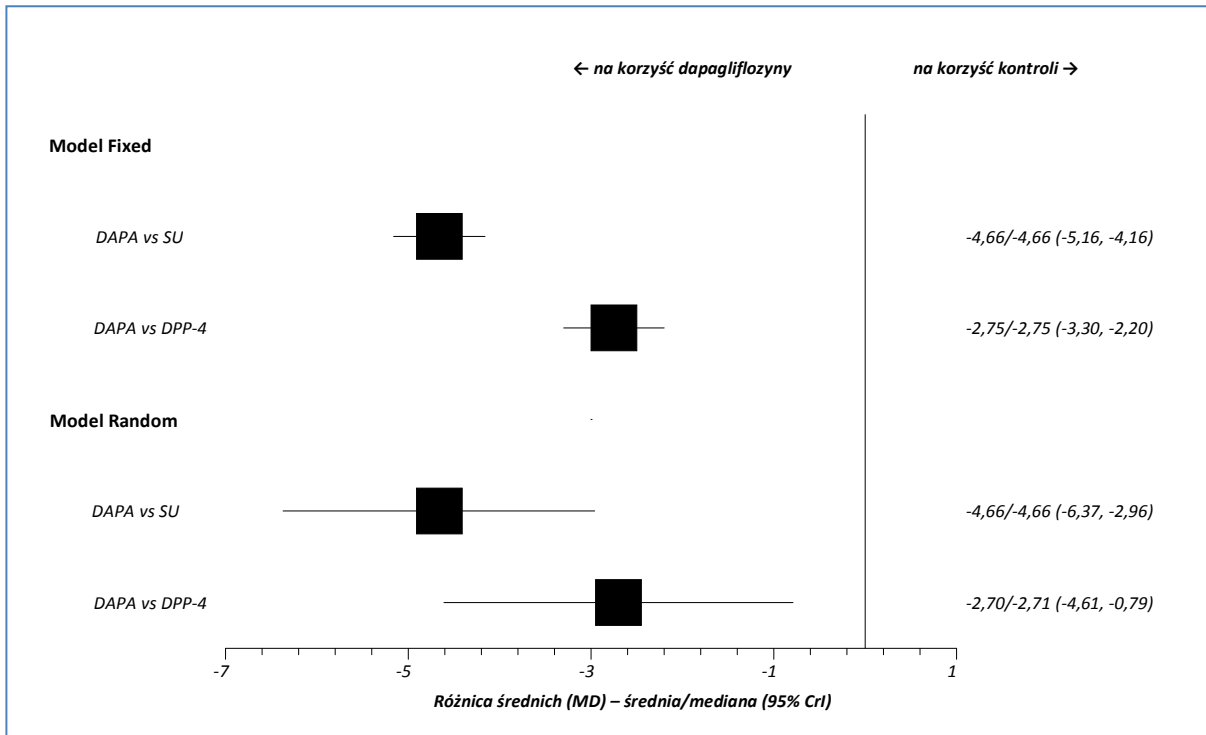
IS istotne statystycznie.

W każdym z przeprowadzonych porównań dapagliflozyna znacząco zmniejszała masę ciała leczonych chorych, w stopniu większym niż komparatory. Dla porównania DAPA vs SU różnica w zmianie masy ciała pomiędzy tymi grupami wyniosła -4,66 (mediana -4,66 [95% CrI: -5,16; -4,16]) w modelu efektów stałych (z ang. *fixed*) i wynik ten był znacząco statystycznie. Podobne rezultaty odnotowano wykorzystując model efektów losowych (z ang. *random*) – różnica pomiędzy grupami wyniosła -4,66 (mediana -4,66 [95% CrI: -6,37; -2,96]). Z kolei w porównaniu DAPA vs DPP-4 różnice pomiędzy

grupami były mniejsze, jednak wciąż wskazywały na znamienne korzystniejszy efekt w grupie dapagliflozyny: -2,75 (mediana -2,75 [95% CrI: -3,30; -2,20]) w modelu efektów stałych, oraz -2,70 (mediana -2,71 [95% CrI: -4,61; -0,79]) w modelu efektów losowych.

Wyniki porównania pośredniego przedstawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 28. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian masy ciała podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji.



1.8.5.1.3 Hipoglikemia

Ocenę częstości występowania epizodów hipoglikemii wykonano w czterech analizowanych badaniach – Nauck 2011, Göke 2010, Nauck 2007 oraz Ferrannini 2009. Liczbę oraz odsetek chorych, u których odnotowano hipoglikemię przedstawiono w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej również wynik porównania pośredniego – iloraz szans wystąpienia hipoglikemii pomiędzy dapagliflozyną oraz pochodnymi sulfonilomocznika lub inhibitorami DPP-4.

Tabela 119. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania hipoglikemii podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji.

Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Nauck 2011	14/406 (3,45%)	-	162/408 (39,71%)
Göke 2010	-	13/428 (3,04%)	156/430 (36,28%)

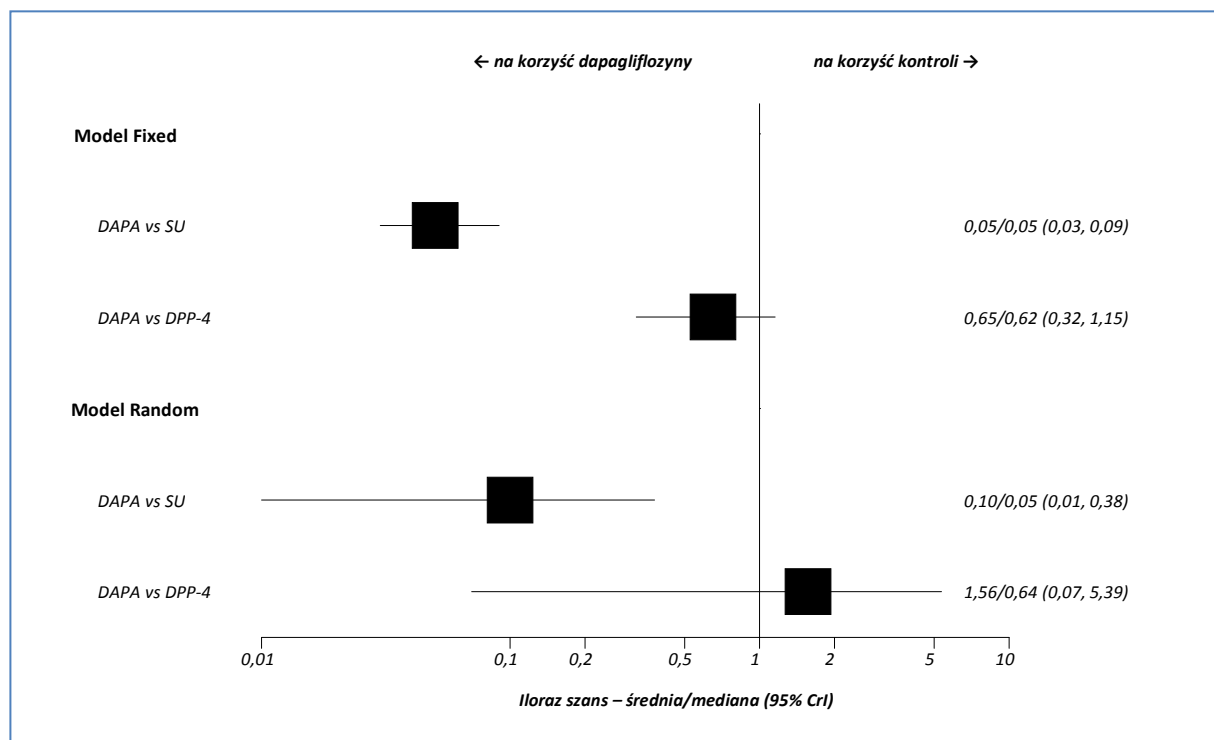
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Nauck 2007	-	29/588 (4,93%)	187/584 (32,02%)
Ferrannini 2009	-	23/1389 (1,66%)	224/1383 (16,20%)
łącznie (MTC)	Model Fixed	0,023	0,027
	Model Random	0,043	0,042
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	0,05/0,05 (0,03; 0,09); IS		0,10/0,05 (0,01; 0,38); IS
DAPA vs DPP-4	0,65/0,62 (0,32; 1,15); NS		1,56/0,64 (0,07; 5,39); NS

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

W porównaniu do pochodnych sulfonylomocznika, częstość występowania epizodów hipoglikemii była znamienne niższa w przypadku zastosowania dapagliflozyny, w obu analizowanych modelach. Iloraz szans wystąpienia tego zdarzenia w modelu efektów stałych (z ang. *fixed*) wyniósł 0,05 (mediana 0,05 [95% CrI: 0,03; 0,09]), natomiast w modelu efektów losowych (z ang. *random*) – 0,10 (mediana 0,05 [95% CrI: 0,01; 0,38]) i oba te wyniki były istotne statystycznie. Dla porównania DAPA vs DPP-4 nie odnotowano jednak znamienych statystycznie różnic, zarówno w modelu efektów stałych, gdzie iloraz szans wystąpienia hipoglikemii pomiędzy analizowanymi grupami wyniósł 0,65 (mediana 0,62 [95% CrI: 0,32; 1,15]), jak również modelu efektów losowych, gdzie iloraz ten wyniósł 1,56 (mediana 0,64 [95% CrI: 0,07; 5,39]).

Wyniki porównania pośredniego zestawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 29. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania hipoglikemii podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji.



1.8.5.1.4 Ciężka hipoglikemia

Ciężką hipoglikemię (z ang. *major hypoglycemic events*) zdefiniowano w badaniu *Nauck 2011* jako objawowy epizod hipoglikemii, wymagający pomocy osób trzecich z uwagi na poważne upośledzenie świadomości lub zachowania, ze stężeniem glukozy w kapilarach bądź osoczu wynoszącym < 54 mg/dl (3 mmol/l), który ustępował po podaniu glukozy lub glukagonu. Informacje na temat ciężkich epizodów hipoglikemii odnaleziono również w próbach *Göke 2010*, *Nauck 2007* oraz *Ferrannini 2009*. W próbach *Göke 2010* oraz *Ferrannini 2009* zaznaczono jedynie, że epizody hipoglikemii były ciężkie (*severe*), bez szczegółowej definicji, natomiast w próbie *Nauck 2007* ciężką hipoglikemię definiowano jako wymagającą pomocy medycznej lub wykazującą znaczne nasilenie (*marked severity*). Dane na temat częstości występowania ciężkiej hipoglikemii zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 120. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania hipoglikemii podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji.

Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
<i>Nauck 2011</i>	0/406 (0%)	-	3/408 (0,73%)
<i>Göke 2010</i>	-	0/428 (0%)	7/430 (1,63%)
<i>Nauck 2007</i>	-	1/588 (0,17%)	7/584 (1,20%)

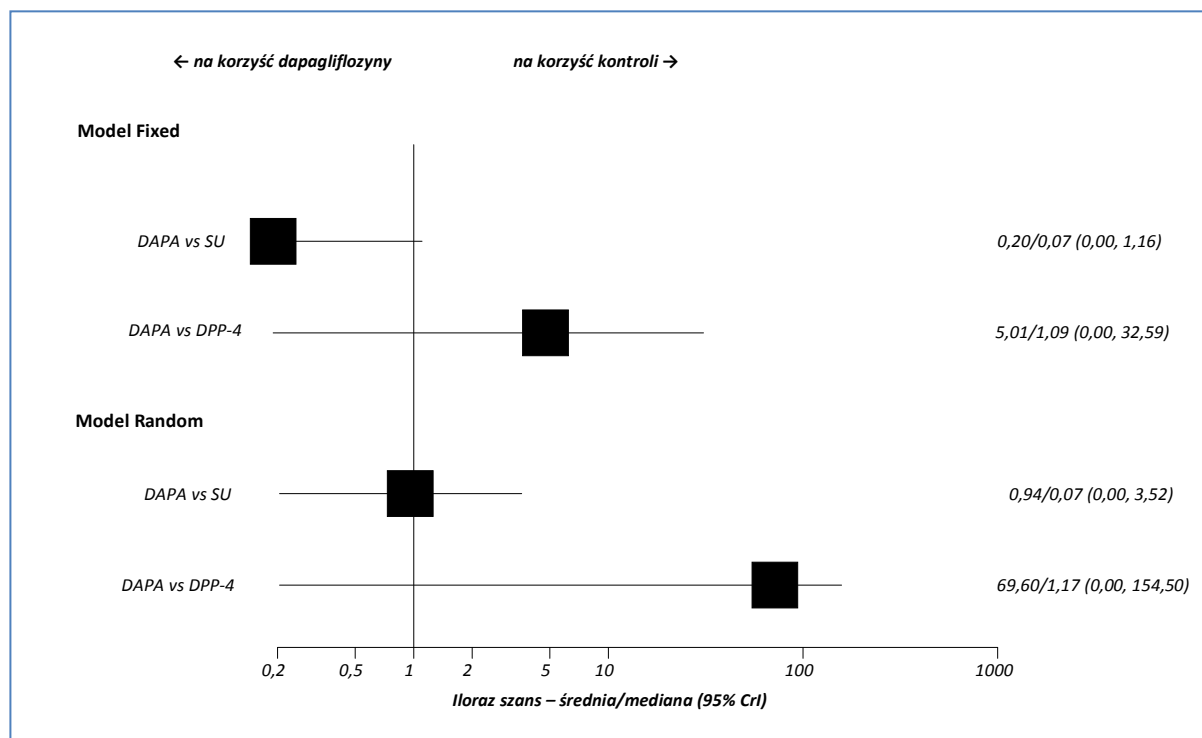
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
<i>Ferrannini 2009</i>	-	0/1389 (0%)	10/1383 (0,72%)
łącznie (MTC)	Model Fixed	0,002	0,001
	Model Random	0,009	0,010
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	0,20/0,07 (0,00; 1,16); NS		0,94/0,07 (0,00; 3,52); NS
DAPA vs DPP-4	5,01/1,09 (0,00; 32,59); NS		69,60/1,17 (0,00; 154,50); NS

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

Porównanie pośrednie nie wykazało znamiennej różnicy w częstości występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii, bez względu na rodzaj zastosowanego modelu (*fixed* lub *random*). Iloraz szans wystąpienia ciężkiej hipoglikemii wyniósł 0,20 (mediana 0,07 [95% CrI: 0,00; 1,16]) oraz 0,94 (mediana 0,07 [95% CrI: 0,00; 3,52]) odpowiednio dla tych modeli w porównaniu DAPA vs SU, oraz odpowiednio 5,01 (mediana 1,09 [95% CrI: 0,00; 32,59]) i 69,60 (mediana 1,17 [95% CrI: 0,00; 154,50]), dla porównania DAPA vs DPP-4.

Wyniki porównania pośredniego zestawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 30. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii.



1.8.5.2 Bezpieczeństwo

1.8.5.2.1 Jakiegokolwiek działania niepożądane

W przypadku wszystkich analizowanych badań przedstawiono dane na temat częstości występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych (czyli odnotowanego przypadku pojawienia się działania niepożądanego bez względu na rodzaj) i dane te zestawiono w tabeli poniżej. Przedstawiono w niej również wyniki porównania pośredniego uzyskane przy wykorzystaniu tych danych.

Tabela 121. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych.

Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Nauck 2011	318/406 (78,33%)	-	318/408 (77,94%)
Göke 2010	-	260/418 (62,20%)	293/430 (68,14%)
Nauck 2007	-	419/588 (71,26%)	444/584 (76,03%)
Ferrannini 2009	-	1035/1389 (74,51%)	1121/1383 (81,06%)
Filozof 2010	-	315/510 (61,76%)	302/493 (61,26%)



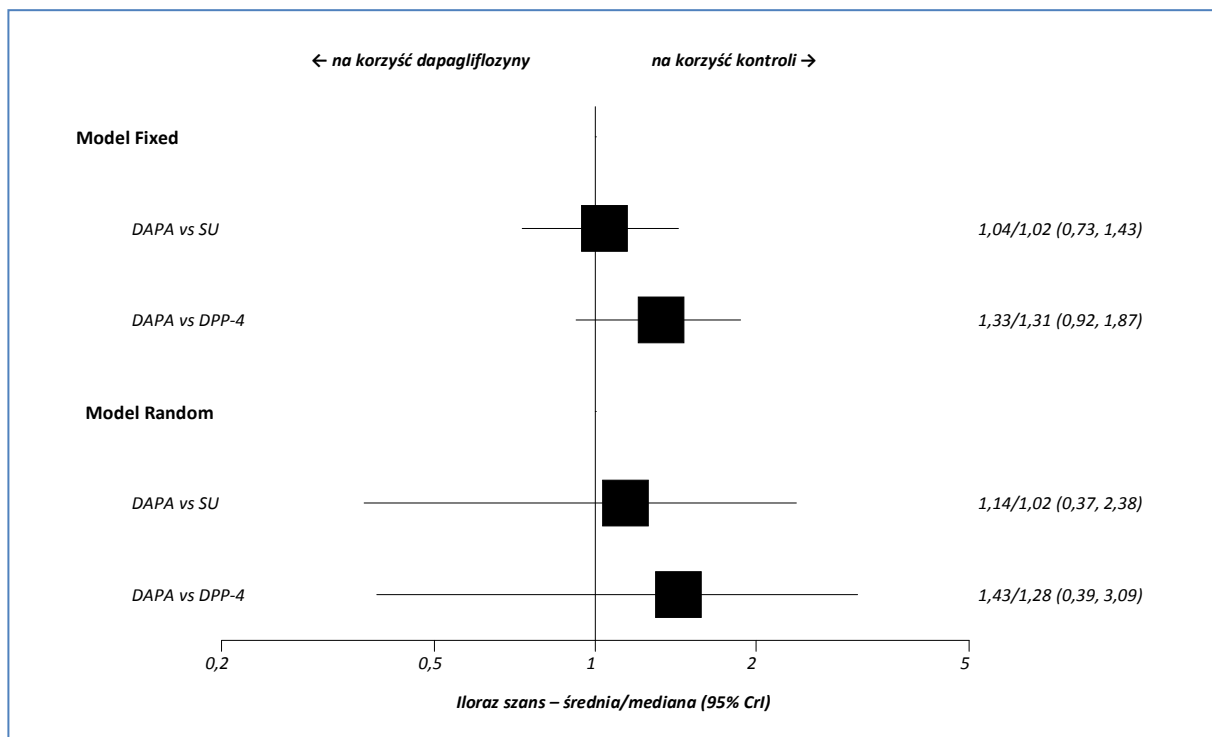
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	1,04/1,02 (0,73; 1,43); NS		1,14/1,02 (0,37; 2,38); NS
DAPA vs DPP-4	1,33/1,31 (0,92; 1,87); NS		1,43/1,28 (0,39; 3,09); NS

* DAPA tylko w badaniu *Nauck 2011*, w pozostałych próbach DPP-4;
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w modelu efektów stałych (z ang. *fixed*), jak również w modelu efektów losowych (z ang. *random*), nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy DAPA a wybranymi grupami leków (SU oraz DPP-4). W porównaniu DAPA z SU ilorazy szans wyniosły odpowiednio dla modelu *fixed* oraz *random* 1,04 (mediana 1,02 [95% CrI: 0,73; 1,43]) oraz 1,14 (mediana 1,02 [95% CrI: 0,37; 2,38]). Z kolei, dla porównania DAPA vs DPP-4 ilorazy te wyniosły 1,33 (mediana 1,31 [95% CrI: 0,92; 1,87]) oraz 1,43 (mediana 1,28 [95% CrI: 0,39; 3,09]).

Wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego zebrano również na wykresie poniżej.

Wykres 31. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych.



1.8.5.2.1 Poważne działania niepożądane

Autorzy analizowanych badań przedstawili dane dotyczące częstości występowania poważnych działań niepożądanych i dane te zebrano w tabeli poniżej, prezentując równocześnie wyniki porównania pośredniego poszczególnych grup leków uwzględnianych w niniejszej analizie.

Tabela 122. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania poważnych działań niepożądanych.

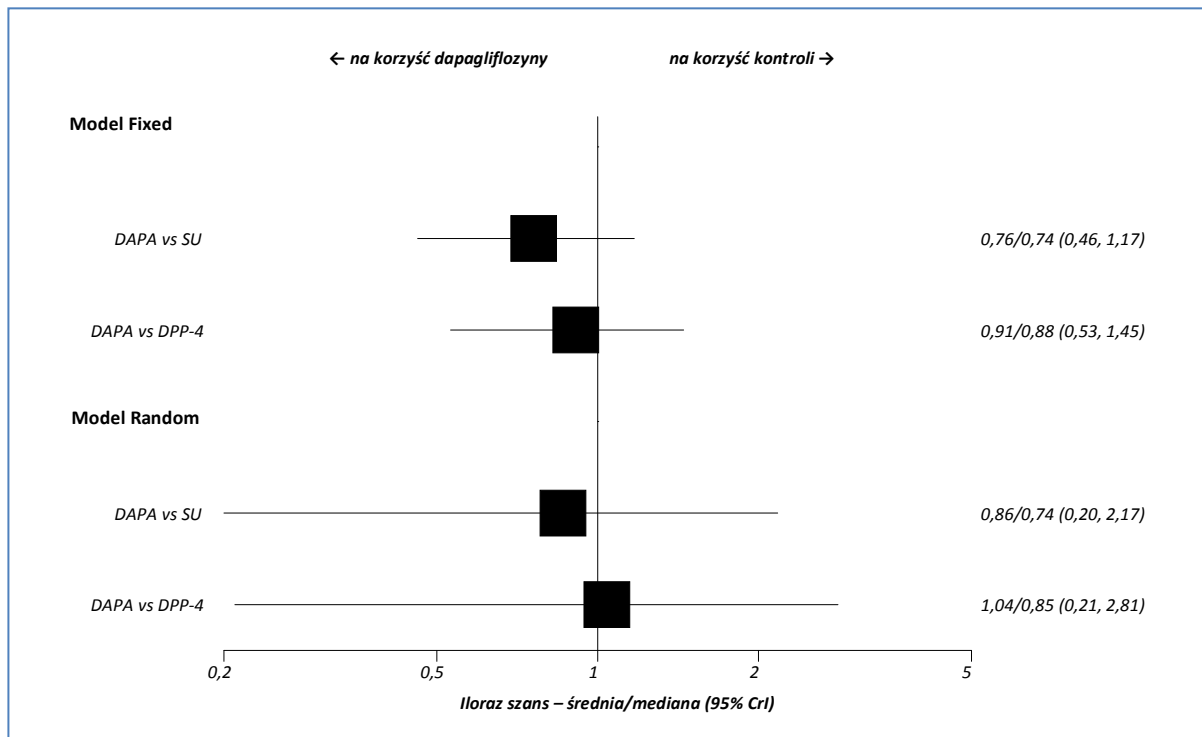
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Nauck 2011	35/406 (8,62%)	-	46/408 (11,27%)
Göke 2010	-	39/428 (9,11%)	32/430 (7,44%)
Nauck 2007	-	43/588 (7,31%)	44/584 (7,53%)
Ferrannini 2009	-	99/1389 (7,13%)	132/1383 (9,54%)
Filozof 2010	-	34/510 (6,67%)	43/493 (8,72%)
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	0,76/0,74 (0,46; 1,17)		0,86/0,74 (0,20; 2,17)
DAPA vs DPP-4	0,91/0,88 (0,53; 1,45)		1,04/0,85 (0,21; 2,81)

NS nieistotne statystycznie.

W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w szansie wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zarówno w ramach modelu efektów stałych, jak również efektów losowych. Iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych dla porównania DAPA vs SU wyniósł 0,76 (mediana 0,74 [95% CrI: 0,46; 1,17]) w modelu efektów stałych, oraz 0,86 (mediana 0,74 [95% CrI: 0,20; 2,17]) w modelu efektów losowych; oba wyniki były nieistotne statystycznie. Z kolei dla porównania DAPA vs DPP-4 iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych wyniósł 0,91 (mediana 0,88 [95% CrI: 0,53; 1,45]) w modelu efektów stałych oraz 1,04 (mediana 0,85 [95% CrI: 0,21; 2,81]) w modelu efektów losowych, wyniki również nie osiągnęły granicy istotności statystycznej.

Wyniki porównania pośredniego zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 32. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania poważnych działań niepożądanych.



1.8.5.2.1 Poważne działania niepożądane związane z leczeniem

W przypadku trzech analizowanych badań (*Nauck 2011, Göke 2010 oraz Nauck 2007*), autorzy przedstawili częstość występowania poważnych działań niepożądanych, które zostały uznane za związane z leczeniem. Zarówno dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim, a także jego wynik przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 123. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem.

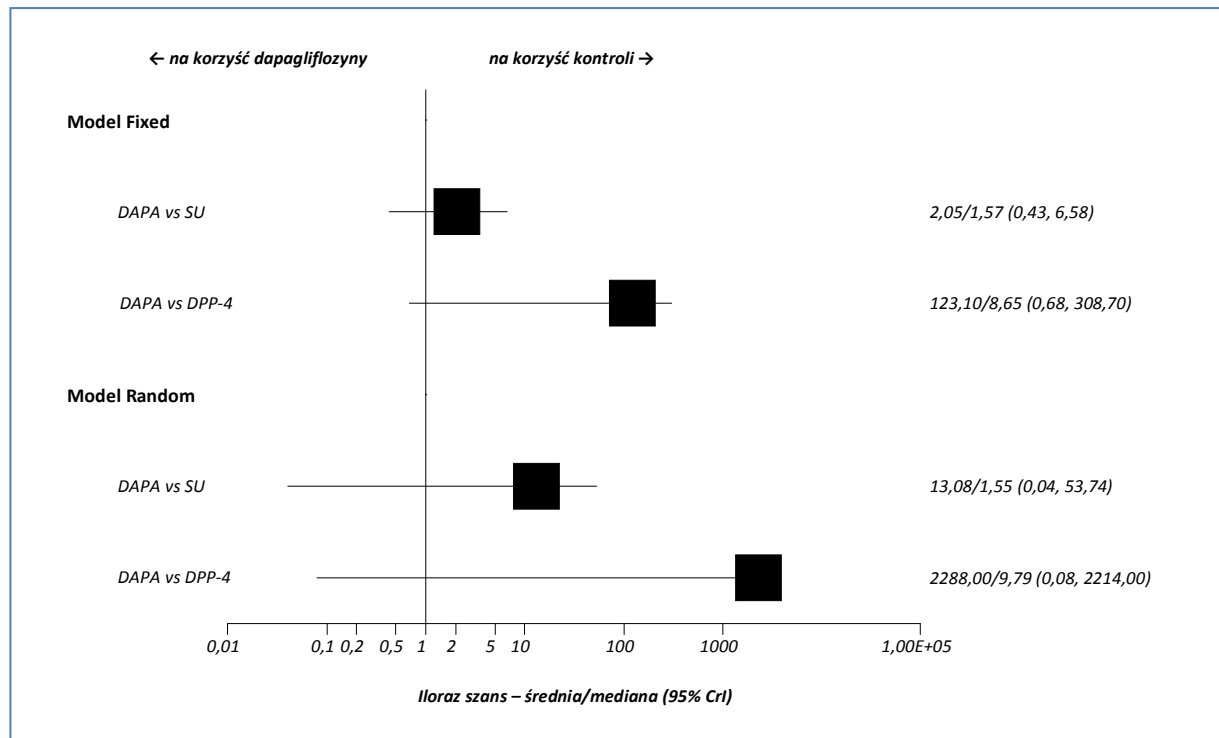
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
<i>Nauck 2011</i>	6/406 (1,48%)	-	4/408 (0,98%)
<i>Göke 2010</i>	-	0/428 (0,00%)	1/430 (0,23%)
<i>Nauck 2007</i>	-	0/588 (0,00%)	2/584 (0,34%)
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	2,05/1,57 (0,43; 6,58); NS		13,08/1,55 (0,04; 53,74); NS
DAPA vs DPP-4	123,10/8,65 (0,68; 308,70); NS		2288,00/9,79 (0,08; 2214,00); NS

NS nieistotne statystycznie.

Poważne działania niepożądane związane z leczeniem nie były częste w analizowanych grupach, co skutkowało wysokimi wartościami ilorazu szans ich wystąpienia, szczególnie dla porównania DAPA vs DPP-4, jednak w żadnym przypadku nie odnotowano wyniku znamiennego statystycznie. W porównaniu DAPA vs SU ilorazy szans wystąpienia opisywanego zdarzenia wyniosły odpowiednio dla modelu efektów stałych (z ang. *fixed*) oraz losowych (z ang. *random*) wyniosły 2,05 (mediana 1,57 [95% CrI: 0,43; 6,58]) oraz 13,08 (mediana 1,55 [95% CrI: 0,04; 53,74]). W przypadku porównania DAPA vs DPP-4 ilorazy szans w modelu efektów stałych oraz losowych wyniosły odpowiednio 123,10 (mediana 8,65 [95% CrI: 0,68; 308,70]) oraz 2288,00 (mediana 9,79 [95% CrI: 0,08; 2214,00]).

Wyniki porównania pośredniego zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 33. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem.



1.8.5.2.1 Działania niepożądane związane z leczeniem

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem została przedstawiona we wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Dane dla tego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej, razem z wynikiem tego porównania.

Tabela 124. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem.

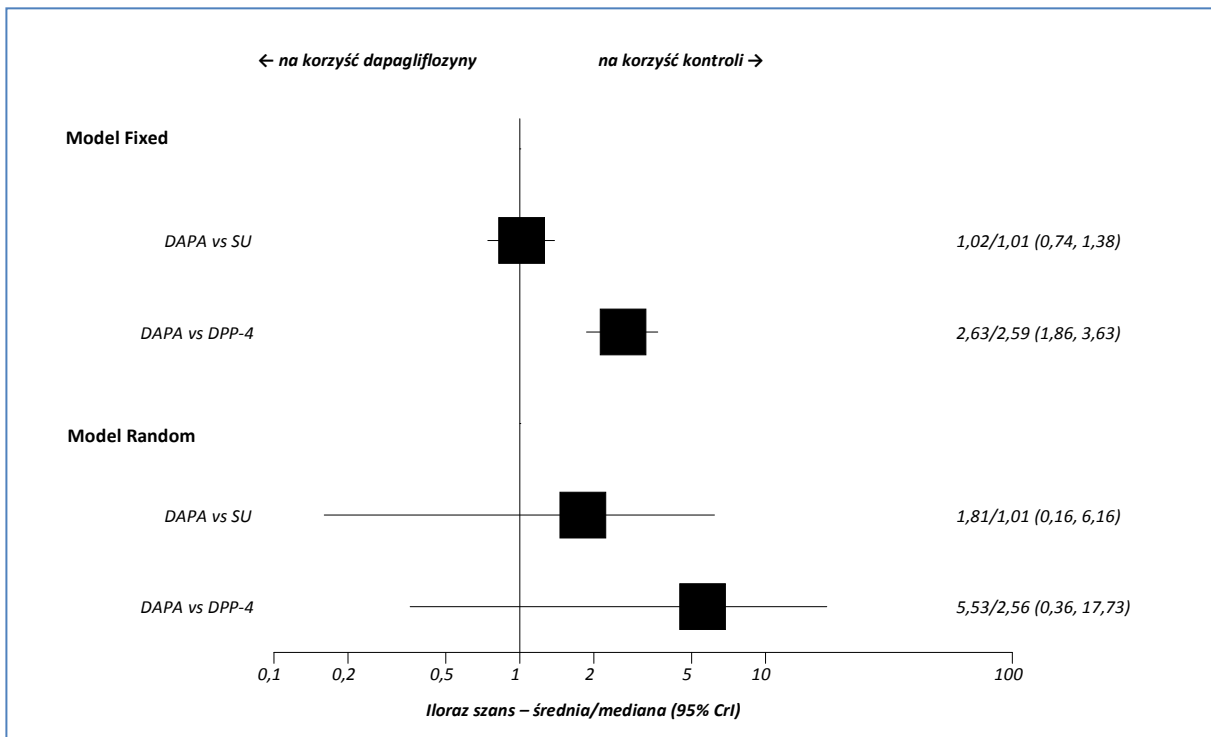
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Nauck 2011	110/406 (27,09%)	-	110/408 (26,96%)
Göke 2010	-	42/428 (9,81%)	134/430 (31,16%)
Nauck 2007	-	85/588 (14,46%)	177/584 (30,31%)
Ferrannini 2009	-	244/1389 (17,57%)	494/1383 (35,72%)
Filozof 2010	-	60/510 (11,76%)	81/493 (16,43%)
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	1,02/1,01 (0,74; 1,38); NS		1,81/1,01 (0,16; 6,16); NS
DAPA vs DPP-4	2,63/2,59 (1,86; 3,63); IS		5,53/2,56 (0,36; 17,73); NS

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

Porównanie DAPA vs SU nie przyniosło znamienych statystycznie rezultatów, zarówno w modelu efektów stałych (z ang. *fixed*), jak również modelu efektów losowych (z ang. *random*) – ilorazy szans dla tych porównań wyniosły odpowiednio 1,02 (mediana 1,01 [95% CrI: 0,74; 1,38]) oraz 1,81 (mediana 1,01 [95% CrI: 0,16; 6,16]). Natomiast w porównaniu DAPA vs DPP-4 odnotowano istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami w wyniku zastosowania modelu efektów stałych – iloraz szans w tym przypadku wyniósł 2,63 (mediana 2,59 [95% CrI: 1,86; 3,63]) i był znamieny statystycznie. W przypadku zastosowania modelu efektów losowych dla tego samego porównania, nie odnotowano znamienych różnic: OR = 5,53 (mediana 2,56 [95% CrI: 0,36; 17,73]).

Dodatkowo, wyniki porównania pośredniego zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 34. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem.



1.8.5.2.1 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W poniższej tabeli zaprezentowano dane wyjściowe wykorzystane do pośredniej oceny częstości występowania przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, a także wyniki porównania pośredniego wykonanego dla tego punktu końcowego.

Tabela 125. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych.

Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Nauck 2011	37/406 (9,11%)	-	24/408 (5,88%)
Göke 2010	-	18/428 (4,21%)	19/430 (4,42%)
Nauck 2007	-	16/588 (2,72%)	21/584 (3,60%)
Ferrannini 2009	-	69/1389 (4,97%)	111/1383 (8,03%)
Filozof 2010	-	34/510 (6,67%)	23/493 (4,67%)
łącznie (MTC)	Model Fixed 0,087	0,042	0,054

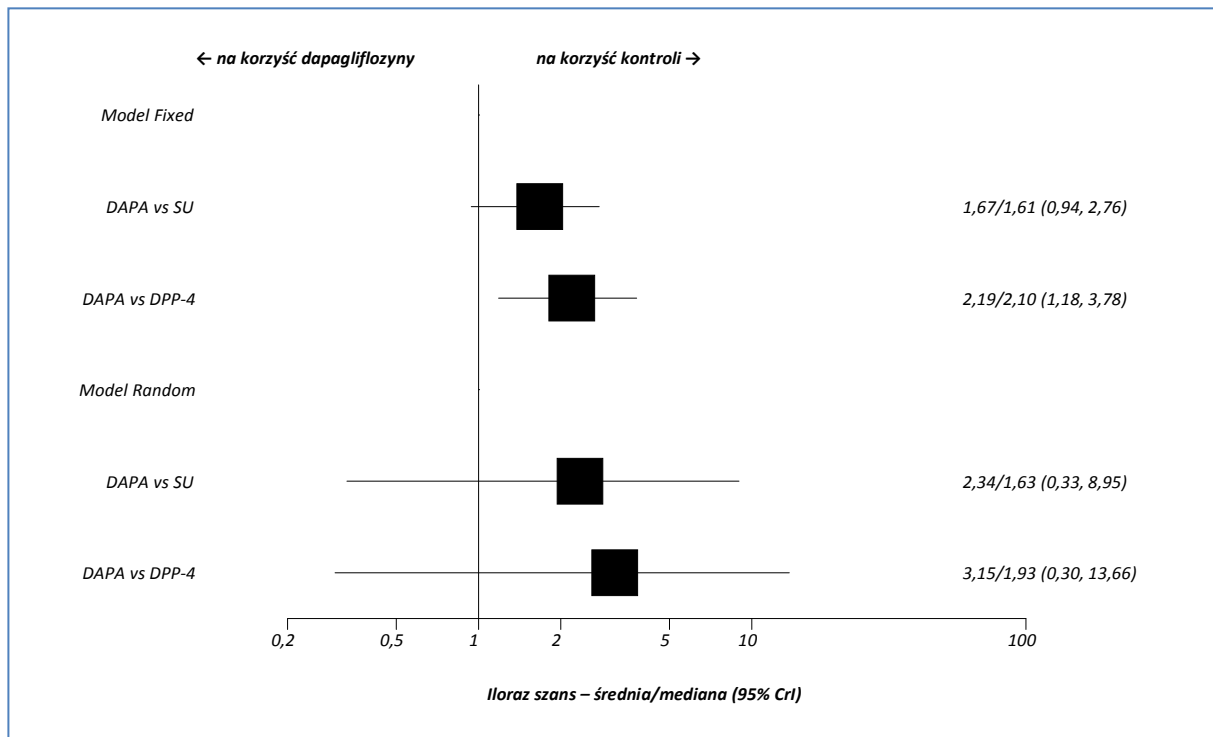
Model Random	0,117	0,050
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)		
Porównanie:	Model Fixed	Model Random
DAPA vs SU	1,67/1,61 (0,94; 2,76); NS	2,34/1,63 (0,33; 8,95); NS
DAPA vs DPP-4	2,19/2,10 (1,18; 3,78); IS	3,15/1,93 (0,30; 13,66); NS

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

Porównanie dapagliflozyny z pochodnymi sulfonilomocznika nie wykazało znamienych różnic pomiędzy tymi grupami w szansie przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych zarówno w modelu efektów stałych, 1,67 (mediana 1,61 [95% CrI: 0,94; 2,76]), jak również w modelu efektów losowych – 2,34 (mediana 1,63 [95% CrI: 0,33; 8,95]). Z kolei w porównaniu DAPA z DPP-4 uzyskano w modelu efektów stałych istotne statystycznie wyniki, wskazujące na większą szansę przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych: 2,19 (mediana 2,10 [95% CrI: 1,18; 3,78]), jednak wyniki uzyskane w modelu efektów losowych okazały się nieistotne statystycznie – 3,15 (mediana 1,93 [95% CrI: 0,30; 13,66]).

Wyniki uzyskane w ramach analizy MTC przedstawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 35. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych.



1.8.5.2.1 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych

Dane dostępne w trzech analizowanych badaniach (*Nauck 2011*, *Göke 2010* oraz *Nauck 2007*) pozwoliły na porównanie analizowanych interwencji pod kątem częstości występowania przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych. Dane te, a także wynik porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 126. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych.

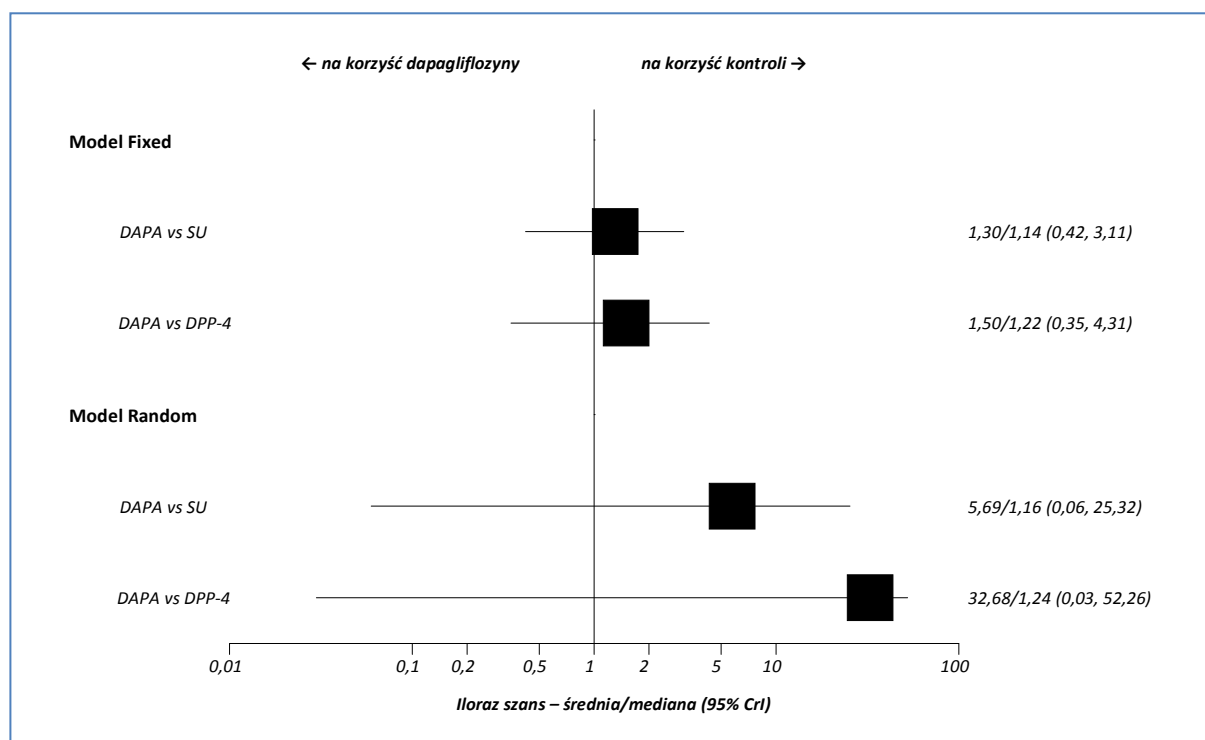
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
<i>Nauck 2011</i>	9/406 (2,22%)	-	8/408 (1,96%)
<i>Göke 2010</i>	-	8/428 (1,87%)	8/430 (1,86%)
<i>Nauck 2007</i>	-	6/588 (1,02%)	7/584 (1,20%)
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	1,30/1,14 (0,42; 3,11); NS		5,69/1,16 (0,06; 25,32); NS

Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
DAPA vs DPP-4	1,50/1,22 (0,35; 4,31); NS		32,68/1,24 (0,03; 52,26); NS

NS nieistotne statystycznie.

W obu przeprowadzonych modelach nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w szansie występowania przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych, zarówno dla porównania DAPA vs SU, jak również DAPA vs DPP-4. W modelu efektów stałych (z ang. *fixed*) iloraz szans wystąpienia opisywanego zdarzenia dla porównania DAPA vs SU wyniósł 1,30 (mediana 1,14 [95% CrI: 0,42; 3,11]), natomiast dla porównania DAPA vs DPP-4 iloraz ten wynosił 1,50 (mediana 1,22 [95% CrI: 0,35; 4,31]). Z kolei w modelu efektów losowych (z ang. *random*) wartości te wyniosły odpowiednio 5,69 (mediana 1,16 [95% CrI: 0,06; 25,32]) oraz 32,68 (mediana 1,24 [95% CrI: 0,03; 52,26]).

Wykres 36. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych.



1.8.5.2.1 Zapalenie śluzówki nosa i gardła

Zapalenie śluzówki nosa i gardła było działaniem niepożądanym, które przedstawiono w czterech analizowanych badaniach: *Nauck 2011*, *Göke 2010*, *Ferrannini 2009* oraz *Filozof 2010*. Liczbę oraz odsetek chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej, zamieszczono w niej również wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego.

Tabela 127. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła.

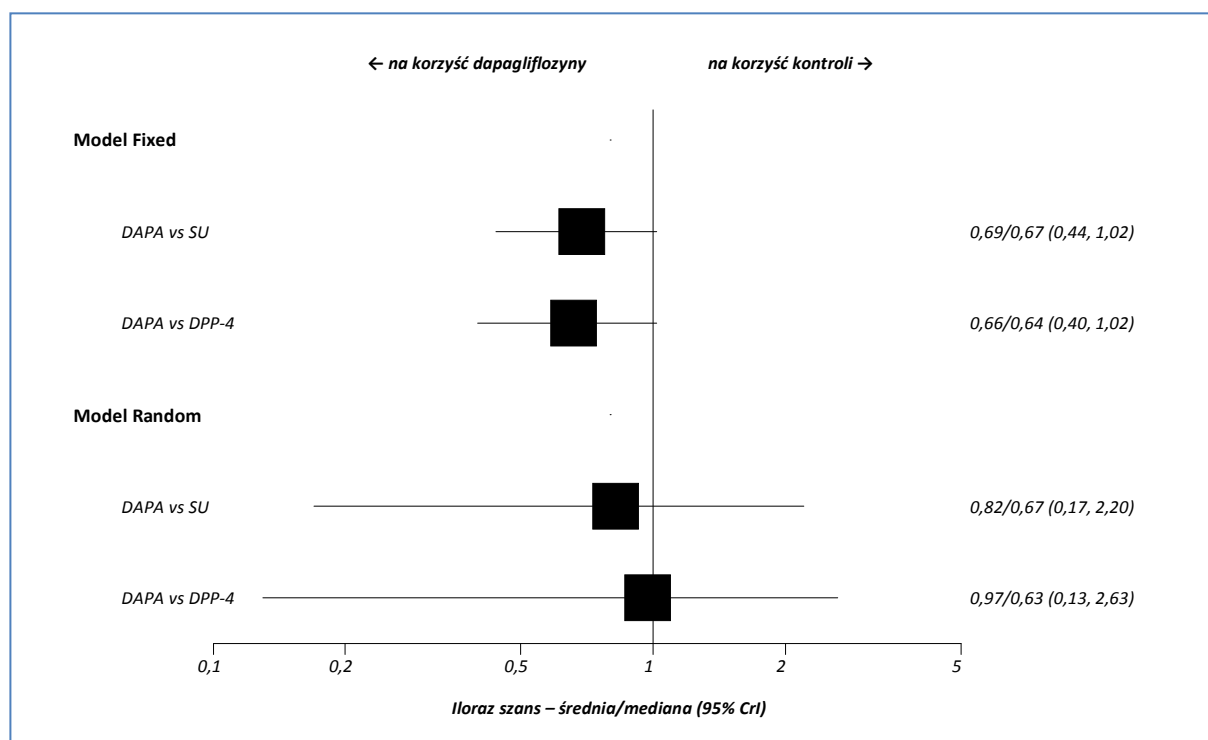
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Nauck 2011	43/406 (10,59%)	-	61/408 (14,95%)
Göke 2010	-	41/428 (9,58%)	37/430 (8,60%)
Ferrannini 2009	-	131/1389 (9,43%)	129/1383 (9,33%)
Filozof 2010	-	32/510 (6,27%)	28/493 (5,68%)
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	0,69/0,67 (0,44; 1,02); NS		0,82/0,67 (0,17; 2,20); NS
DAPA vs DPP-4	0,66/0,64 (0,40; 1,02); NS		0,97/0,63 (0,13; 2,63); NS

* DAPA tylko w badaniu Nauck 2011, w pozostałych próbach DPP-4;
NS nieistotne statystycznie.

Zapalenie śluzówki nosa i gardła występowało z podobną częstością u chorych otrzymujących dapa-gliflozynę, co u chorych leczonych pochodnymi sulfonylomocznika lub inhibitorami DPP-4. Ilorazy szans dla porównania DAPA vs SU wyniosły 0,69 (mediana 0,67 [95% CrI: 0,44; 1,02]) oraz 0,82 (me-diana 0,67 [95% CrI: 0,17; 2,20]) odpowiednio dla modeli efektów stałych oraz losowych (z ang. *fixed* oraz *random*). W przypadku porównania DAPA vs DPP-4, ilorazy szans dla modeli *fixed* oraz *random* wyniosły odpowiednio 0,66 (mediana 0,64 [95% CrI: 0,40; 1,02]) oraz 0,97 (mediana 0,63 [95% CrI: 0,13; 2,63]). W żadnym z ocenianych przypadków wyniki nie osiągnęły progu znamienności statystycznej.

Dodatkowo, uzyskane wyniki porównania pośredniego zestawiono na poniższym wykresie.

Wykres 37. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła.



1.8.5.2.1 Grypa

Działanie niepożądane w postaci wystąpienia grypy przedstawiono w dwóch analizowanych publikacjach, *Nauck 2011* oraz *Ferrannini 2009*. W tabeli poniżej zestawiono dane na temat liczby oraz odsetka chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane w obu analizowanych badaniach, a także wynik przeprowadzonego porównania pośredniego.

Tabela 128. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania grypy.

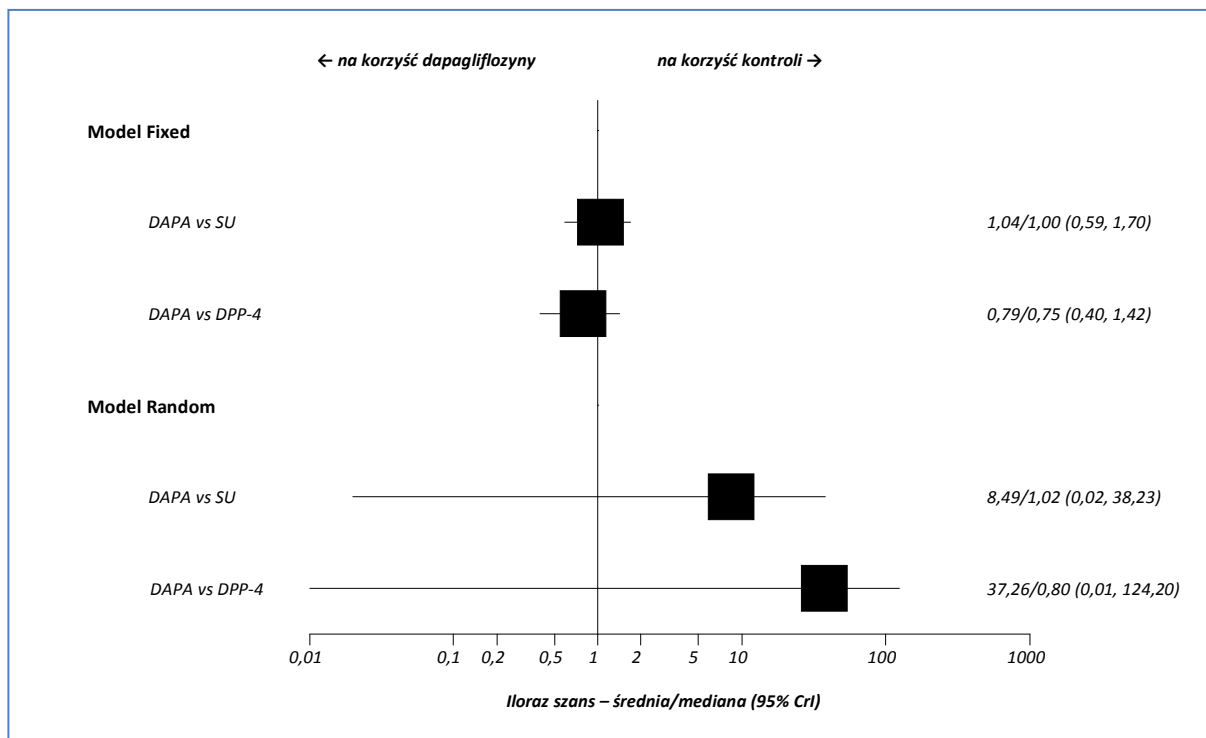
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
<i>Nauck 2011</i>	30/406 (7,39%)	-	30/408 (7,35%)
<i>Ferrannini 2009</i>	-	79/1389 (5,69%)	60/1383 (4,34%)
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	1,04/1,00 (0,59; 1,70); NS		8,49/1,02 (0,02; 38,23); NS
DAPA vs DPP-4	0,79/0,75 (0,40; 1,42); NS		37,26/0,80 (0,01; 124,20); NS

NS nieistotne statystycznie.

Dla obu wykonanych porównań (DAPA vs SU, DAPA vs DPP-4) nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, zarówno w modelu efektów stałych (z ang. *fixed*), jak również modelu efektów losowych (z ang. *random*) – dla porównania DAPA vs SU iloraz szans wystąpienia grypy w modelu *fixed* wyniósł 1,04 (mediana 1,00 [95% CrI: 0,59; 1,70]) oraz 8,49 (mediana 1,02 [95% CrI: 0,02; 38,23]) w modelu *random*, natomiast dla porównania DAPA vs DPP-4 ilorazy te wyniosły odpowiednio 0,79 (mediana 0,75 [95% CrI: 0,40; 1,42]) oraz 37,26 (mediana 0,80 [95% CrI: 0,01; 124,20]). W żadnym przypadku nie stwierdzono, by uzyskane wyniki były znamienne statystycznie.

Wyniki porównania pośredniego dla oceny szansy wystąpienia grypy pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami zestawiono na wykresie poniżej.

Wykres 38. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania grypy.



1.8.5.2.1 Zapalenie oskrzeli

Dane dla częstości występowania zapalenia oskrzeli przedstawiono w dwóch badaniach, *Nauck 2011* oraz *Filozof 2010*. Częstość występowania tego działania niepożądanego w poszczególnych badaniach zebrano w tabeli poniżej, umieszczając w niej również wynik porównania pośredniego (iloraz szans) dla analizowanych leków (bądź grup leków).

Tabela 129. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zapalenie oskrzeli.

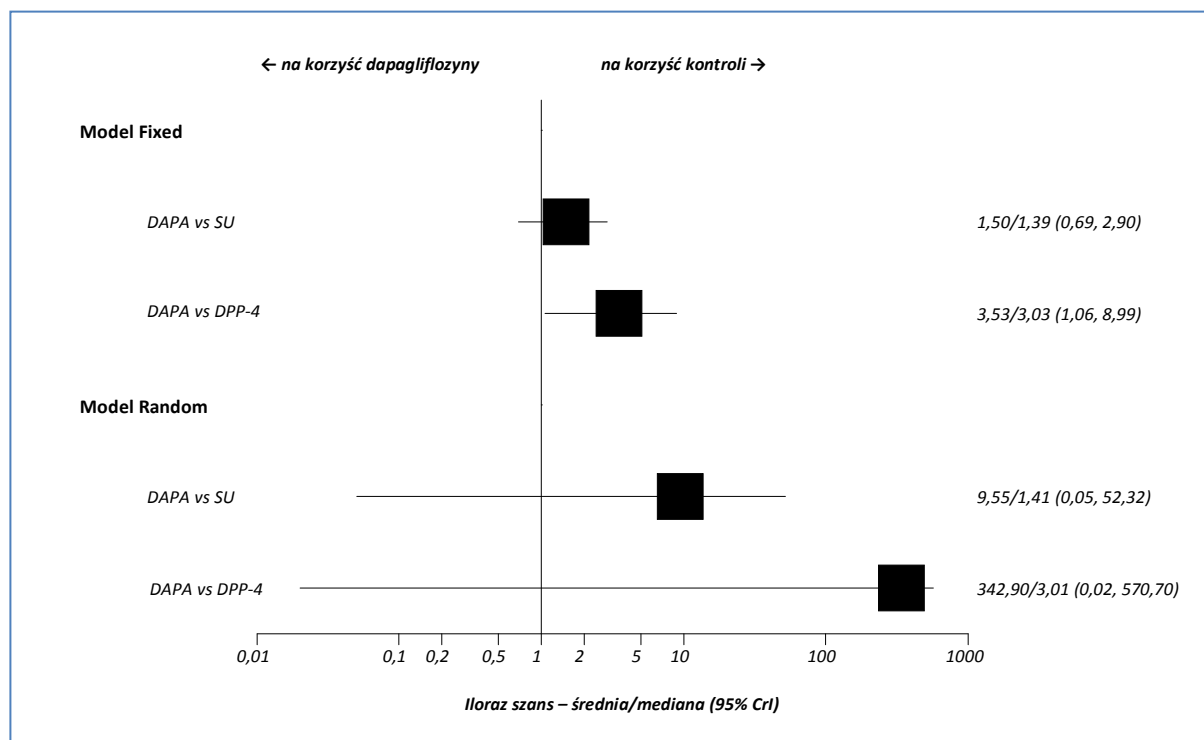
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Nauck 2011	19/406 (4,68%)	-	14/408 (3,43%)
Filozof 2010	-	10/510 (1,96%)	20/493 (4,06%)
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	1,50/1,39 (0,69; 2,90); NS		9,55/1,41 (0,05; 52,32); NS
DAPA vs DPP-4	3,53/3,03 (1,06; 8,99); IS		342,90/3,01 (0,02; 570,70); NS

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

Porównanie DAPA vs SU nie przyniosło istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie szansy pojawienia się zapalenia oskrzeli u leczonych chorych – iloraz szans uzyskany w wyniku zastosowania modelu efektów stałych (z ang. *fixed*) wyniósł 1,50 (mediana 1,39 [95% CrI: 0,69; 2,90]), natomiast w wyniku zastosowania modelu efektów losowych (z ang. *random*) 9,55 (mediana 1,41 [95% CrI: 0,05; 52,32]).

W przypadku porównania DAPA vs DPP-4, wynik modelu *fixed* wskazywał na znamienne (ponad trzykrotnie) wyższą szansę pojawienia się zapalenia oskrzeli w grupie chorych otrzymujących dapagliflozynę: OR = 3,53 (mediana 3,03 [95% CrI: 1,06; 8,99]) i wynik ten był istotny statystycznie. W przypadku modelu *random* nie uzyskano jednak potwierdzenia tego wyniku – różnice pomiędzy grupami okazały się nieistotne statystycznie: OR = 342,90 (mediana 3,01 [95% CrI: 0,02; 570,70]).

Wykres 39. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zapalenia oskrzeli.



1.8.5.2.1 Ból głowy

Ból głowy był działaniem niepożądanym, które rozpatrywano w trzech analizowanych badaniach – *Nauck 2011*, *Ferrannini 2009* oraz *Filozof 2010*. Dane na temat częstości występowania tego działania (liczbę oraz odsetek chorych u których wystąpiło), a także wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 130. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania bólu głowy.

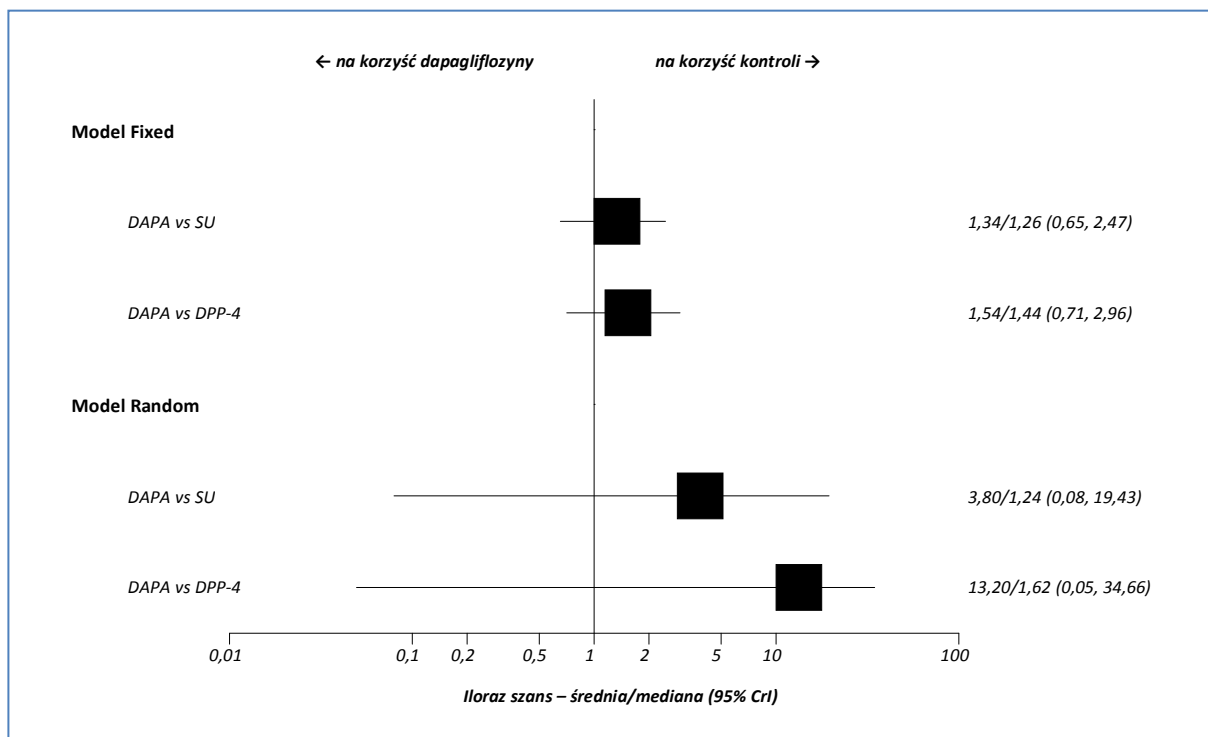
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
<i>Nauck 2011</i>	21/406 (5,17%)	-	17/408 (4,17%)
<i>Ferrannini 2009</i>	-	106/1389 (7,63%)	109/1383 (7,88%)
<i>Filozof 2010</i>	-	16/510 (3,14%)	28/493 (5,68%)
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	1,34/1,26 (0,65; 2,47); NS		3,80/1,24 (0,08; 19,43); NS
DAPA vs DPP4	1,54/1,44 (0,71; 2,96); NS		13,20/1,62 (0,05; 34,66); NS

NS nieistotnie statystycznie.

W porównaniu DAPA vs SU iloraz szans wystąpienia bólu głowy wynosił 1,34 (mediana 1,26 [95% CrI: 0,65; 2,47]) w modelu efektów stałych (z ang. *fixed*), oraz 3,80 (mediana 1,24 [95% CrI: 0,08; 19,43]) w modelu efektów losowych; oba te wyniki nie były znamienne statystycznie. Również w porównaniu DAPA vs DPP-4 nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: ilorazy szans uzyskane w modelu *fixed* oraz *random* wyniosły odpowiednio 1,54 (mediana 1,44 [95% CrI: 0,71; 2,96]) oraz 13,20 (mediana 1,62 [95% CrI: 0,05; 34,66]).

Wyniki porównania pośredniego zestawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 40. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania bólu głowy.



1.8.5.2.1 Zawroty głowy

Zawroty głowy były działaniem niepożądanym, które przedstawiono w dwóch analizowanych badaniach, *Nauck 2011* oraz *Ferrannini 2009*. Liczbę i odsetek chorych w każdej z grup tych badań, u których odnotowano zawroty głowy, przedstawiono w tabeli poniżej, razem z wynikami porównania pośredniego – ilorazami szans wystąpienia zawrotów głowy w grupie dapagliflozyny w porównaniu do pozostałych ocenianych grup leków.

Tabela 131. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zawrotów głowy.

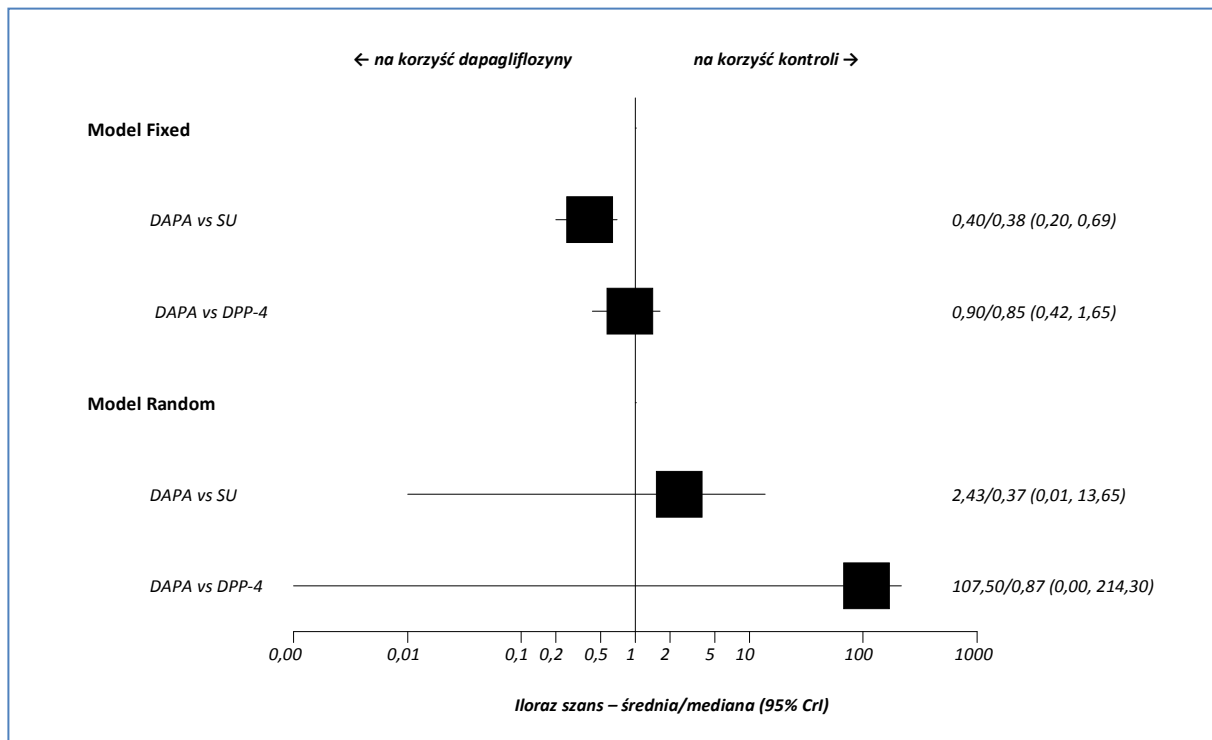
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Nauck 2011	15/406 (3,69%)	-	37/408 (9,07%)
Ferrannini 2009	-	91/1389 (6,55%)	188/1383 (13,59%)
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	0,40/0,38 (0,20; 0,69); IS		2,43/0,37 (0,01; 13,65); NS
DAPA vs DPP-4	0,90/0,85 (0,42; 1,65); NS		107,50/0,87 (0,00; 214,30); NS

IS istotne statystycznie;
NS nieistotne statystycznie.

W porównaniu DAPA vs SU stwierdzono znamiennej mniejszą szansę pojawienia się zawrotów głowy w przypadku chorych otrzymujących dapagliflozynę w porównaniu do pozostałych grup leków uwzględnianych w niniejszym raporcie, w modelu efektów stałych: OR = 0,40 (mediana 0,38 [95% CrI: 0,20; 0,69]). Obserwacje te nie zostały jednak potwierdzone w modelu efektów losowych, gdzie iloraz szans nie osiągnął znamiennej statystycznej – 2,43 (mediana 0,37 [95% CrI: 0,01; 13,65]). W porównaniu DAPA vs DPP-4 w obu modelach nie odnotowano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy wyniósł 0,90 (mediana 0,85 [95% CrI: 0,42; 1,65]) w modelu efektów stałych, oraz 107,50 (mediana 0,87 [95% CrI: 0,00; 214,30]).

Wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego zaprezentowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 41. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zawrotów głowy.



1.8.5.2.1 Ból pleców

W dwóch analizowanych badaniach, *Nauck 2011* oraz *Ferrannini 2009*, przedstawiono informacje na temat częstości występowania bólu pleców – dane te umieszczono w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej również wynik przeprowadzonego porównania pośredniego.

Tabela 132. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania bólu pleców.

Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
<i>Nauck 2011</i>	19/406 (4,68%)	-	20/408 (4,90%)
<i>Ferrannini 2009</i>	-	75/1389 (5,40%)	71/1383 (5,13%)
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	1,01/0,95 (0,50; 1,82); NS		4,14/0,91 (0,03; 25,99); NS
DAPA vs DPP-4	0,97/0,90 (0,43; 1,88); NS		56,54/0,93 (0,01; 170,40); NS

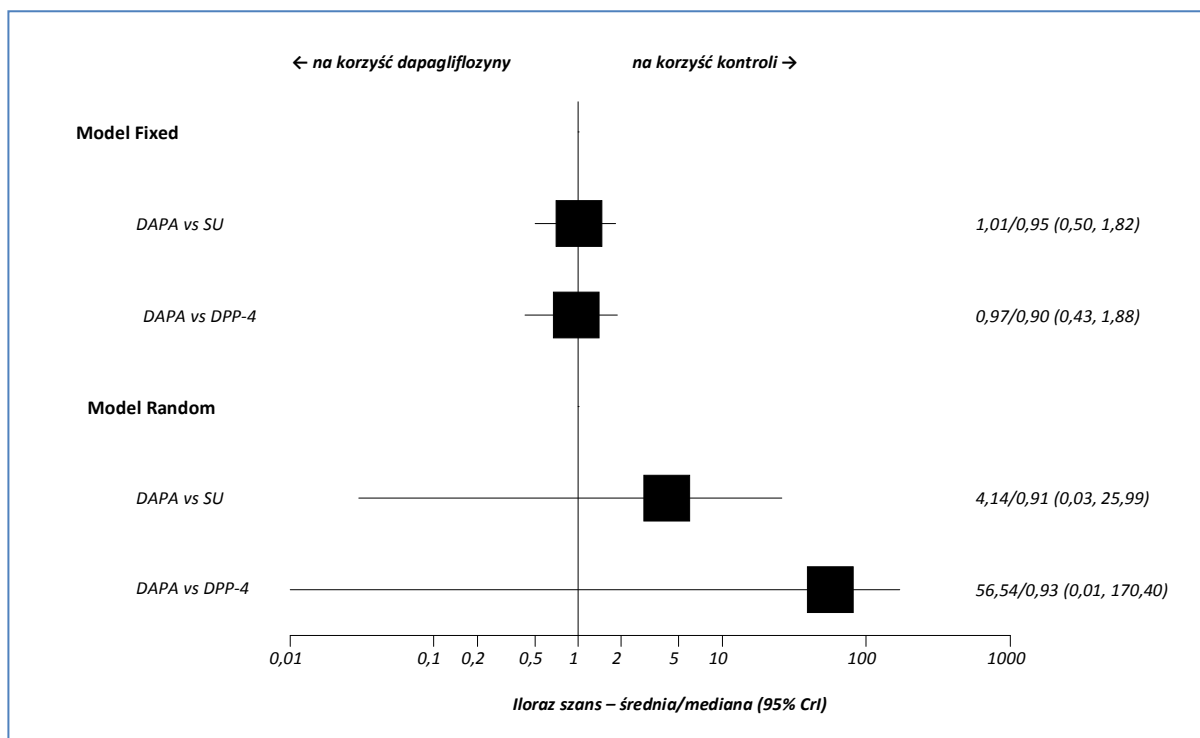
NS - nieistotne statystycznie.

Szansa pojawienia się bólu pleców była podobna podczas leczenia każdym z rozpatrywanych leków – nie odnotowano znamienych statystycznie wyników obliczeń ilorazów szans w przeprowadzonych porównaniach. Dla porównania DAPA vs SU iloraz szans wystąpienia bólu pleców wyniósł 1,01 (me-

diana 0,95 [95% CrI: 0,50; 1,82]) w przypadku zastosowania modelu efektów stałych (z ang. *fixed*), oraz 4,14 (mediana 0,91 [95% CrI: 0,03; 25,99]) w przypadku modelu efektów losowych (z ang. *random*). W przypadku porównania DAPA vs DPP-4 ilorazy szans odpowiednio dla tych modeli wyniosły 0,97 (mediana 0,90 [95% CrI: 0,43; 1,88]) oraz 56,54 (mediana 0,93 [95% CrI: 0,01; 170,40]).

Wyniki porównania pośredniego przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 42. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania bólu pleców.



1.8.5.2.1 Nudności

Działanie niepożądane w postaci wystąpienia nudności rozpatrywano w trzech analizowanych publikacjach, *Nauck 2011*, *Nauck 2007* oraz *Ferrannini 2009*. W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące częstości występowania tego działania niepożądanego, wykorzystane w porównaniu pośrednim, oraz wynik tego porównania.

Tabela 133. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nudności.

Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
<i>Nauck 2011</i>	14/406 (3,45%)	-	15/408 (3,68%)
<i>Nauck 2007</i>	-	15/588 (2,55%)	16/584 (2,74%)
<i>Ferrannini 2009</i>	-	56/1389 (4,03%)	71/1383 (5,13%)

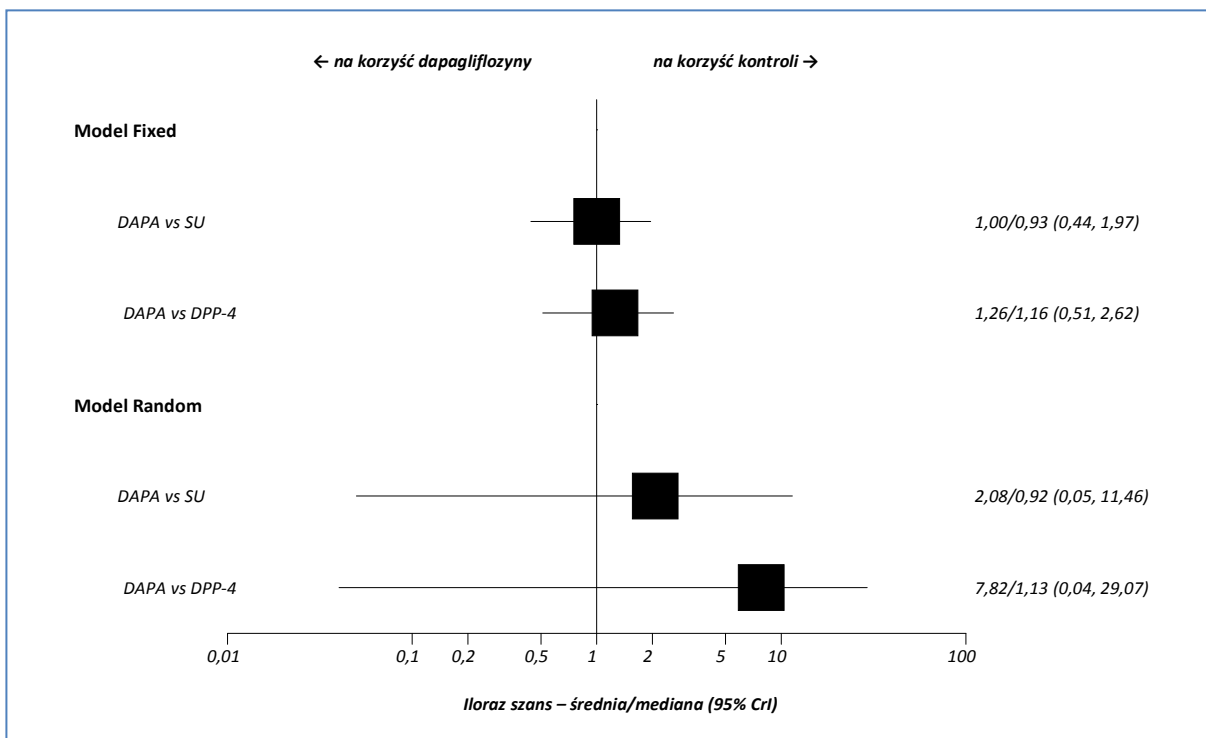
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	1,00/0,93 (0,44; 1,97); NS		2,08/0,92 (0,05; 11,46); NS
DAPA vs DPP-4	1,26/1,16 (0,51; 2,62); NS		7,82/1,13 (0,04; 29,07); NS

NS nieistotnie statystycznie.

Szansa pojawienia się nudności była podobna w przypadku zastosowania dapagliflozyny, pochodnych sulfonylomocznika oraz inhibitorów DPP-4. Iloraz szans wystąpienia nudności dla porównania DAPA vs SU wyniósł 1,00 (mediana 0,93 [95% CrI: 0,44; 1,97]) w modelu efektów stałych, oraz 2,08 (mediana 0,92 [95% CrI: 0,05; 11,46]) w modelu efektów losowych i wyniki te nie były znamienne statystycznie. W przypadku porównania DAPA vs DPP-4 wartości te wyniosły odpowiednio 1,26 (mediana 1,16 [95% CrI: 0,51; 2,62]) oraz 7,82 (mediana 1,13 [95% CrI: 0,04; 29,07]) i również nie osiągnęły progu znamienności statystycznej.

Wyniki porównania pośredniego zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 43. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nudności.



1.8.5.2.1 Biegunka

Działanie niepożądane w postaci biegunki zostało przedstawione we wszystkich analizowanych badaniach i dane wykorzystane w porównaniu pośrednim zebrano w tabeli poniżej. Umieszczono w niej również wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego dla porównania DAPA vs SU oraz DAPA vs DPP-4.

Tabela 134. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania biegunki.

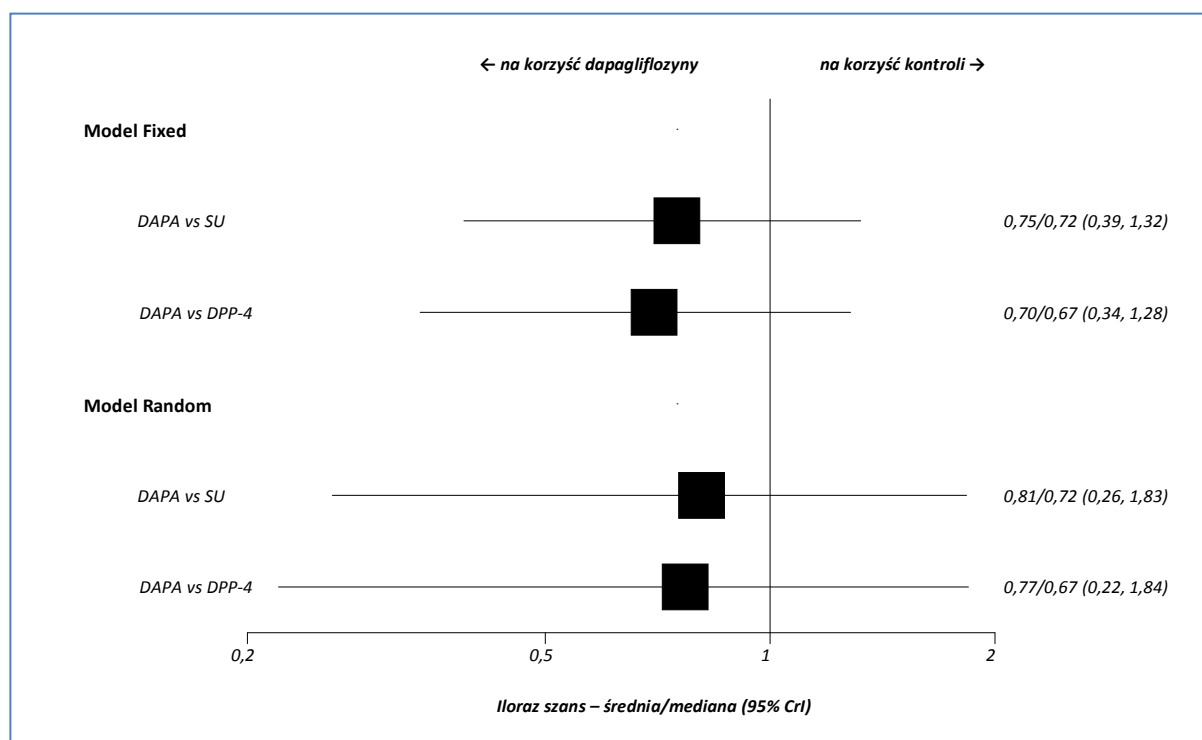
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Nauck 2011	19/406 (4,68%)	-	26/408 (6,37%)
Göke 2010	-	22/428 (5,14%)	16/430 (3,72%)
Nauck 2007	-	34/588 (5,78%)	32/584 (5,48%)
Ferrannini 2009	-	76/1389 (5,47%)	71/1383 (5,13%)
Filozof 2010	-	26/510 (5,10%)	27/493 (5,48%)
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed	Model Random	
DAPA vs SU	0,75/0,72 (0,39; 1,32); NS	0,81/0,72 (0,26; 1,83); NS	
DAPA vs DPP-4	0,70/0,67 (0,34; 1,28); NS	0,77/0,67 (0,22; 1,84); NS	

NS nieistotne statystycznie.

Porównanie dapagliflozyny z pochodnymi sulfonylomocznika oraz z inhibitorami DPP-4 nie przyniosło znamienych statystycznie różnic w szansie pojawienia się biegunki podczas leczenia tymi lekami. W przypadku porównania DAPA vs SU iloraz szans uzyskany w wyniku modelu efektów stałych (z ang. *fixed*) wyniósł 0,75 (mediana 0,72 [95% CrI: 0,39; 1,32]), natomiast w wyniku modelu efektów losowych (z ang. *random*) iloraz szans wyniósł 0,81 (mediana 0,72 [95% CrI: 0,26; 1,83]). Dla porównania DAPA vs DPP-4 ilorazy szans odpowiednio dla tych modeli wyniosły 0,70 (mediana 0,67 [95% CrI: 0,34; 1,28]) oraz 0,77 (mediana 0,67 [95% CrI: 0,22; 1,84]).

Wyniki porównania pośredniego zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 44. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania biegunki.



1.8.5.2.1 Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze było działaniem niepożądanym, dla którego dane o liczbie i odsetku chorych u których wystąpiło przedstawiono w dwóch analizowanych badaniach: *Nauck 2011* oraz *Filozof 2010*. Dane te oraz wyniki porównania pośredniego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 135. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia tętniczego.

Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
<i>Nauck 2011</i>	30/406 (7,39%)	-	30/406 (7,39%)
<i>Filozof 2010</i>	-	29/510 (5,69%)	29/510 (5,69%)
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	0,88/0,85 (0,51; 1,41); NS		11,68/0,91 (0,04; 41,49); NS
DAPA vs DPP-4	1,01/0,94 (0,45; 1,96); NS		30,88/0,98 (0,01; 156,50); NS

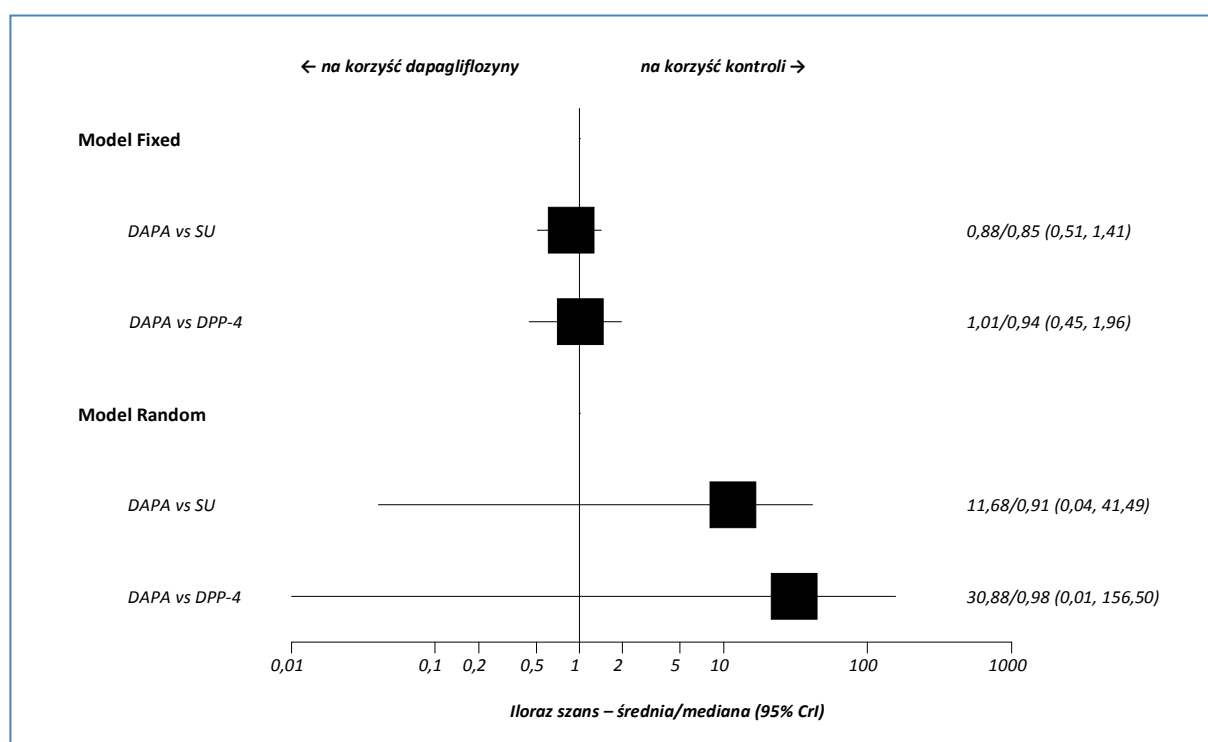
NS nieistotnie statystycznie.

Porównanie dapagliflozyny z dwoma grupami leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim nie wykazało znamienych różnic, co sugeruje podobną częstość występowania nadciśnienia tętniczego

podczas leczenia tymi preparatami. Iloraz szans wystąpienia nadciśnienia dla porównania DAPA vs SU wyniósł 0,88 (mediana 0,85 [95% CrI: 0,51; 1,41]) w modelu efektów stałych (z ang. *fixed*) oraz 11,68 (mediana 0,91 [95% CrI: 0,04; 41,49]) w modelu efektów losowych (z ang. *random*) i w obu przypadkach wyniki nie były znamienne statystycznie. Dla porównania DAPA vs DPP-4 iloraz szans wystąpienia nadciśnienia uzyskany w modelu *fixed* wynosił 1,01 (mediana 0,94 [95% CrI: 0,45; 1,96]), natomiast w modelu *random* – 30,88 (mediana 0,98 [95% CrI: 0,01; 156,50]).

Wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 45. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia tętniczego.



1.8.5.2.2 Zgony

W tabeli poniżej zamieszczono wyjściowe wartości wykorzystane w porównaniu pośrednim (liczby chorych u których wystąpił zgon, a także całkowitej liczby chorych w danym ramieniu), a także wynik porównania – iloraz szans OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności (CrI) uzyskany w ramach analizy MTC.

Tabela 136. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zgonów.

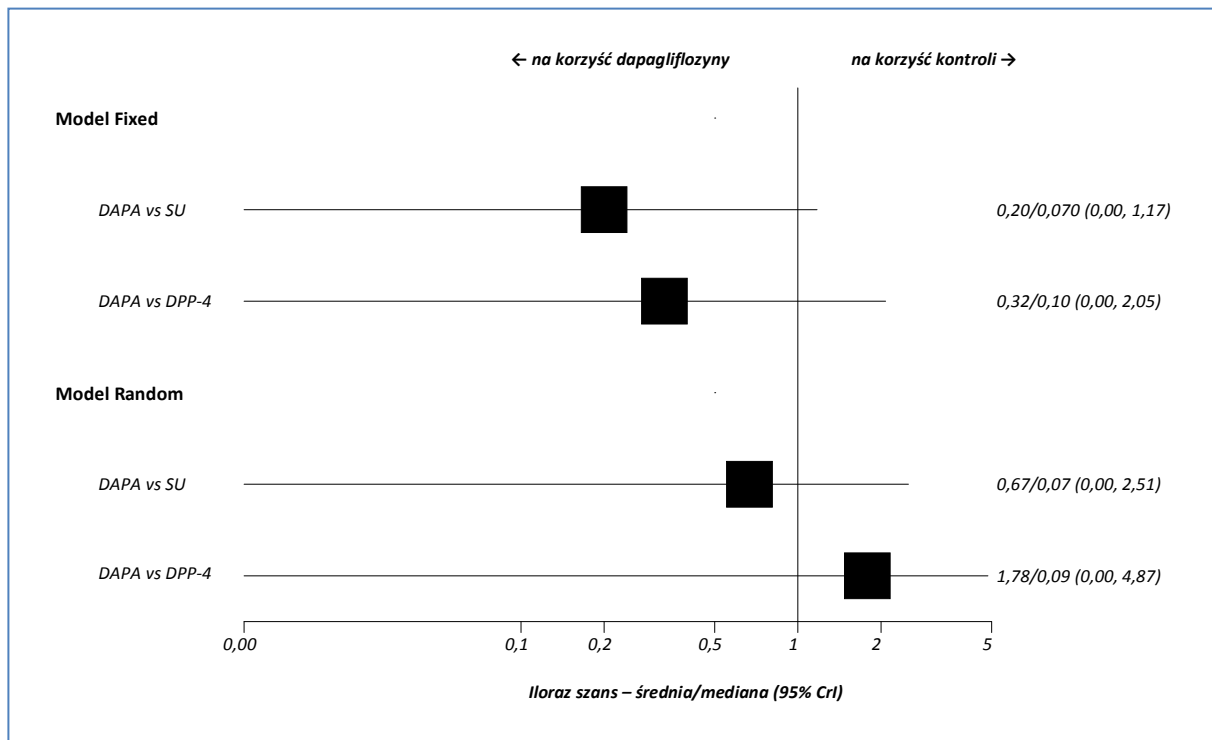
Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Nauck 2011	0/406 (0,00%)	-	3/408 (0,74%)

Badanie	n/N (%)		
	DAPA	DPP-4	SU
Göke 2010	-	2/428 (0,47%)	2/430 (0,47%)
Nauck 2007	-	1/588 (0,17%)	2/584 (0,34%)
Ferrannini 2009	-	2/1389 (0,14%)	3/1383 (0,22%)
Filozof 2010	-	1/510 (0,20%)	1/493 (0,20%)
Wynik porównania pośredniego – OR średnia/mediana (95% CrI)			
Porównanie:	Model Fixed		Model Random
DAPA vs SU	0,20/0,07 (0,00; 1,17); NS		0,67/0,07 (0,00; 2,51); NS
DAPA vs DPP-4	0,32/0,10 (0,00; 2,05); NS		1,78/0,09 (0,00; 4,87); NS

NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika (SU), jak również w porównaniu z inhibitorami DPP-4, nie odnotowano znamienych różnic w szansie występowania zgonów. Iloraz szans uzyskany w modelu efektów stałych (z ang. *fixed*) dla porównania DAPA vs SU wyniósł 0,20 (mediana 0,07 [95% CrI: 0,00; 1,17]), natomiast dla porównania DAPA vs DPP-4 0,32 (mediana: 0,10 [95% CrI: 0,00; 2,05]) – oba wyniki okazały się nieznamienne statystycznie. W przypadku zastosowania modelu efektów losowych wartości te wyniosły odpowiednio 0,67 (mediana 0,07 [95% CrI: 0,00; 2,51]) oraz 1,78 (mediana 0,09 [95% CrI: 0,00; 4,87]), wyniki nie były więc znamienne statystycznie.

Wykres 46. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zgonów.





1.9 Badania w toku

W celu identyfikacji aktualnie trwających badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy u chorych z cukrzycą typu 2 przeprowadzono wyszukiwanie w bazie danych clinicaltrials.gov, w pole wyszukiwania wpisując kwerendę: "Interventional" [STUDY-TYPES] AND (diabetes AND ("type 2" OR "type II") AND NOT ("type 1" OR "type I")) [DISEASE] AND (metformin AND (dapagliflozin OR glimepiride OR glipizide OR gliclazide OR saxagliptin OR wildagliptin OR sitagliptin)) [TREATMENT] AND ("Adult" OR "Senior") [AGE-GROUP]. Wyszukiwanie przeprowadzono do 21 stycznia 2013 roku, uzyskując 245 trafień. Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nie opisanych (tzn. takich, przy których nie podano informacji o publikacji prezentującej końcowe wyniki, ani nie zamieszczono informacji o tym, że wyniki do tego badania są dostępne), prób klinicznych z randomizacją, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo. Opisywano badania, w których interwencją stanowiła dapagliflozyna podawana w skojarzeniu z metforminą (MET). Dla wyżej wspomnianych interwencji komparatorem było dodane do metforminy leczenie pochodnymi sulfonilomocznika (glimepirydem, glipizydem lub gliklazidem) lub inhibitorami dipeptydylo-peptydazy 4 (saksagliptyną, wildagliptyną lub sitagliptyną). Włączano również badania bezpośrednio porównujące efektywności kliniczną pochodnych sulfonilomocznika i inhibitorów dipeptydylo-peptydazy 4.

W wyniku analizy odnalezionych badań kryteria włączenia spełniało 9 prób klinicznych. Charakterystykę włączonych badań w toku przedstawia tabela poniżej.

Tabela 137. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01606007	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Add-On Therapy With Saxagliptin and Dapagliflozin Added to Metformin Compared to Add-On Therapy With Saxagliptin in Combination With Metformin or Dapagliflozin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone.	<p>Metodyka: Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, z aktywną kontrolą, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena efektywności klinicznej dapagliflozyny w porównaniu do saksagliptyny (obie w skojarzeniu z MET) u chorych z cukrzycą typu 2, z niewłaściwą kontrolą glikemii pomimo monoterapii metforminą.</p> <p>W badaniu wyróżniono również grupę, w której podawano dapagliflozynę z saksagliptyną i metforminą (interwencja nieodpo-</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: lipiec 2012.</p> <p>Planowane zakończenie: lipiec 2014 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego zaplanowano na październik 2013).</p> <p>Liczba uczestników: 516.</p> <p>Sponsor: Bristol-Myers Squibb.</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01404676	The Effect of Vildagliptin Based Treatment Versus Sulfonylurea on Glycemic Variability, Oxidative Stress, GLP-1, and Endothelial Function in Patients With Type 2 Diabetes.	<p>wiadająca założeniom raportu).</p> <p>Metodyka: Prospektywne badanie kliniczne, z randomizacją, z aktywną kontrolą, bez zaślepienia, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności wildagliptyny w porównaniu do glimepirydu (oba w skojarzeniu z MET) we wpływie na glikemię, stres oksydacyjny i aktywność śródbłonna u chorych z cukrzycą typu 2, z niewłaściwą kontrolą glikemii pomimo leczenia metforminą.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: czerwiec 2010.</p> <p>Planowane zakończenie: maj 2012.</p> <p>Liczba uczestników: 46.</p> <p>Sponsor: Samsung Medical Center.</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT01565096	Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients With Moderate Metabolic Control During Metformin Monotherapy.	<p>Metodyka: Prospektywne badanie fazy IV, z randomizacją, z aktywną kontrolą, bez zaślepienia, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności wildagliptyny w porównaniu do glimepirydu (oba w skojarzeniu z MET) we wpływie na aktywność komórek β i ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej metforminą.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: listopad 2011.</p> <p>Planowane zakończenie: listopad 2012.</p> <p>Liczba uczestników: 44.</p> <p>Sponsor: ikfe-CRO GmbH.</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT01426737	The Swiss Glucose Variability Study.	<p>Metodyka: Prospektywne badanie fazy IV, z randomizacją, z aktywną kontrolą, bez zaślepienia, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena efektywności klinicznej wildagliptyny w porównaniu do gliklazylu (oba w skojarzeniu z MET) u chorych z cukrzycą typu 2, z niewłaściwą kontrolą glikemii w trakcie monoterapii metforminą.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: kwiecień 2011.</p> <p>Planowane zakończenie: styczeń 2013.</p> <p>Liczba uczestników: 50.</p> <p>Sponsor: University of Zurich.</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT00701090	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With the Addition of Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin	<p>Metodyka: Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, z aktywną kontrolą, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu do glimepirydu (oba w skojarzeniu z MET) u chorych z cukrzycą typu 2, z niewłaściwą kontrolą glikemii pomimo monoterapii metforminą.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: maj 2008.</p> <p>Planowane zakończenie: październik 2009.</p> <p>Liczba uczestników: 1035.</p> <p>Sponsor: Merck.</p> <p>Badanie zakończono, nie podano informacji o publikacji wyników.</p>
NCT01095666	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Asian Subjects With Type 2 Diabetes Who	<p>Metodyka: Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, z kontrolą placebo, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpie-</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: styczeń 2010.</p> <p>Planowane zakończenie: styczeń 2013.</p> <p>Liczba uczestników: 444.</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT00859898	<p>Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone</p> <p>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg in Combination With Metformin as Initial Therapy as Compared With Dapagliflozin 10 mg Monotherapy and Metformin Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control</p>	<p>czeństwa dapagliflozyny dodanej do MET w porównaniu do MET u pacjentów azjatyckiego pochodzenia z cukrzycą typu 2, z niewłaściwą kontrolą glikemii pomimo monoterapii metforminą.</p> <p>Metodyka: Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, z kontrolą placebo, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny dodanej do MET w porównaniu do monoterapii dapagliflozyną lub MET u pacjentów z cukrzycą typu 2, z niewłaściwą kontrolą glikemii pomimo monoterapii metforminą.</p>	<p>Sponsor: Bristol-Myers Squibb.</p> <p>Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów.</p> <p>Planowane rozpoczęcie: kwiecień 2009.</p> <p>Planowane zakończenie: maj 2010.</p> <p>Liczba uczestników: 626.</p> <p>Sponsor: Bristol-Myers Squibb.</p> <p>Badanie zakończono, nie podano informacji o publikacji wyników.</p>
NCT01217892	<p>A 16-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 2.5 mg BID, 5 mg BID and 10 mg QD Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Inadequately Controlled on Metformin-IR Monotherapy</p>	<p>Metodyka: Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, z kontrolą placebo, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w dawce 2,5 mg TD, 5 mg TD i 10 mg QD dodanej do MET w porównaniu do placebo + MET u pacjentów z cukrzycą typu 2, z niewłaściwą kontrolą glikemii pomimo monoterapii metforminą.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: listopad 2010.</p> <p>Planowane zakończenie: sierpień 2011.</p> <p>Liczba uczestników: 392.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca.</p> <p>Badanie zakończono, nie podano informacji o publikacji wyników.</p>
NCT00860288	<p>Efficacy and Long-Term Safety of Vildagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes</p>	<p>Metodyka: Prospektywne badanie fazy II i III, z randomizacją, z aktywną kontrolą, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wildagliptyny w porównaniu do sitagliptyny (oba w skojarzeniu z MET) i do monoterapii wildagliptyną u pacjentów z cukrzycą typu 2, z niewłaściwą kontrolą glikemii pomimo monoterapii metforminą.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: luty 2009.</p> <p>Planowane zakończenie: marzec 2011.</p> <p>Liczba uczestników: 1988.</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals.</p> <p>Badanie zakończono, nie podano informacji o publikacji wyników.</p>

1.11 Wyniki

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono 10 aktualnych przeglądów systematycznych dotyczących dapagliflozyny w porównaniu z placebo u chorych na cukrzycę typu 2: *Anderson 2012, Brooks 2009, Musso 2012, Shah 2012, Jabbour 2008, Clar 2012, Esther 2012, Kim 2012, Plosker 2012 oraz Paisley 2013*. Przedstawiały one wyniki z włączonych badań, bez ilościowej syntezy danych (z wyjątkiem badań *Clar 2012* oraz *Musso 2012*). Przegląd referencji potwierdził trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych. W każdym autorzy wnioskowali, że dapagliflozyna jest istotnie bardziej skuteczna niż placebo, jako terapia dodana do metforminy, w leczeniu cukrzycy typu 2.

Dapagliflozyna vs placebo (w skojarzeniu z metforminą)

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 2 prospektywne próby kliniczne RCT III fazy, z podwójnym zaślepieniem, porównujące dapagliflozynę dodaną do metforminy z placebo i metforminą, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z brakiem kontroli glikemii w czasie monoterapii metforminą – *Bailey 2010* i *Bolinder 2012* (opisane w dwóch publikacjach *Bolinder 2012* i *Ljunggren 2012*). Ponadto w wyniku przeszukiwania konferencji odnaleziono jedno doniesienie prezentujące aktualizację wyników badania *Bailey 2010* (*Bailey 2011*) oraz trzy abstrakty aktualizujące dane do badania *Bolinder 2012* (*Ingelgård 2012, Ljunggren 2012a* i *Bolinder 2012a*).

Obie próby miały na celu wykazanie wyższości (*superiority*) nad komparatorem, w badaniu *Bailey 2010* głównym punktem końcowym była ocena różnicy zmian wartości HbA1c w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, z kolei w próbie *Bolinder 2012* była to ocena zmiany masy ciała w 24. tygodniu leczenia względem wartości początkowych. Badania łącznie obserwowały 454 chorych w okresie do 102 tygodni.

Skuteczność kliniczna

Zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Wynik metaanalizy wskazuje, że zastosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy w okresie 24 tygodni skutkuje znamiennej, o 0,4 punktu procentowego większą niż w grupie kontrolnej redukcją zawartości HbA1c – WMD = -0,40 (95% CI: -0,65; -0,15), $p = 0,0021$. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji badania *Bolinder 2012* (dla 50 i 102 tygodni) potwierdzają te wnioski – dla danych z publikacji *Ljunggren 2012* oraz doniesień konferencyjnych *Ljunggren 2012a* i *Bolinder 2012a* różnice średnich zmian były istotne i wynosiły odpowiednio -0,40 (95% CI: -0,56; -0,23) i -0,42 (95% CI: -0,62; -0,22). Również wyniki z doniesienia *Bailey 2011* są zgodne z obserwacjami z 24. tygodnia próby *Bailey 2010* i dowodzą, że w 102. tygodniu pró-

by redukcja HbA1c była większa w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednakże brak informacji o liczebności grup nie pozwolił na ocenę istotności tych różnic.

Chorzy z zawartością HbA1c < 7%. Korzyść względna obliczona na podstawie danych z badania *Bailey 2010* (24 tygodnie leczenia), wynosząca 1,78 (95% CI: 1,26; 2,55), wskazuje, że prawdopodobieństwo uzyskania kontroli glikemii na poziomie < 7% było o 78% wyższe w trakcie leczenia dapagliflozyną dodaną do terapii metforminą niż w przypadku stosowania samej metforminy przez 24 tygodnie – wynik był istotny statystycznie ($p = 0,0062$). Wartość NNT wyniosła 6 (95% CI: 4; 13).

Po 102 tygodniach leczenia (*Bailey 2012*) odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7% wyniósł 20,7-31,5% w grupach otrzymujących dapagliflozynę (brak wyników dla poszczególnych dawek leku), oraz 15,4% w grupie kontrolnej (placebo).

Chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 24. tygodniu leczenia. Częstość uzyskiwania zawartości HbA1c $\leq 6,5\%$ podczas 24 tygodni obserwacji próby *Bailey 2010* była około dwukrotnie większa w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej, RB = 2,03 (95% CI: 1,23; 3,39) – wartość ta była znamienna statystycznie, NNT = 8 (95% CI: 5; 24), $p = 0,0149$.

Zmiany stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG). Dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą podczas 24 tygodni leczenia znamiennie obniża średnie stężenie glukozy na czczo o około 17 mg/dl (0,94 mmol/l) w porównaniu do terapii placebo i metforminą; WMD = -17,26 mg/dl (95% CI: -22,32; -12,20), $p < 0,001$. W 102. tygodniu obserwacji w badaniu *Bolinder 2012* także stwierdzono znamienne różnice między dapagliflozyną a placebo – MD = -14,4 (95% CI: -20,88; -7,92) (-0,8 mmol/l [95% CI: -1,16; -0,44]). Podobnie dla 102. tygodnia okresu obserwacji w badaniu *Bailey 2010* w grupie dapagliflozyny odnotowano o 14,1 mg/dl (0,78 mmol/l) większą redukcję stężenia glukozy na czczo niż w grupie placebo, jednak z powodu braku danych o liczebności poszczególnych grup nie była możliwa ocena istotności tej różnicy.

Hipoglikemia. Zarówno dla krótszego (24 tygodnie), jak i dłuższego okresu obserwacji (102 tygodnie) nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania hipoglikemii u chorych leczonych dapagliflozyną dodaną do metforminy, a grupą kontrolną otrzymującą metforminę i placebo (*Bailey 2010* i *Bolinder 2012*). Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy wyniosło $RR_{(24 \text{ tyg.})} = 1,01$ (95% CI: 0,36; 2,83) i $RR_{(102 \text{ tyg.})} = 0,85$ (95% CI: 0,39; 1,87).

Zmiana masy ciała. W okresie 24 tygodni obserwacji zmniejszenie masy ciała było istotne statystycznie, o ponad 2 kg, większe u chorych otrzymujących dapagliflozynę w porównaniu do grupy kontrolnej, WMD = -2,03 kg (95% CI: -2,54; -1,53), $p < 0,0001$. Podobnie w dalszym okresie obserwacji (102

tygodnie) badania *Bolinder 2012* różnice między dapagliflozyną a placebo były znamienne statystycznie, MD = -2,42 kg (95% CI: -3,64; -1,21) (*Ljunggren 2012a*). Również w próbie *Bailey 2010* dla 102. tygodnia obserwacji odnotowano większą redukcję masy ciała w grupie chorych otrzymujących dapagliflozynę niż w grupie samej metforminy, jednak brak informacji o liczebności grup uniemożliwił ocenę znamienności statystycznej tej różnicy.

Odsetek chorych z redukcją masy ciała \geq 5%. Dane z badania *Bolinder 2012* wskazują, że prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała większej lub równej 5% jest znamienne, około 7-krotnie większe podczas terapii dapagliflozyną dodaną do metforminy w porównaniu do monoterapii metforminą z placebo, RB = 6,90 (95% CI: 2,67; 18,39), $p < 0,0001$. W dłuższym okresie obserwacji (*Bolinder 2012a*) różnica między analizowanymi grupami utraciła znamienność statystyczną – RR = 1,64 (95% CI: 0,93; 2,90).

Zmiana obwodu talii. Zastosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy skutkuje istotną redukcją obwodu w talii, o ponad 1,3 cm większą niż w grupie kontrolnej. Średnia ważona różnica zmian od wartości wyjściowej obliczona na podstawie wyników obu włączonych badań wyniosła -1,37 cm (95%: -2,25; -0,49) i była to wartość znamienna statystycznie, $p = 0,0023$. Również dla dłuższego okresu obserwacji (102 tygodnie) badania *Bolinder 2012* różnica między analizowanymi grupami była znamienna statystycznie, RR = -2,1 (95% CI: -3,9; -0,3).

Zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej. Wyniki próby *Bolinder 2012* wskazują, że stosowanie przez 24 tygodnie dapagliflozyny i metforminy redukuje całkowitą masę tkanki tłuszczowej znamienne skuteczniej niż podawanie placebo i metforminy – średnia zmiana od wartości początkowej była o około 1,5 kg większa niż w grupie kontrolnej: MD = -1,48 kg (95% CI: -2,22; -0,74), $p = 0,0001$. Obserwacje poczynione w 102. tygodniu badania potwierdzają te wnioski – zmiana od wartości początkowej była istotnie, około 1,3 kg większa podczas leczenia dapagliflozyną niż podczas stosowania monoterapii metforminą, MD = -1,34 kg (95% CI: -2,44; -0,23).

Zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej. Podobnie, jak w przypadku masy tkanki tłuszczowej, również redukcja masy tkanki beztłuszczowej była w badaniu *Bolinder 2012* znamienne większa podczas leczenia dapagliflozyną i metforminą w porównaniu do monoterapii metforminą, MD = -0,60 kg (95% CI: -1,10; -0,10), $p = 0,0211$.

Gęstość mineralna kości. Nie odnotowano znamiennych różnic we wpływie badanych leków (dapagliflozyna i metformina vs metformina) na całkowitą gęstość mineralną kości po 24. tygodniach obserwacji, MD = 0,006 g/cm² (95% CI: -0,030; 0,041) (*Bolinder 2012*).

Jakość życia. Zarówno w przypadku oceny wskaźnika jakości życia EQ-5D, jak i EQ-5D VAS, w próbie *Bolinder 2012* nie zaobserwowano istotnych różnic między analizowanymi schematami leczenia, odpowiednio MD = -0,01 (95% CI: -0,05; 0,03), p = 0,49 i MD = -0,6 (95% CI: -3,9; 2,8), p = 0,74.

Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii. W próbie *Bolinder 2012* zarówno w trakcie 24, jak i 50 tygodni leczenia żaden chory w obu grupach nie zakończył leczenia z powodu braku kontroli glikemii. Z kolei dane dla 102-tygodniowego okresu obserwacji dla badania *Bolinder 2012* dowodzą, że dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą istotnie, o prawie 60% redukuje ryzyko konieczności wdrożenia leczenia ratunkowego lub przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu słabej kontroli glikemii, RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,73); NNT = 6 (95% CI: 4; 14).

Bezpieczeństwo

Zarówno w przypadku jakichkolwiek działań niepożądanych, jak i poważnych (*serious*) działań niepożądanych, nie stwierdzono istotnych różnic między dapagliflozyną i metforminą a placebo i metforminą w okresie 24 tygodni obserwacji –ryzyko względne oszacowane w metaanalizie wyniosło odpowiednio RR = 1,12 (95% CI: 0,96; 1,30) i RR = 1,68 (95% CI: 0,62; 4,57). W dłuższym okresie obserwacji w badaniu *Bolinder 2012* (102 tygodnie) częstość jakichkolwiek działań niepożądanych w obu analizowanych grupach wzrosła około dwukrotnie, ale różnice między analizowanymi grupami nadal nie osiągnęły istotności statystycznej, RR = 1,03 (95% CI: 0,85; 1,25). Podobnie w doniesieniu konferencyjnym *Bailey 2011* podano, że w dłuższym okresie obserwacji badania *Bailey 2010* (102 tygodnie) również nie odnotowano istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego pomiędzy dapagliflozyną a grupą kontrolną. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych było rzadkie i występowało z częstością mniejszą niż 5% – metaanaliza włączonych badań wskazuje na brak znamienych różnic w ocenie tego punktu końcowego między dapagliflozyną a placebo w 24 tygodniowym okresie leczenia (RR = 1,56 [95% CI: 0,54; 4,51]), zaś informacje z badania *Bailey 2010* potwierdzają te wnioski w 102-tygodniowym okresie obserwacji. Również ryzyko występowania jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z prowadzoną terapią w czasie 24 tygodni było podobne między grupami, RR = 1,50 (95% CI: 0,96; 2,34).

W trakcie badania *Bailey 2010* nie zaobserwowano zgonów, z kolei w próbie *Bolinder 2012* odnotowano jeden zgon w grupie dapagliflozyny. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie tego punktu końcowego.

Biorąc pod uwagę poszczególne działania niepożądane zaobserwowano, że podczas stosowania dapagliflozyny ryzyko występowania kaszlu jest znamienne mniejsze niż podczas leczenia placebo,

RR = 0,14 (95% CI: 0,02; 0,88); NNT = 23 (95%CI: 11; 222). W przypadku pozostałych analizowanych działań niepożądanych nie odnotowano znamiennych różnic między grupami.

Oceniając działania niepożądane o szczególnym znaczeniu zaobserwowano, że istotnie większe ryzyko występowania w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do monoterapii placebo z metforminą występuje dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych w 102-tygodniowym okresie obserwacji, RR = 2,41 (95% CI: 1,08; 5,34), NNH = 21 (95% CI: 11; 156), p = 0,0311. Częstość występowania zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych w 24-tygodniowym okresie obserwacji (metaanaliza), jak również zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych i niedociśnienia tętniczego nie była znamienne różna między analizowanymi grupami.

Na podstawie metaanaliz wyjściowych danych z badań stwierdzić można, że istotne statystycznie różnice zmian parametrów laboratoryjnych podczas leczenia dapagliflozyną w odniesieniu do grupy kontrolnej w 24-tygodniowym okresie obserwacji obejmowały: zwiększenie hematokrytu (WMD = 2,87% [95% CI: 2,43; 3,31]), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (WMD = 0,42 mmol/l [95% CI: 0,20; 0,63]), zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu (WMD = -51,01 μ mol/l [95% CI: -68,86; -33,17]) oraz zwiększenie stosunku glukoza/kreatynina w moczu (WMD = 30,90 [95% CI: 26,88; 34,93]). Obliczenia na podstawie danych z pojedynczych badań wykazały dodatkowo, że zastosowanie dapagliflozyny dodanej do metforminy w porównaniu do monoterapii metforminą powoduje istotne zwiększenie stężenia glukozy w moczu w 24., 50. i 102. tygodniu próby – odpowiednio MD = 2265,1 (95% CI: 1972,65; 2557,55), MD = 2172,72 (95% CI: 1857,25; 2488,19) oraz MD = 2071,98 (95% CI: 1733,58; 2410,38). Działania te związane są z mechanizmem działania leku – zwiększoną diurezą i glikozurią.

Analiza danych dotyczących parametrów życiowych wykazała, że dapagliflozyna w 24. tygodniu leczenia wpływa istotnie na redukcję skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do placebo – w grupie dapagliflozyny redukcja analizowanego parametru była o około 4 mmHg większa niż w grupie kontrolnej, WMD = -3,71 (95% CI: -6,01; -1,42), p = 0,0015. Nie stwierdzono natomiast znamiennych różnic w ocenie zmian rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi pomiędzy analizowanymi grupami – WMD = -1,33 (95% CI: -2,75; 0,10), p = 0,0674. W badaniu *Bolinder 2012* odnotowano także brak znamiennych różnic między analizowanymi grupami odnośnie zmiany częstotliwości tętna.

Dapagliflozyna vs pochodne sulfonilomocznika [glipizyd] (w skojarzeniu z metforminą)

Odnaleziono jedną próbę kliniczną z randomizacją III fazy i podwójnym zaślepieniem porównującą skuteczności dapagliflozyny (DAPA) jako terapii dodanej do metforminy z przedstawicielem pochodnych sulfonilomocznika – glipizydem, u chorych z cukrzycą typu 2, u których monoterapia metformi-

nią nie zapewniała odpowiedniej kontroli glikemii, włączono jedno badanie – Nauck 2011. Ponadto do analizy włączono 3 doniesienia konferencyjne *Del Prato 2010*, *Langkilde 2012* i *Nauck 2011a*. Celem badania była ocena równoważności (*noninferiority*) dapagliflozyny i glipizydu (obu w skojarzeniu z metforminą) pod względem wpływu na zmianę stężenia HbA1c – zdefiniowanej jako bezwzględna zmiana w 52. tygodniu próby w porównaniu do wartości początkowych. Łącznie w badaniu uczestniczyło 814 chorych w okresie obserwacji do 104 tygodni.

Skuteczność kliniczna

Zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c). W 52. tygodniu terapii w obu analizowanych grupach zmiana zawartości HbA1c była podobna i wynosiła -0,52 (95% CI: -0,60; -0,44) p.p. Różnica zmian między grupami nie osiągnęła istotności statystycznej.

W dłuższym okresie obserwacji (104 tygodnie) wykazano, że dapagliflozyna istotnie skuteczniej niż glipizyd redukuje zawartość HbA1c, MD = -0,18 (95% CI: -0,33; -0,03).

Chorzy z zawartością HbA1c < 7% w 24. tygodniu leczenia (z wyjściową zawartością HbA1c ≥ 7%).

Prawdopodobieństwo uzyskania kontroli glikemii na poziomie < 7% w 52. tygodniu próby u chorych z wyjściową zawartością HbA1c ≥ 7% nie różni między dapagliflozyną a glipizydem – RB = 0,86 (95% CI: 0,70; 1,07).

Chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 24. tygodniu leczenia. Odsetek chorych z zawartością HbA1c ≤ 6,5% w 52. tygodniu próby był mniejszy w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu w skojarzeniu z metforminą – różnice między grupami były znamienne statystycznie, RB = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81), NNH = 10 (95% CI: 7; 22).

Zmiany stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG). Wpływ dapagliflozyny na redukcję stężenia glukozy w osoczu na czczo był zbliżony do glipizydu, różnica zmian pomiędzy grupami wyniosła -3,6 mg/dl (95% CI: -7,92; 0,9) i nie był to statystycznie znamienny wynik. W 104. tygodniu próby redukcja FPG była większa w grupie dapagliflozyny niż w grupie glipizydu, jednakże brak danych o liczebności grup uniemożliwił na ocenę istotności tych różnic.

Hipoglikemia. W grupie dapagliflozyny częstość zdarzeń hipoglikemii była przeszło 10-krotnie mniejsza niż w grupie glipizydu, odpowiednio 3,4% vs 39,7%. Podobne obserwacje poczyniono również dla dłuższego okresu obserwacji, gdzie odsetki te wynosiły 4,2% w grupie dapagliflozyny i 45,8% w grupie glipizydu. Obliczone ryzyko względne dla obu okresów wskazuje, że w grupie dapagliflozyny ryzyko

wystąpienia hipoglikemii jest o 91% mniejsze niż w przypadku leczenia glipizydem, dla obu okresów obserwacji RR = 0,09 (95% CI: 0,05; 0,15); NNT = 3 (95% CI: 3; 4).

Zmiana masy ciała. Po 52 tygodniach leczenia w grupie dapagliflozyny nastąpiła redukcja masy ciała, natomiast w grupie glipizydu jej wzrost – różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazuje na korzystny wpływ dapagliflozyny na redukcję masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2, MD = -4,65 kg (95% CI: -5,14; -4,17), $p < 0,0001$. Podobnie dla oceny w 104. tygodniu próby odnotowano, że dapagliflozyna zwiększała redukcję masy ciała, podczas gdy w grupie glipizydu odnotowano wzrost masy ciała – różnica między grupami pozostała znamienna statystycznie, MD = -5,06 kg (95% CI: -5,72; -4,40).

Odsetek chorych z redukcją masy ciała \geq 5%. Zarówno po 52, jak i 104 tygodniach leczenia prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała większej lub równej 5% jest istotnie, odpowiednio około 13- i 8-krotnie większe w trakcie leczenia dapagliflozyną dodaną do metforminy w porównaniu do skojarzenia glipizydu i metforminy, odpowiednio RB = 13,33 (95% CI: 7,23; 24,81), NNT = 4 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$ i RB = 8,17 (95% CI: 4,25; 15,89), NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Zmiana obwodu talii. Średnia zmiana obwodu w talii podczas stosowania dapagliflozyny wynosiła - 2,33 cm, natomiast podczas leczenia glipizydem 1,09 cm. Obserwowana różnica między grupami była znamienna statystycznie, MD = -3,42 cm (95% CI: -4,14; -2,69).

Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii. Ryzyko zakończenia leczenia z powodu braku kontroli glikemii było znamienne, o 93% mniejsze w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy glipizydu, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,42), NNT = 31 (95% CI: 19; 63). W próbie podano także, że czas do przerwania leczenia był dłuższy w grupie dapagliflozyny w porównaniu do glipizydu.

Odsetek chorych uzyskujących jednocześnie kontrolę glikemii, zmniejszenie masy ciała oraz brak hipoglikemii. Chorzy otrzymujący dapagliflozynę znamienne częściej uzyskiwali opisany złożony punkt końcowy, niż chorzy leczeni glipizydem (20,6% vs 1,9%), RB = 11,07 (95% CI: 5,01; 24,73), NNT = 6 (95% CI: 5; 8).

Bezpieczeństwo

Zarówno jakiegokolwiek, jak i poważne (*serious*) działania niepożądane występowały w obu analizowanych grupach z podobną częstością w okresie 52 tygodni leczenia – odpowiednio RR = 1,00 (95% CI: 0,93; 1,08) i RR = 0,76 (95% CI: 0,50; 1,16). Także w 2-letnim okresie obserwacji odsetek chorych z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi był podobny w obu analizowanych grupach. W badaniu

podano również, że większość obserwowanych działań niepożądanych wystąpiła w czasie pierwszego roku obserwacji i miała charakter łagodny do umiarkowanego oraz ustępowała po zastosowaniu leczenia standardowego. Brak istotnych różnic między dapagliflozyną jako terapią dodaną do metforminy a glipizydem z metforminą stwierdzono także w przypadku oceny zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych oraz jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z prowadzoną terapią – odpowiednio RR = 1,55 (95% CI: 0,95; 2,53) i RR = 1,00 (95% CI: 0,80; 1,26).

Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zgonów między grupą chorych stosujących dapagliflozynę a chorymi leczonymi glipizydem, RR = 0,14 (95% CI: 0,01; 1,53).

Ryzyko wystąpienia większości AEs odnotowanych w badaniu *Nauck 2011* nie różniło się statystycznie w grupie dapagliflozyny w porównaniu z glipizydem w okresie 52 tygodni terapii. Jedynie w przypadku zakażenia dróg moczowych, obniżenia klirensu kreatyniny oraz kandydozy sromu i pochwy ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych było istotnie, od 2% do 7% wyższe u chorych stosujących dapagliflozynę jako terapię dodaną do metforminy w porównaniu z glipizydem, również w skojarzeniu z metforminą, odpowiednio RR = 1,77 (95% CI: 1,003; 3,143), NNH = 32 (95% CI: 16; 6114), RR = 2,44 (95% CI: 1,05; 5,68), NNH = 41 (95% CI: 20; 636) i RR = 7,03 (95% CI: 1,80; 27,63), NNH = 34 (95% CI: 19; 83). Z kolei w przypadku zawrotów głowy ryzyko było istotnie, o około 60% niższe w grupie dapagliflozyny w porównaniu do glipizydu, RR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,72), NNT = 19 (95% CI: 12; 49).

W przypadku działań o szczególnym znaczeniu zaobserwowano, że znamienne większe ryzyko w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu i metforminy występuje w okresie 52 tygodni zarówno dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, jak i moczowych (odpowiednio RR = 4,57 [95% CI: 2,45; 8,58], NNH = 11 [95% CI: 8; 17] i RR = 1,70 [95% CI: 1,07; 2,70], NNH = 23 [95% CI: 12; 161]), a w okresie 104 tygodni dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, RR = 5,12 (95% CI: 2,60; 10,17), NNH = 9 (95% CI: 7; 13). Częstość występowania zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych w 104-tygodniowym okresie obserwacji, jak również niedociśnienia tętniczego, odwodnienia i hipowolemii, a także upośledzenia czynności lub niewydolności nerek w 52-tygodniowym okresie leczenia nie była istotnie różna między analizowanymi grupami.

Wyniki badania *Nauck 2011* wskazują na istotne różnice zmiany parametrów laboratoryjnych w 52. tygodniu próby w grupie dapagliflozyny w odniesieniu do glipizydu: stężenie kreatyniny w osoczu (MD = -3,8 $\mu\text{mol/l}$ [95% CI: -6,30; -1,30]), klirens kreatyniny obliczony na podstawie wyjściowej masy ciała (MD = 5,4 ml/min./1,73 m² [95% CI: 2,91; 7,89]), współczynnik GFR (MD = 4,9 ml/min./1,73 m²

[95% CI: 2,68; 7,12]), stężenie kwasu moczowego w osoczu (MD = -61,3 $\mu\text{mol/l}$ [95% CI: -70,72; -51,88]), stężenie azotu mocznikowego we krwi (MD = 0,4 mmol/l [95% CI: 0,19; 0,61]), stężenie glukozy w moczu (MD = 145,3 mmol/l [95% CI: 134,39; 156,21]), stosunek stężenia glukoza/kreatynina w moczu (MD = 34,09 [95% CI: 31,11; 37,07]), stężenie jonów K^+ (MD = -0,1 mmol/l [95% CI: -0,17; -0,03]), stężenie jonów Mg^{2+} (MD = 0,08 mmol/l [95% CI: 0,05; 0,11]), hematokryt (MD = 2,47% [95% CI: 2,10; 2,84]), stężenie cholesterolu HDL (MD = 0,156 mmol/l [95% CI: 0,104; 0,210]), stężenie cholesterolu całkowitego (MD = 2,09 mmol/l [95% CI: 1,89; 2,29]), stężenie cholesterolu LDL (MD = 0,44 mmol/l [95% CI: 0,12; 0,76]), stężenie wolnych kwasów tłuszczowych (MD = -2,62 mg/dl [95% CI: -3,23; -2,01]) oraz aktywność AST i ALT (odpowiednio MD = -3,3 U/l [95% CI: -4,69; -1,91] i MD = -5,8 U/l [95% CI: -7,76; -3,84]). W przypadku zmian pozostałych parametrów laboratoryjnych nie odnotowano znamienych różnic między analizowanymi grupami interwencji. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Langkilde 2012* podano, że zastosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą prowadzi do osiągnięcia bardziej stabilnej kontroli glikemii oraz obniżenia stężenia proinsuliny na czczo w odniesieniu do podawania chorym glipizydu i metforminy. Działania te związane są z mechanizmem działania leku – zwiększoną diurezą i glikozurią.

Analiza danych dotyczących parametrów życiowych wykazała, że zarówno w przypadku skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi, odnotowano, że stosowanie dapagliflozyny przez 52 tygodnie istotnie wpływa na ich obniżenie w porównaniu do leczenia glipizydem, odpowiednio MD = -5,0 mmHg (95% CI: -6,7; -3,4) i MD = -1,2 mmHg (95% CI: -2,3; -0,2). W badaniu *Nauck 2011* odnotowano brak znamienych różnic między analizowanymi grupami w przypadku oceny zmiany częstotliwości tętna mierzonego w pozycji siedzącej.

Dapagliflozyna vs inhibitory DPP-4 (w skojarzeniu z metforminą) – porównanie pośrednie

Celem oceny dapagliflozyny w odniesieniu do inhibitorów peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4), wykonano porównanie pośrednie przez wspólny komparator (pochodne sulfonilomocznika). Ostatecznie zidentyfikowano 5 prób klinicznych spełniających kryteria włączenia (dla analizy skojarzenia z metforminą w okresie obserwacji co najmniej 52 tygodnie): badanie *Nauck 2011*, gdzie porównano dapagliflozynę z glipizydem, próby *Göke 2010* oraz *Nauck 2007*, gdzie porównywano do glipizydu odpowiednio saksagliptynę oraz sitagliptynę, a także próby *Filozof 2010* oraz *Ferrannini 2009*, w których porównano wildagliptynę z odpowiednio gliklazydem oraz glimepirydem.

Skuteczność kliniczna

Zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy dapagliflozyną, a inhibitorami DPP-4 – różnice

zmian tego parametru wyniosły -0,07 (mediana: -0,07; [95% CrI: -0,19; 0,05]). Obliczenia z wykorzystaniem modelu efektów losowych były zbliżone. W przypadku uwzględnienia danych dla populacji mITT badań *Göke 2010* oraz *Nauck 2007* wyniki były podobne i wyniosły -0,08 (mediana -0,08 [95% CrI: -0,29; 0,15]) dla DAPA vs DPP-4. Obliczenia dla modelu efektów losowych były podobne. W przypadku porównania DAPA vs SU również nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy tymi lekami.

Zmiana masy ciała. W każdym z przeprowadzonych porównań dapagliflozyna znamiennie zmniejszała masę ciała leczonych chorych, w stopniu większym niż komparatory. Dla porównania DAPA vs DPP-4 różnice pomiędzy grupami wskazywały na znamiennie korzystniejszy efekt w grupie dapagliflozyny: -2,75 kg (mediana -2,75; [95% CrI: -3,30; -2,20]) w modelu efektów stałych. Model efektów losowych potwierdził uzyskane wyniki; podobne rezultaty obserwowano dla porównania DAPA vs SU.

Hipoglikemia. Dla porównania DAPA vs DPP-4 nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w częstości występowania hipoglikemii, zarówno w modelu efektów stałych, gdzie iloraz szans wystąpienia hipoglikemii pomiędzy analizowanymi grupami wyniósł 0,65 (mediana 0,62; [95% CrI: 0,32; 1,15]), jak również modelu efektów losowych.

W porównaniu do pochodnych sulfonylomocznika, częstość występowania epizodów hipoglikemii była statystycznie znamiennie niższa w przypadku zastosowania dapagliflozyny, w obu analizowanych modelach.

Ciężka hipoglikemia. Iloraz szans wystąpienia ciężkiej hipoglikemii wyniósł 5,01 (mediana 1,09 [95% CrI: 0,00; 32,59]) i 69,60 (mediana 1,17 [95% CrI: 0,00; 154,50]), odpowiednio w modelu efektów stałych i losowych dla porównania DAPA vs DPP-4. Wyniki dla porównania DAPA vs SU były podobne.

Bezpieczeństwo

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazywało na ogólnie podobny profil bezpieczeństwa analizowanych leków, większość przeprowadzonych analiz nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w szansie wystąpienia danego działania niepożądanego (lub grupy działań, w tym również zgonów). Porównanie z inhibitorami DPP-4 wskazywało na znamiennie większą szansę wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, a także działań niepożądanych związanych z leczeniem, odpowiednio OR = 2,19 (mediana 2,10; [95% CrI: 1,18; 3,78]) oraz OR = 2,63 (mediana 2,59; [95% CrI: 1,86; 3,63]) w modelu efektów stałych. Ponadto, wykazano również, że szansa wystąpienia zapalenia oskrzeli była znamiennie większa w przypadku terapii zawierającej dapagliflozynę, w porównaniu do DPP-4: OR = 3,53 (mediana 3,03; [95% CrI: 1,06; 8,99]) w modelu efektów stałych. Niemniej w modelu efektów losowych wszystkie uzyskane wyniki nie osiągnęły



znamienności statystycznej. W przypadku porównania z pochodnymi SU, jedyne istotne statystycznie różnice stwierdzono w szansie wystąpienia zawrotów głowy, która była mniejsza w przypadku dapagliflozyny.

Tabela 138. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; dapagliflozyna (w skojarzeniu z metforminą) vs metformina; badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczebność grupy		wielkość efektu		jakość	waga
						DAPA ₁₀ mg [^]	placebo [^]	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiany zawartości HbA1c w 24. tygodniu leczenia względem wartości początkowych [p.p.] (Bailey 2010 i Bolinder 2012)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	220	225	nd.	WMD = -0,40 (-0,65; -0,15); p = 0,0021	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zmiany zawartości HbA1c w 102. tygodniu leczenia względem wartości początkowych [p.p.] (Bolinder 2012)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	89	91	nd.	MD = -0,42 (-0,62; -0,22)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odsetek chorych z zawartością HbA1c < 7% w 24. tygodniu leczenia (Bailey 2010)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	58/132 (40,6%) [†]	33/134 (25,9%) [†]	RB = 1,78 (1,26; 2,55); p = 0,0062	NNT = 6 (4; 13)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odsetek chorych z zawartością HbA1c ≤ 6,5% w 24. tygodniu leczenia (Bailey 2010)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	36/132 (25,2%) [†]	18/134 (13,8%) [†]	RB = 2,03 (1,23; 3,39); p = 0,0149	NNT = 8 (5; 24)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zmiany masy ciała w 24. tygodniu leczenia względem wartości początkowych [kg] (Bailey 2010 i Bolinder 2012)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	222	227	nd.	WMD = -2,03 (-2,54; -1,53); p < 0,0001	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem hipoglikemii (Bailey 2010 i Bolinder 2012); okres obserwacji 24 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	7/226 (3,1%) [†]	7/228 (3,1%) [†]	RR = 1,01 (0,36; 2,82); p = 0,9857	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośrednio dowodów	inne czynniki*	liczebność grupy		wielkość efektu		jakość	waga
						DAPA ₁₀ mg [^]	placebo [^]	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem hipoglikemii (<i>Bailey 2010</i> i <i>Bolinder 2012</i>); okres obserwacji 102 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	11/226 (4,9%) [†]	13/228 (5,7%) [†]	RR = 0,85 (0,39; 1,87); p = 0,6922	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zgony (<i>Bolinder 2012</i>); okres obserwacji 24 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	1/91 (1,1%) [†]	0/91 (0%) [†]	RR = 3,00 (0,25; 36,31); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych (<i>Bailey 2010</i> i <i>Bolinder 2012</i>); okres obserwacji 24 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	8/226 (3,5%) [†]	5/228 (2,2%) [†]	RR = 1,56 (0,54; 4,51); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane (<i>Bailey 2010</i> i <i>Bolinder 2012</i>); okres obserwacji 24 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	10/226 (4,4%) [†]	6/228 (2,6%) [†]	RR = 1,68 (0,62; 4,57); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Działania niepożądane ogółem (<i>Bailey 2010</i> i <i>Bolinder 2012</i>); okres obserwacji 24 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	137/226 (60,6%) [†]	124/228 (54,4%) [†]	RR = 1,12 (0,96; 1,30); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Działania niepożądane związane z leczeniem (<i>Bailey 2010</i> i <i>Bolinder 2012</i>); okres obserwacji 24 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	40/226 (17,7%) [†]	27/228 (20,8%) [†]	RR = 1,50 (0,96; 2,34); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;
[^] obie interwencje dodane do terapii metforminą;
[†] n/N (%);
 NS nieistotne statystycznie.

Tabela 139. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczebność grupy		wielkość efektu		jakość	waga
						DAPA _{10 mg} [^]	placebo [^]	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiany zawartości HbA1c w 52. tygodniu leczenia względem wartości początkowych [p.p.] (Nauck 2011)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	220	225	ND	MD = 0,00 (-0,11; 0,11); NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zmiany zawartości HbA1c w 104. tygodniu leczenia względem wartości początkowych [p.p.] (Nauck 2011)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	89	91	ND	MD = -0,18 (-0,33; -0,03)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odsetek chorych z zawartością HbA1c < 7% w 52. tygodniu leczenia (z wyjściową zawartością HbA1c ≥ 7%) (Nauck 2011)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	110/400 (27,4%) [†]	128/401 (32,0%) [†]	RB = 0,86 (0,70; 1,07); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odsetek chorych z zawartością HbA1c < 6,5% w 52. tygodniu leczenia (Nauck 2011)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	67/400 (16,5%) [†]	109/401 (27,5%) [†]	RB = 0,62 (0,47; 0,81)	NNH = 10 (7; 22)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zmiany masy ciała w 52. tygodniu leczenia względem wartości początkowych [kg] (Nauck 2011)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	400	401	ND	MD = -4,65 (-5,14; -4,17); p < 0,0001	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zmiany masy ciała w 104. tygodniu leczenia względem wartości początkowych [kg] (Nauck 2011)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	315	309	ND	MD = -5,06 (-5,72; -4,40)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem hipoglikemii (Nauck 2011); okres obserwacji 52 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	14/406 (3,4%) [†]	162/408 (39,7%) [†]	RR = 0,09 (0,05; 0,15)	NNT = 3 (3; 4)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośrednio dowodów	inne czynniki*	liczebność grupy		wielkość efektu		jakość	waga
						DAPA ₁₀ mg [^]	placebo [^]	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem hipoglikemii (<i>Nauck 2011</i>); okres obserwacji 104 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	13/315 (4,2%) [†]	142/309 (45,8%) [†]	RR = 0,09 (0,05; 0,15)	NNT = 3 (3; 3)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zgony (<i>Nauck 2011</i>); okres obserwacji 52 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	0/406 (0%) [†]	3/408 (0,7%) [†]	RR = 0,14 (0,01; 1,53); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych (<i>Nauck 2011</i>); okres obserwacji 52 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	37/406 (9,1%) [†]	24/408 (5,9%) [†]	RR = 1,55 (0,95; 2,53); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane (<i>Nauck 2011</i>); okres obserwacji 52 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	35/406 (8,6%) [†]	46/408 (11,3%) [†]	RR = 0,76 (0,50; 1,16); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Działania niepożądane ogółem (<i>Nauck 2011</i>); okres obserwacji 52 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	318/406 (78,3%) [†]	318/408 (77,9%) [†]	RR = 1,00 (0,93; 1,08); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Działania niepożądane związane z leczeniem (<i>Nauck 2011</i>); okres obserwacji 52 tygodnie											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	110/406 (27,1%) [†]	110/408 (27,0%) [†]	RR = 1,00 (0,80; 1,26); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

[^] obie interwencje dodane do terapii metforminą;

[†] n/N (%);

NS nieistotne statystycznie.

1.12 Dyskusja

[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]

1.13 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1.14 Wnioski końcowe

Dapagliflozyna to selektywny inhibitor kotransportera glukozy-sodowej, który zwiększa diurezę i glikozurię. Wnioskowane wskazanie refundacyjne to stosowanie dapagliflozyny [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonego systematycznego przeglądu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny wskazują, że wpływa ona korzystnie na najważniejsze punkty końcowe leczenia cukrzycy: kontrolę glikemii, masę ciała, ciśnienie tętnicze krwi oraz hipoglikemię.

W każdym z włączonych badań wykazano, że dapagliflozyna stosowana jako terapia dodana, w porównaniu z placebo istotnie zwiększa kontrolę glikemii u leczonych chorych. W przypadku porównania dapagliflozyny z glipizydem wykazano podobne zmniejszenie zawartości HbA1c w horyzoncie 52 tygodni badania, natomiast w dłuższym okresie czasu uzyskano już lepszą skuteczność kontroli glikemii w grupie leczonych dapagliflozyną.

W analizowanych badaniach wykazano, że dapagliflozyna zmniejszała masę ciała leczonych chorych; efekt ten był większy niż w kontroli i osiągał znamienność statystyczną. W porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika, odnotowano znaczne różnice pomiędzy obydwoma lekami – dapagliflozyna w sposób znamienny powodowała zmniejszenie masy ciała, natomiast terapia glipizydem prowadziła do wzrostu masy ciała chorych. Prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała większej lub równej 5% jest istotnie, odpowiednio około 13- i 8-krotnie większe w trakcie leczenia dapagliflozyną przez 52 oraz 104 tygodnie, dodaną do metforminy w porównaniu do skojarzenia glipizydu i metforminy.

U chorych otrzymujących dapagliflozynę odnotowywano znamienne statystycznie zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi, w porównaniu do chorych leczonych glipizydem, gdzie ciśnienie to ulegało zwiększeniu.

W analizowanych badaniach częstość zdarzeń hipoglikemii była podobna u chorych otrzymujących dapagliflozynę w porównaniu do placebo. Natomiast w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika chorzy leczeni dapagliflozyną raportowali hipoglikemię około 10-krotnie rzadziej niż pacjenci otrzymujący glipizyd – zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie leczenia.

Dapagliflozyna dodana do nieskutecznej terapii metforminą charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa. Większość raportowanych działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane



nasilenie i rzadko prowadziła do przerwania terapii, a poważne działania niepożądane występowały u niewielkiego odsetka chorych (około kilku procent).



2 Piśmiennictwo

- Ahren 2010** Ahren B, Foley JE, Ferrannini E, Matthews DR, Zinman B, Dejager S, Fonseca VA. Changes in prandial glucagon levels after a 2-year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care* 2010; 33(4):730-732.
- Anderson 2012** Anderson SL, Marrs JC. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2012;46(4):590-598.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Bailey 2010** Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9733):2223-2233.
- Bailey 2011** Bailey CJ, Gross JL, Yadav M, Iqbal N, Mansfield TA, et al. Dapagliflozin Added-On to Pioglitazone Reduces HbA1c and Mitigates Weight Gain with Low Incidence of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes [abstract 988-P]. American Diabetes Association 71st Annual Scientific Session, 24-28 June 2011, San Diego, CA.
- Bailey 2012** Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List TF. Long-term efficacy of dapagliflozin as add-on to metformin (met) in t2dm inadequately controlled with met alone. World Congress on Controversies to Consensus, Obesity and Hypertension 2012. Dostępne pod adresem: http://www.codhy.com/2012/abstract_list.aspx. Data ostatniego dostępu: 18.01.2013
- Bailey 2012a** Bailey CJ, Iqbal N, T'Joen C, et al. Dapagliflozin monotherapy in drug-naive patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab* 2012 Oct; 14 (10): 951-9
- Bolen 2007** Bolen S, Wilson L, Vassy J, et al. Comparative effectiveness and safety of oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. Report No.: Comparative Effectiveness Review No. 8.
- Bolinder 2012** Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3):1020-1031.
- Bolinder 2012a** Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding JPH, Langkilde AM, et al. Dapagliflozin produces long-term reductions in body weight, waist circumference and total fat mass in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin [abstract 751]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37(1):53-72
- Brooks 2009** Brooks AM, Thacker SM. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2009;43(7):1286-1293.
- ChPL Forxiga 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga 5 lub 10 mg, tabletki powlekana z dnia 12 listopada 2012 r.
- Clar 2012** Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012; 2(5).

- Del Prato 2011** Del Prato S, Nauck MA, Rohwedder K, Theuerkauf A, Langkilde AM, et al. Long-term efficacy and safety of add-on dapagliflozin vs add-on glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: 2-year results [abstract 852]. European Association for Study of Diabetes 47th Annual Meeting , 12-16 September 2011, Lisbon, Portugal.
- EMA 2012** EMA/CHMP/259852/2012. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002322/WC500125684.pdf. Data ostatniego dostępu: 22.01.2013.
- EMA 2012a** EMA/CHMP/257385/2012. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/04/WC500125707.pdf. Data ostatniego dostępu: 22.01.2013.
- Esther 2012** Esther Chan HW, Ashan B, Jayasekera P, Collier A, Ghosh S. A new class of drug for the management of type 2 diabetes: Sodium glucose co-transporter inhibitors: 'Glucuretics'. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews 2012; 6(4):224-228.
- EudraVigilance 2012** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20130108/substance/DAPAGLIFLOZIN.pdf>. Data ostatniego dostępu: 22.01.2013.
- FDA 2011** Ilan Irony, M.D. FDA Advisory Committee Meeting Dapagliflozin, July 19, 2011. Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM264312.pdf>. Data ostatniego dostępu: 22.01.2013.
- Ferrannini 2009** Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes Obes Metab 2009; 11(2):157-166.
- Ferrannini 2010** Ferrannini E, Jimenez Ramos S, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Diabetes Care. 2010;33:2217-24.
- Ferrannini 2010a** Ferrannini E, Seman LI, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pannetti S, Woerle HJ. The potent and highly selective sodium-glucose co-transporter (SGLT-2) inhibitor BI 10773 is safe and efficacious as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2010;53(S1):S351.
- Filozof 2010** Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. Diabet Med 2010; 27(3):318-326.
- Freiman 2010** Freiman J, Ruff DA, Frazier KS, Combs K, Turnage A, Shadoan M, et al. LX4211, a dual SGLT2/SGLT1 inhibitor, shows rapid and significant improvement in glycemic control over 28 days in patients with type 2 diabetes (T2DM). Diabetes ADA 2010 meeting abstract 17-LB.
- Göke 2010** Goke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: A 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2010; 64(12):1619-1631.
- Goudswaard 2004** Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2004;CD003418.

- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- Heise 2010** Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, Hantel S, Huber K, Pinnett S, et al. BI 10773, a Sodium-glucose co-transporter inhibitor (SGLT-2), is safe and efficacious following 4-week treatment in patients with type 2 diabetes. Diabetes ADA 2010 meeting abstract 629-P.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Ingelgård 2012** Ingelgård A, Grandy S, Langkilde A, Sugg JE, et al. Health-related quality of life (EQ-5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin for 24 weeks [abstract 777]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany.
- Jabbour 2008** Jabbour SA, Goldstein BJ. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *Int. J. Clin. Pract.* 2008;62(8):1279–1284.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kim 2012** Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5:313-327.
- Komoroski 2007** Li L, Komoroski B, Boultron D, Brenner E, Vachharajani N, Kornhauser D. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapagliflozin (BMS-512148), a Selective SGLT2 Inhibitor, in an Ascending, Placebo-Controlled, Single-Dose Study in Healthy Adult Subjects. Amsterdam: European Association for the Study of Diabetes (EASD), 43rd Annual Meeting, 2007, 0764-PS 68.
- Komoroski 2009** Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:513–19.
- Komoroski 2009a** Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:520-6.
- Krobot 2012** 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.
- Langkilde 2012** Langkilde A, Rohwedder K, Iqbal N, Ying L, et al. Measures of beta cell function and insulin sensitivity over time in patients with type 2 diabetes receiving dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy to metformin [abstract 750]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany.
- List 2009** List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650–7.
- Ljunggren 2012** Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjostrom CD, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 9999(9999).

- Ljunggren 2012a** Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding JPH, et al. Dapagliflozin has no long-term effect on markers of bone turnover or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on metformin [abstract 748]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-3124.
- Matthews 2010** Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(9):780-789.
- McIntosh 2011** McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Medicine* 2011;5.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
- Musso 2012** Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann. Med.* 2012;44(4):375-393.
- MZ 2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nauck 2007** Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study G. 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; 9(2):194-205.
- Nauck 2010** Nauck MA, et al. 52-week phase 3 study found investigational drug dapagliflozin plus metformin similar to glipizide plus metformin in improving glycosylated hemoglobin (HbA1c) in adults with type 2 diabetes mellitus [abstract]. Presented at the 46th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Stockholm, Sweden, September 20-24, 2010.
- Nauck 2011** Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9):2015-2022.
- Nauck 2011a** Nauck M, Del Prato S, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Add-On Dapagliflozin vs Add-On Glipizide in Patients with T2DM Inadequately Controlled with Metformin: 2-Year Results [abstract 40-LB]. American Diabetes Association 71st Annual Scientific Session, 24-28 June 2011, San Diego, CA.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Orme 2012** Orme M, Townsend R. Systematic Review and Network Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Antidiabetic Agents in Adults with Type 2 Diabetes. Validation of Interim Basecase Network Meta-Analysis for Therapies used as Add on to Metformin at 52 weeks. AstraZeneca, May 2012.

- Oxford Outcomes 2011** Oxford Outcomes Ltd. Network Meta-Analysis of Anti-Diabetic Agents in Type 2 Diabetes Mellitus: Metformin add-on therapy. December 6 2011.
- Paisley 2012** Paisley AJ, Yadav R, Younis N, Rao-Balakrishna P, Soran H. Dapagliflozin : a review on efficacy, clinical effectiveness and safety. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22(1):131-140.
- Plosker 2012** Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012; 72(17):2289-2312.
- Raval 2011** Raval AD, Chovatiya K, Bhavsar AB, Patel MH. Dapagliflozin for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD009001. DOI: 10.1002/14651858.CD009001.
- Rosenstock 2010** Rosenstock J, Polidori D, Zhao Y, Sha S, Arbit D, Usiskin K, et al. Canagliflozin, an inhibitor of sodium glucose cotransporter 2, improves glycaemic control, lowers body weight, and improves beta cell function in subjects with type 2 diabetes on background metformin. *Diabetologia*. 2010;53(S1):S349.
- Rosenstock 2012** Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012;35:1473–8.
- Rosenstock 2012a** Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. 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;35:1232–8.
- Rothenberg 2010** Rothenberg PL, Devineni D, Ghosh A, Polidori AD, Hompesch M, Arnolds S, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, improved glucose control in subjects with type 2 diabetes: Results of a phase 1b study. *Diabetologia*. 2010;53(S1):S350–1.
- Seck 2010** Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM. 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; 64(5):562-576.
- Seck 2011** 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; 93(1):e15-17.
- Seman 2010** Seman L, Macha S, Jones P, Marquart A, Port A, Pinnetti S, et al. Safety and tolerability of BI 10773, a sodium-glucose co-transporter (SGLT-2) inhibitor, following 8-days treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes ADA 2010 meeting abstract* 571-P.
- Shah 2012** Shah NK, Deeb WE, Choksi R, Epstein BJ. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2012;32(1):80–94.
- SPTD 2012** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia kliniczna* 2012; 1 (supl. A):A1-A52.
- Strojek 2010** Strojek K, et al. 24-week phase 3 study found investigational drug dapagliflozin improved glycosylated hemoglobin (HbA1c) when added to glimepiride in adults with type 2 diabetes mellitus [abstract]. Presented at the 46th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Stockholm, Sweden, September 20–24, 2010.
- Strojek 2010a** Strojek K, Hrubá V, Elze M, Langkilde A, Parikh S. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control on glimepiride

monotherapy. *Diabetologia*. 2010;53(S1):S347–8.

- Strojek 2011** Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomised, 24-week, doubleblind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928–38.
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- WHO 2010** World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). Dostępne online pod adresem: <http://www.who.int/classifications/icd/en/> data ostatniego dostępu: 20 listopada 2012 r.
- Wilding 2009** Wilding JP, Norwood P, T’joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009;32:1656–62.
- Wilding 2010** Wilding JPH, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes poorly controlled on insulin therapy: efficacy of a novel insulin-independent treatment [abstract 78-OR]. Presented at American Diabetes Association 70th scientific sessions, Orlando, Florida, June 25–29, 2010.
- Wilding 2010a** Wilding JPH, Woo V, Pahor A, Sugg J, Langkilde A, Parikh S. Sustained effectiveness of dapagliflozin over 48 weeks in Ann Med Downloaded from informahealthcare.com by University Of Uppsala on 07/29/12 For personal use only. Sodium glucose co-transport inhibitors in diabetes 393 patients with type 2 diabetes poorly controlled with insulin. *Diabetologia*. 2010;53(S1):S348–9.
- Wilding 2012** Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:405–15.
- Wygant 2012** Wygant GD, Chalamandaris AG, Iloeje UH, Salasali A, Grandy S, Sugg JE, Rohwedder K, Parikh SJ. Dapagliflozin is more effective than glipizide in achieving the composite outcome of glycaemic control, weight reduction and lack of hypoglycaemia [abstract 755]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany.
- Zhang 2008** Zhang M, Tsiatis AA, Davidian M. Improving efficiency of inferences in randomized clinical trials using auxiliary covariates. *Biometrics* 2008;64:707–715
- Zhang 2010** Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2010;12:510–6.

Załączniki

Rozdział

III

3.1 Saksagliptyna vs glipizyd (oba skojarzone z metforminą)

3.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym przeprowadzono ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w porównaniu do glipizydu (oba leki podawano w skojarzeniu z metforminą) u chorych z cukrzycą typu 2 nieuzyskujących kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą – próbę *Göke 2010*.

Badanie to miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności saksagliptyny w porównaniu do glipizydu (podejście *non-inferiority*), w ramach podwójnie ślepej próby w układzie równoległym, gdzie pacjentów do grup przydzielono w sposób losowy (randomizacja). Obie interwencje uznawano za równoważne, gdy górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy w ocenie głównego punktu końcowego (zmiana zawartości HbA1c) pomiędzy nimi była mniejsza niż 0,35 punktów procentowych.

Badanie było wieloośrodkową próbą kliniczną, sponsorowaną przez firmy Bristol-Meyers Squibb oraz AstraZeneca. Charakterystykę metodyki opisywanego badania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 140. Charakterystyka metodyki badania *Göke 2010*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Saksagliptyna + MET vs glipizyd + MET								
<i>Göke 2010</i>	ocena równoważności (<i>non-inferiority</i>)	IIA 5 (R2; B2; W1)	52 tyg.	Tak	428 vs 430	<i>per protocol</i>	wieloośrodkowe, międzynarodowe	Bristol-Meyers Squibb, AstraZeneca

W badaniu *Göke 2010* 858 chorych przydzielono losowo do grupy saksagliptyny podawanej wraz z metforminą (N = 428) oraz glipizydu podawanego z metforminą (N = 430). Liczebność populacji została dobrana w ten sposób, by wykazać równoważność obu leków z mocą statystyczną 95%. Główną analizę (zmiana od wartości wyjściowej HbA1c) wykonano dla populacji *per protocol*, którą stanowili chorzy którzy ukończyli 52-tygodniowy okres obserwacji, mieli wyniki pomiaru HbA1c zarówno wyjściowe, jak również na końcu okresu obserwacji i nie stwierdzono u nich znaczących naruszeń protokołu badania. Analizę dla pozostałych punktów końcowych wykonano dla wszystkich pacjentów podanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanych leków i którzy mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę (poza wyjściową) skuteczności – populacja mITT (w populacji tej wykonano również dodatkową analizę dla głównego punktu końcowego, celem weryfikacji wyników

w populacji *per protocol*). Wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa; analizę wykonano zgodnie z przyjętym leczeniem.

Próba *Göke 2010* była dobrze zaprojektowanym badaniem RCT i uzyskała najwyższą ocenę (5 punktów) w skali Jadad, co świadczy o jej wysokiej jakości. Szczegółowy wynik oceny jakości tego badania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 141. Wynik oceny jakości badania *Göke 2010* wg skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
<i>Göke 2010</i>	Tak	randomizacja 1:1 przy użyciu interaktywnego systemu internetowego (IWRS, z ang. <i>Interactive Web Response System</i>)	Tak	podwójne zaślepienie pacjentów oraz badaczy z wykorzystaniem techniki podwójnego maskowania (z ang. <i>double dummy</i>)	Tak

Badanie zostało opisane jako randomizowane i zastosowano w nim poprawną metodę randomizacji (komputerowa przy użyciu interaktywnego systemu internetowego). W celu ukrycia informacji o grupie, do której przydzielono chorych zastosowano metodę podwójnego zaślepienia, które utrzymywano za pomocą techniki podwójnego maskowania (z ang. *double dummy*). W badaniu przedstawiono również informacje o utracie chorych z badania, które zebrano w poniższej tabeli. Wybrano najważniejsze przyczyny, natomiast pozostałe przedstawione zebrano w kategorii „Inne”.

Tabela 142. Opis utraty pacjentów w próbie klinicznej *Göke 2010*.

Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AE*	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Inne
<i>Göke 2010</i>	Saksagliptyna + MET (N = 428)	116 (27,1%)	10 (2,3%)	1 (0,2%)	19 (4,4%)	86 (20,1%)
	Glipizyd + MET (N = 430)	109 (25,3%)	7 (1,6%)	2 (0,5%)	18 (4,2%)	82 (19,1%)

* Do tej kategorii kwalifikowano chorych w przypadku, gdy działania niepożądane były uznane za główną przyczynę przerwania leczenia przez prowadzących badanie – z tego powodu przedstawione tu odsetki różnią się od tych przedstawionych w ocenie bezpieczeństwa, gdzie zebrano wszystkich chorych kończących leczenie z powodu działań niepożądanych.

Ogółem, do końca okresu obserwacji leczenie zakończyło 116 (27,1%) chorych w grupie otrzymującej saksagliptynę wraz z metforminą, oraz 109 (25,3%) chorych z grupy otrzymującej glipizyd wraz z metforminą (różnice nie były istotne, RR = 0,94 [0,75; 1,18]). Chorzy przerywali leczenie z powodu wycofania zgody na udział w badaniu (odpowiednio 4,4% i 4,2% w obu analizowanych grupach), a także kończyli leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych (2,3% vs 1,6%). Niewielki odsetek chorych został utracony z obserwacji (z ang. *lost to follow up*) – 0,2% vs 0,7%, odpowiednio dla

grup z saksagliptyną oraz glipizydem. Pozostali chorzy (20,1% oraz 18,8%, odpowiednio dla obu grup) zakończyli leczenie z innych powodów, przy czym najczęściej w tej grupie przerywano leczenie z powodu spełnienia ustalonych kryteriów przerwania terapii – chorzy, u których odnotowano FPG > 270 mg/dl, > 240 mg/dl, > 220 mg/dl, > 200 mg/dl odpowiednio w 3, 12, 18 lub 24 tygodniu leczenia, lub odnotowano zawartość HbA1c > 8,0% w tygodniu 30 lub 39, przerywali leczenie.

3.1.2 Charakterystyka populacji włączonej do badań z randomizacją

3.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją

Do badania *Göke 2010* włączono mężczyzn oraz kobiety w wieku 18 lat lub więcej, z cukrzycą typu 2 oraz wyjściowym stężeniem HbA1c > 6,5-10,0%, otrzymujących stabilne dawki metforminy (monoterapia) \geq 1500 mg/d przez przynajmniej 8 tygodni poprzedzających włączenie do badania.

Wykluczano chorych z cukrzycą typu 1, kwasicą ketonową lub nieketonową śpiączką hiperosmolarną, chorobami układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością wątroby lub nerek oraz chorych z hemoglobinopatią w wywiadzie. Nie włączano również chorych otrzymujących inne terapie: insulinową na rok przed włączeniem do badania, leczenie tiazolidynoidami w czasie 12 tygodni przed włączeniem do badania, terapię glikokortykoidami systemowymi innymi niż leczenie substytucyjne, leczenie antagonistami DPP-4, oraz terapię przeciwko wirusowi HIV lub induktorów cytochromu P-450 3A4.

Ponadto chorzy włączeni do badania nie mogli oddawać krwi, osocza lub płytek krwi w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania, nadużywać narkotyków lub alkoholu w czasie do roku przed włączeniem do badania oraz wykazywać jakiegokolwiek istotne odchylenie od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych.

Szczegóły dotyczące kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w próbie *Göke 2010* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 143. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *Göke 2010*.

Kryterium	Włączenie	Wykluczenie
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 kwasica ketonowa (<i>diabetic ketoacidosis</i>) lub nieketonowa śpiączka hiperosmolarna w wywiadzie, zastoinowa niewydolność serca w klasie NYHA III lub IV i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory < 40% istotny wywiad w kierunku chorób sercowo-naczyniowych w ciągu ostatnich 6 mies. (zawał serca, przeszskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe, wada zastawkowa lub jej leczenie, dusznica bolesna niestabilna, przejściowy epizod niedokrwienia mózgu lub incydent naczyniowo-mózgowy) wywiad w kierunku hemoglobinopatii, aktywna choroba wątroby i/lub

Kryterium	Włączenie	Wykluczenie
		istotne zaburzenia jej czynności (AST i/lub ALT > 2×GGN i/lub bilirubina całkowita > 2,0 mg/dl)
Zawartość HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> 6,5%-10% 	-
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> stabilna dawka metforminy ≥ 1500 mg/d przez ≥ 8 tyg. poprzedzających włączenie do badania 	<ul style="list-style-type: none"> insulinoiterapia w czasie 1 roku przed włączeniem do badania leczenie tiazolidynoidami w czasie 12 tyg. przed włączeniem do badania leczenie glikokortykoidami systemowymi innymi niż leczenie substytucyjne wcześniejsze leczenie antagonistami DPP-4 przyjmowanie leków przeciwko wirusowi HIV lub induktorów cytochromu P-450 3A4
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> oddawanie krwi, osocza lub płytek krwi w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania nadużywanie narkotyków lub alkoholu w czasie do roku przed włączeniem do badania stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 1,5 mg/dl (≥ 133 μmol/l) dla mężczyzn oraz ≥ 1,4 mg/dl (≥ 124 μmol/l) jakikolwiek istotne odchylenie od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych

3.1.2.2 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania włączono populację obejmującą łącznie 858 chorych (428 w grupie otrzymującej saksagliptynę oraz 430 w grupie otrzymującej glipizyd). Charakterystyki kliniczne oraz demograficzne uwzględnionych chorych wyjściowo nie różniły się pomiędzy grupami, zarówno dla całej analizowanej populacji, jak również *per protocol*, i były reprezentatywne dla ogólnej populacji chorych z niekontrolowaną cukrzycą typu 2.

Szczegóły dotyczące wybranych charakterystyk wyjściowych włączonych chorych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 144. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Göke 2010.

Charakterystyka wyjściowa	Saksagliptyna + MET (N = 428)	Glipizyd + MET (N = 430)
Średni wiek (SD) [lata]	57,5 (10,26)	57,6 (10,37)
Liczba i odsetek mężczyzn, n (%)	212 (49,5%)	232 (54,0%)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	88,7 (18,61)	88,6 (19,64)
Średni wynik BMI (SD) [kg/m ²]	31,5 (5,70)	31,3 (6,17)
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	5,5 (4,5)	5,4 (4,7)
Średnie stężenie HbA1c (SD) [%]	7,7 (0,9)	7,7 (0,9)
Liczba i odsetek chorych z HbA1c < 7,0%, n (%)	99 (23,1%)	105 (24,4%)

Charakterystyka wyjściowa	Saksagliptyna + MET (N = 428)	Glipizyd + MET (N = 430)
Liczba i odsetek chorych z HbA1c $\geq 7,0\%$ do $< 8,0\%$, n (%)	190 (44,4%)	186 (43,3%)
Liczba i odsetek chorych z HbA1c $\geq 8,0\%$ do $< 9,0\%$, n (%)	93 (21,7%)	105 (24,4%)
Liczba i odsetek chorych z HbA1c $\geq 9,0\%$, n (%)	46 (10,7%)	34 (7,9%)
Średnie stężenie FPG (SD) [mg/dl]	163 (41,2)	161 (39,2)
Średnia dawka metforminy (SD) [mg]	1938 (484,8)	1883 (453,7)
Liczba i odsetek chorych z dawką metforminy ≥ 1500 mg do < 2000 mg, n (%)	193 (45,1%)	209 (48,6%)
Liczba i odsetek chorych z dawką metforminy ≥ 2000 mg do < 2500 mg, n (%)	131 (30,6%)	143 (33,3%)
Liczba i odsetek chorych z dawką metforminy ≥ 2500 mg do < 3000 mg, n (%)	66 (15,4%)	48 (11,2%)
Liczba i odsetek chorych z dawką metforminy ≥ 3000 mg, n (%)	37 (8,6%)	30 (7,0%)
Liczba i odsetek chorych, u których nie określono dawki metforminy, n (%)	1 (0,2%)	0 (0%)
Liczba i odsetek chorych rasy białej, n (%)	352 (82,2%)	362 (84,2%)

Uwzględnieni chorzy mieli średnio 57 lat i obie płcie były równo reprezentowane (około 52% mężczyzn i 48% kobiet) i największy odsetek stanowili chorzy rasy białej (około 83%). Średni czas trwania choroby u tych pacjentów wynosił około 5,5 lat. Wszyscy chorzy mieli podwyższone stężenie HbA1c, które średnio wynosiło 7,7%, natomiast średnie stężenie FPG wynosiło około 162 mg/dl. Badana populacja obejmowała ludzi z nadwagą – średnia masa ciała wynosiła około 88 kg, natomiast wynik BMI średnio wynosił około 31 kg/m².

Wszyscy chorzy otrzymywali metforminę, a jej średnia dawka wyniosła około 1900 mg, przy czym zaznaczyć należy, że około 47% chorych otrzymywało ten lek w dawce mieszczącej się w zakresie 1500-2000 mg, natomiast 32% w dawce od 2000 mg (włącznie) do 2500 mg.

3.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Göke 2010* chorzy zakwalifikowani do badania zostali włączeni do 2-tygodniowego okresu wstępnego (*lead-in*), z pojedynczym zaślepieniem oraz kontrolą placebo, w którym pacjentom dawano porady dotyczące diety oraz aktywności fizycznej. Wszyscy chorzy otrzymywali metforminę w dawce 1500, 2000, 2500 lub 3000 mg dziennie, w zależności od indywidualnej dawki stosowanej przed włączeniem do badania i dawka ta pozostawała stała przez cały okres leczenia.

Po zakończeniu okresu wstępnego, chorzy kwalifikujący się do badania zostali rozdzieleni losowo do dwóch grup: w jednej otrzymywali sitagliptynę w dawce 5 mg/dzień, wraz ze stałą dawką metformi-

ny, natomiast w drugiej – glipizyd w początkowej dawce porannej 5 mg/dzień, która mogła być zwiększana (w okresie pierwszych 18 tygodni badania) dla uzyskania optymalnego efektu (FPG \leq 110 mg/dl [6,1 mmol/l]) lub osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki, w ramieniu obecna była również metformina podawana w stałej dawce. Szczegóły stosowanych interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 145. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie Göke 2010 – opis interwencji.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
Göke 2010	Saksagliptyna 5 mg/d + stała dawka metforminy (\geq 1500 mg/d)	Glipizyd w dawce dopasowanej, w zakresie 5 do 20 mg/d + stała dawka metforminy (\geq 1500 mg/d)	Wszyscy chorzy otrzymywali porady dotyczące stosowania zrównoważonej diety i aktywności fizycznej

Dawkę glipizydu zwiększano w 3-tygodniowych odstępach (do maksymalnej dawki 20 mg/dzień), natomiast kolejne etapy zwiększania dawki obejmowały podawanie 10 mg (dawka poranna), następnie 15 mg (10 mg dawki porannej, 5 mg dawki wieczornej) oraz finalnie 20 mg (10 mg dawki porannej oraz 10 mg dawki wieczornej). Podczas okresu dostosowywania dawki glipizydu dopuszczono jej jednorazowe zmniejszenie (w przypadku wystąpienia zdarzenia hipoglikemicznego), po którym mogło nastąpić jednorazowe zwiększenie tej dawki.

3.1.4 Skuteczność kliniczna

W analizie skuteczności klinicznej saksagliptyny w porównaniu do glipizydu przedstawiono jedynie wybrane punkty końcowe (te, które wykorzystano następnie w tworzonej sieci porównania pośredniego), mianowicie zmiany od wartości wyjściowej stężenia HbA1c, zmiany masy ciała oraz częstość występowania zdarzeń hipoglikemii.

3.1.4.1 Zmiany zawartości HbA1c

W badaniu *Göke 2010* zmiany zawartości HbA1c od wartości wyjściowej po 52 tygodniach leczenia były głównym punktem końcowym, ocenianym w populacji *per protocol*. Autorzy przedstawili zarówno zmianę od wartości wyjściowych procentowego stężenia HbA1c w obu grupach, jak również wynik oceny różnic pomiędzy tymi grupami. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 146. Średnia zmiana zawartości HbA1c po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.

Badanie	Populacja	Saksagliptyna + MET				Glipizyd + MET				MD (95% CI)
		N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	
Göke 2010	PP	293	7,46 (0,77)*	-0,74	0,65*	293	7,53 (0,77)*	-0,80	0,65*	0,06 (-0,05; 0,16), NS
	mITT	bd.	bd.	-0,57	0,039^	bd.	bd.	-0,66	0,039^	0,09 (bd.)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ błąd standardowy (SE) – dane z raportu wykonanego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego przez firmę Oxford Outcomes (Oxford Outcomes 2011);

NS nieistotne statystycznie.

Po 52 tygodniach leczenia, w grupie saksagliptyny zawartość HbA1c oceniana w populacji *per-protocol* uległa zmniejszeniu średnio o 0,74 (SD: 0,65) punktów procentowych, natomiast w grupie glipizydu – o 0,80 (SD: 0,65) punktów procentowych, różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,06 (95% CI: -0,05; 0,16), i nie była znamienne statystycznie. W analizie wykonanej w populacji mITT uzyskano podobne wyniki – odpowiednio -0,74 (SE: 0,039) i -0,66 (SE: 0,039) punktów procentowych.

3.1.4.2 Zawartość HbA1c ≤ 6,5%

W badaniu Göke 2010 autorzy przedstawili również odsetki chorych uzyskujących zawartość HbA1c wynoszącą 6,5% lub mniejszą – dane na temat tego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 147. Liczba i odsetek chorych z zawartością HbA1c ≤ 6,5%; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.

Badanie	Saksagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RB (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Göke 2010	423	152	35,9%	423	145	34,3%	1,05 (0,87; 1,26); NS

*obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych uzyskujących zmniejszenie zawartości HbA1c do poziomu 6,5% lub niższego był zbliżony w obu analizowanych grupach: 35,9% vs 34,3%, odpowiednio dla saksagliptyny oraz glipizydu (oba w skojarzeniu z metforminą). Nie stwierdzono, by prawdopodobieństwo uzyskania wspomnianej zawartości HbA1c różniło się znamienne pomiędzy analizowanymi grupami: RB = 1,05 (95% CI: 0,87; 1,26).

3.1.4.3 Zmiany masy ciała

W tabeli poniżej przedstawiono odnotowane zmiany masy ciała podczas leczenia saksagliptyną oraz glipizydem w trakcie badania Göke 2010.

Tabela 148. Średnia zmiana masy ciała po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.

Badanie	Saksagliptyna + MET				Glipizyd + MET				MD (95% CI)
	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	
Göke 2010	424	88,7 (bd.)	-1,1	4,12*	426	86,6 (bd.)	1,1	3,30*	-2,2 (-2,7; -1,7); p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych, wartość SE odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji i wyniosły one odpowiednio 0,20 oraz 0,16 dla grup saksagliptyny oraz glipizydu.

U chorych otrzymujących saksagliptynę odnotowano zmniejszenie masy ciała średnio o 1,1 (SD: 4,12) kg, podczas gdy chorzy otrzymujący glipizyd przybierali na wadze średnio o 1,1 (3,30) kg. Różnice pomiędzy grupami okazały się znamienne statystycznie: MD = -2,2 (95% CI: -2,7; -1,7), co świadczy o istotnej utracie masy ciała chorych leczonych saksagliptyną (p < 0,0001).

3.1.4.4 Hipoglikemia

W badaniu Göke 2010 autorzy oceniali również odsetek chorych, u których odnotowano przynajmniej jeden epizod hipoglikemiczny. W tabeli poniżej zestawiono liczbę oraz odsetek chorych z tym zdarzeniem, obliczając względny efekt leczenia pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 149. Liczba i odsetek chorych z ≥ 1 epizodem hipoglikemii; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.

Badanie	Saksagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Göke 2010	428	13*	3,0%	430	156*	36,3%	0,08 (0,05; 0,14)*; p < 0,0001; NNT = 4 (3; 4)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie chorych otrzymujących saksagliptynę częstość występowania hipoglikemii była znacznie mniejsza niż w grupie chorych leczonych glipizydem (3,0% vs 36,3%). Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia w grupie saksagliptyny w stosunku do grupy glipizydu było mniejsze o 92% i była to znamienna statystycznie różnica: RR = 0,08 (95% CI: 0,05; 0,14), p < 0,0001. Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 4), co oznacza że lecząc przez 52 tygodnie 4 chorych saksagliptyną zamiast glipizydem (oba w skojarzeniu z metforminą), unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia hipoglikemii.

3.1.4.4.1 Ciężka hipoglikemia

Autorzy próby Göke 2010 przedstawili również dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których raportowano ciężką hipoglikemię (*severe*). Wyniki te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 150. Liczba i odsetek chorych z ciężką hipoglikemią; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.

Badanie	Saksagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Göke 2010	428	0	0%	430	7	1,6%	0,07 (0,01; 0,67); NNT = 62 (28; 106)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

U chorych leczonych saksagliptyną dodaną do metforminy nie odnotowano przypadków ciężkiej hipoglikemii, natomiast w grupie stosującej glipizyd z metforminą zdarzenia takie wystąpiły u 7 chorych (1,6%). Oszacowane ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii było o 93% mniejsze w grupie saksagliptyny w porównaniu do grupy glipizydu, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,67). Lecząc przez 52 tygodnie 62 chorych saksagliptyną zamiast glipizydem (jako terapią dodaną do metforminy) unikniemy jednego więcej przypadku hipoglikemii, NNT = 62 (95% CI: 28; 106).

3.1.5 Bezpieczeństwo

3.1.5.1 Jakiegokolwiek działania niepożądane

W badaniu Göke 2010 autorzy przedstawili informacje dotyczące częstości występowania działań niepożądanych ogółem u badanych chorych. W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące liczby oraz odsetka chorych, którzy doświadczyli przynajmniej jednego działania niepożądanego, bez względu na jego rodzaj.

Tabela 151. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.

Badanie	Saksagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Göke 2010	428	260	60,7%	430	293	68,1%	0,89 (0,81; 0,98); NNT = 14 (8; 102)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie chorych otrzymujących saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą mniejszy odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia działań niepożądanych, niż w grupie glipizydu z metforminą: 60,7% vs 68,1%. Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych było znamienne niższe (o 11%) w przypadku saksagliptyny i wyniosło wobec grupy kontrolnej 0,89 (95% CI: 0,81; 0,98). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 14 (95% CI: 8; 102), więc lecząc 14 chorych saksagliptyną zamiast glipizydem (oba w skojarzeniu z metforminą) w okresie 52 tygodni, należy spodziewać się uniknięcia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia działania niepożądanego.

3.1.5.2 Poważne działania niepożądane

W badaniu *Göke 2010* przedstawiono dane na temat liczby chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane, jak również poważne działania niepożądane związane z leczeniem. W badaniu tym poważne działania niepożądane oceniano aż do 30 dni po zakończeniu leczenia, lub do 30 dni od ostatniej wizyty, w 52-tygodniowym okresie leczenia. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 152. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie *Göke 2010*.

Badanie	Saksagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Poważne działania niepożądane ogółem							
<i>Göke 2010</i>	428	39	9,1%	430	32	7,4%	1,22 (0,79; 1,91); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Poważne działania niepożądane występowały nieznacznie częściej w grupie chorych otrzymujących saksagliptynę (9,1%) niż w przypadku chorych leczonych glipizydem (7,4%) (oba leki z metforminą). Nie stwierdzono jednak, by ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych różniło się pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 1,22 (95% CI: 0,79; 1,91).

3.1.5.3 Działania niepożądane związane z leczeniem

Informacje na temat liczby i odsetka chorych, u których wystąpiły działania niepożądane uznane za związane z przepisaniem leczeniem, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 153. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie *Göke 2010*.

Badanie	Saksagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Działania niepożądane związane z leczeniem							
<i>Göke 2010</i>	428	42	9,8%	430	134	31,2%	0,31 (0,23; 0,43); NNT = 5 (4; 7)
Poważne działania niepożądane związane z leczeniem							
<i>Göke 2010</i>	428	0	0,0%	430	1	0,2%	0,33 (0,03; 4,06); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Działania niepożądane uznane za związane ze stosowanym leczeniem występowały rzadziej w przypadku chorych otrzymujących saksagliptynę (skojarzoną z metforminą), niż w grupie, gdzie stosowano glipizyd i metforminę: 9,8% vs 31,2%. Ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych było około trzykrotnie mniejsze w przypadku saksagliptyny, w porównaniu do glipizydu: RR = 0,31 (95% CI: 0,23;

0,43) i było znamionym statystycznie wynikiem. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 4; 7), co oznacza że lecąc 5 chorych saksagliptyną zamiast glipizydem, jako terapiami dodanymi do metforminy, w okresie 52 tygodni unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem. Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania poważnych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,33 (95% CI: 0,03; 4,06).

3.1.5.1 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych, jaki zaobserwowano w badaniu *Göke 2010*, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 154. Liczba i odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie *Göke 2010*.

Badanie	Saksagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych							
<i>Göke 2010</i>	428	18	4,2%	430	19	4,4%	0,95 (0,51; 1,77); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych							
<i>Göke 2010</i>	428	8	1,9%	430	8	1,9%	1,00 (0,39; 2,56); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W grupie otrzymującej saksagliptynę leczenie zakończyło przedwcześnie 4,2% chorych, natomiast w grupie glipizydu odsetek ten był zbliżony (4,4%). Nie stwierdzono znamionnych różnic w ryzyku przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych pomiędzy tymi grupami, RR = 0,95 (95% CI: 0,51; 1,77). Również w przypadku, gdy powodem przedwczesnego zakończenia leczenia były poważne działania niepożądane, nie stwierdzono znamionnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 1,00 (95% CI: 0,39; 2,56).

3.1.5.1 Zmiany ciśnienia krwi

W tabeli poniżej zestawiono zmiany skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi podczas 52 tygodni badania *Göke 2010*.

Tabela 155. Średnia zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.

Badanie	Saksagliptyna + MET				Glipizyd + MET				MD (95% CI)
	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	
Skurczowe ciśnienie krwi									
Göke 2010	428	bd.	-4,1	bd.	430	bd.	-1,2	bd.	bd.
Rozkurczowe ciśnienie krwi									
Göke 2010	428	bd.	-2,7	bd.	430	bd.	-1,1	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie krwi uległo zmniejszeniu w obu analizowanych grupach, przy czym efekt w grupie saksagliptyny był liczbowo większy: zmiana ciśnienia odpowiednio skurczowego oraz rozkurczowego wyniosła -4,1 oraz -2,7 mmHg, podczas gdy w grupie glipizydu zmiany te wyniosły -1,2 oraz -1,1 mmHg, jednak nie przedstawiono oceny istotności różnic między tymi grupami, a brak odchyłeń standardowych dla każdej z nich nie pozwolił na przeprowadzenie obliczeń.

3.1.5.1 Poszczególne działania niepożądane

W tabeli poniżej zestawiono dane o liczbie oraz odsetku chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane przedstawione w badaniu Göke 2010 (raportowane z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, z wyjątkiem hipoglikemii).

Tabela 156. Liczba i odsetek chorych u których odnotowano poszczególne działania niepożądane; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.

Działanie niepożądane	Saksagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Zapalenie śluzówki nosa i gardła (<i>nasopharyngitis</i>)	428	41	9,6%	430	37	8,6%	1,11 (0,73; 1,70); NS
Biegunka	428	22	5,1%	430	16	3,7%	1,38 (0,74; 2,57); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu Göke 2010 opisano dwa działania niepożądane, mianowicie zapalenie śluzówki nosa oraz gardła i biegunkę. W obu przypadkach, częstość występowania tych zdarzeń była wyższa w grupie otrzymującej saksagliptynę (odpowiednio 9,6% i 5,1%), niż w grupie glipizydu (8,6% i 3,7%), jednak



nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tych działań pomiędzy analizowanymi grupami, odpowiednio $RR = 1,11$ (95% CI: 0,73; 1,70) oraz $RR = 1,38$ (95% CI: 0,74; 2,57).

3.1.5.2 Zgony

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące liczby zgonów odnotowanych podczas 52 tygodni badania *Göke 2010*.

Tabela 157. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zgony; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie *Göke 2010*.

Badanie	Saksagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Göke 2010</i>	428	2	0,5%	430	2	0,5%	1,00 (0,18; 5,67); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ogółem w badaniu *Göke 2010* zmarło 4 chorych, po 2 w każdej z grup. Nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie ryzyka wystąpienia zgonu pomiędzy badanymi grupami: RR = 1,00 (95% CI: 0,18; 5,67).

3.2 Sitagliptyna vs glipizyd (oba skojarzone z metforminą)

3.2.1 Opis metodyki włączonych badań

Odnaleziono jedno badanie (próbę kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem), w którym wykonano ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa sitagliptyny skojarzonej z metforminą, w porównaniu do glipizydu, również skojarzonego z metforminą u chorych z cukrzycą typu 2 bez kontroli glikemii pomimo stosowania metforminy, które opisano w publikacji *Nauck 2007* (a także w publikacjach *Krobot 2012*, *Seck 2010*, *Seck 2011*, jednak zamieszczone w nich dane nie zostały wykorzystane w niniejszym raporcie).

Badanie *Nauck 2007* było wieloośrodkową próbą kliniczną (sponsorowaną przez firmę Merc & Co.), mającą na celu wykazanie, że sitagliptyna jest nie mniej skuteczna niż glipizyd (hipoteza *non-inferiority*), w przypadku gdy oba leki podawane są jako terapia dodana do metforminy. Obie interwencje uznawano za równoważne, gdy górna granica 95% przedziału ufności dla oszacowania zmiany zawartości HbA1c (główny punkt końcowy) była mniejsza niż 0,3 punktów procentowych. Badanie przeprowadzono w układzie równoległym, z dwoma ramionami do których chorych przydzielono w sposób losowy. Zastosowano metodę podwójnie ślepej próby. Szczegóły dotyczące charakterystyki badania *Nauck 2007* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 158. Charakterystyka metodyki badania *Nauck 2007*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Sitagliptyna + MET vs glipizyd + MET								
<i>Nauck 2007</i>	ocena równoważności (<i>non-inferiority</i>)	IIA 3 (R1, B1, W1)	52 tyg.	Nie	588 vs 584	<i>per protocol</i>	wieloośrodkowe, międzynarodowe	Merck & Co. Whitehouse Station, NJ, USA

Badanie *Nauck 2007* było próbą z 52-tygodniowym okresem obserwacji, w której ocenie poddano łącznie 1172 chorych: 588 przydzielonych do ramienia z sitagliptyną, oraz 584 do ramienia z glipizydem. Nie zaznaczono jednak, jaką moc statystyczną miało badanie przy uwzględnionej liczbie chorych. Główną analizę skuteczności klinicznej wykonano w populacji *per protocol*, którą stanowili wszyscy chorzy kończący 52 tygodniowy okres obserwacji, którzy mieli dane na temat oceny skuteczności zarówno wyjściowo, jak również na końcu okresu obserwacji, i nie stwierdzono u nich istotnych odstępstw od założonego protokołu badania. Dodatkowe analizy wykonano w obrębie populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę badanych leków oraz mieli przynajmniej 1 ocenę skuteczności klinicznej (poza wyjściową, brakujące dane uzupełniano metodą LOCF) – populacja mITT. Analizę bezpieczeństwa wykonano wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę analizowanych leków.

Próbkę *Nauck 2007* opisano jako badanie randomizowane z podwójnym zaślepieniem. Jednak brak opisu metody randomizacji oraz sposobu utrzymania podwójnego zaślepienia w publikacji opisującej badanie skutkowało obniżeniem oceny jakości według skali Jadad. Badanie otrzymało 3 punkty w tej skali, co oznacza średnią jakość. Szczegóły oceny jakości tego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 159. Wynik oceny jakości badania *Nauck 2007* wg skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
<i>Nauck 2007</i>	tak	brak	tak	zaślepienie podwójne, nie przedstawiono opisu sposobu zaślepienia	tak

Autorzy próby *Nauck 2007* przedstawili szczegółowy opis utraty chorych z badania, dane te zebrano w tabeli poniżej. Zestawiono w niej najważniejsze przyczyny wczesnego zakończenia leczenia takie jak działanie niepożądane czy wycofanie zgody na udział w badaniu, a także utratę chorych z obserwacji (z ang. *lost to follow up*). Pozostałe przyczyny wykluczenia wyróżnione w badaniu zebrano w kategorii „Inne”.

Tabela 160. Opis utraty pacjentów w próbie klinicznej Nauck 2007.

Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AE	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Inne
Nauck 2007	Sitagliptyna + MET (N = 588)	202 (34,4%)	17 (2,9%)	19 (3,2%)	25 (4,3%)	141 (24,0%)
	Glipizyd + MET (N = 584)	172 (29,5%)	20 (3,4%)	10 (1,7%)	28 (4,8%)	114 (19,5%)

Ogółem, badanie zakończyło przedwcześnie 202 (34,4%) chorych z grupy sitagliptyny oraz 172 (29,5%) z grupy glipizydu (różnice nie były znamienne, RR = 1,17 [95% CI: 0,99; 1,38]), przy czym z obserwacji utracono 19 (3,2%) oraz 10 (1,7%) chorych. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano u 17 (2,9%) oraz 20 (3,4%) chorych odpowiednio z grup sitagliptyny oraz glipizydu, natomiast zgodę na udział w badaniu wycofało 25 (4,3%) oraz 28 (4,8%) chorych z tych grup. Dodatkowo 141 (24,0%) chorych z grupy sitagliptyny oraz 114 (19,5%) chorych z grupy glipizydu przerwało leczenie z innych przyczyn.

3.2.2 Charakterystyka populacji włączonej do badań z randomizacją

3.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją

Do badania Nauck 2007 włączono chorych obojga płci w wieku 18-78 lat, z cukrzycą typu 2, którzy albo nie otrzymywali terapii OADs, albo stosowali te leki w monoterapii lub w kombinacji z metforminą. Różnice w stosowanej wcześniej terapii były wyrównywane w czasie wstępnego etapu badania.

Kryteriami dyskwalifikującymi chorych z udziału w badaniu były: cukrzyca typu 1, stosowanie insuliny w ciągu 8 tygodni poprzedzających badanie, upośledzenie czynności nerek nie pozwalające na stosowanie metforminy, a także stężenie glukozy na czczo w osoczu (FPG) wynoszące > 15 mmol/l (270 mg/dl) w momencie randomizacji lub tuż przed nią. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 161. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania Nauck 2007.

Kryterium	Włączenie	Wykluczenie
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1, zaburzenia czynności nerek
Zawartość HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> 6,5-10% 	-
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> stabilna dawka metforminy ≥ 1500 mg/d przez ≥ 8 tygodni poprzedzających włączenie do badania brak doustnego leczenia hipoglikemizującego 	<ul style="list-style-type: none"> insulinoterapia w czasie < 8 tygodni przed włączeniem do badania

Kryterium	Włączenie	Wykluczenie
	lub leczenie jakimkolwiek lekiem hipoglikemizującym w monoterapii lub leczeniu skojarzonym	
Wiek	• 18-78 lat	-
Parametry laboratoryjne	-	• stężenie glukozy w osoczu na czczo > 15 mmol/l (270 mg/dl)

3.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zestawiono wybrane charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badania *Nauck 2007*. Autorzy tej próby klinicznej zaznaczyli, że charakterystyki włączonych chorych były dobrze zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami, również w obrębie populacji *per protocol*, dla której wykonano główną analizę.

Tabela 162. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Nauck 2007*.

Charakterystyka wyjściowa	Sitagliptyna + MET (N = 588)	Glipizyd + MET (N = 584)
Średni wiek (SD) [lata]	56,8 (9,3)	56,6 (9,8)
Liczba oraz odsetek mężczyzn, n (%)	336 (57,1%)	358 (61,3%)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	89,5 (17,4)	89,7 (17,5)
Średni wynik BMI (SD) [kg/m ²]	31,2 (5,0)	31,3 (5,2)
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	6,5 (6,1)	6,2 (5,4)
Średnie stężenie HbA1c (SD) [%]	7,7 (0,9)	7,6 (0,9)
Liczba i odsetek chorych z HbA1c < 8,0%, n (%)	375 (64,0%)	381 (65,5%)
Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≥ 8,0% do < 9,0%, n (%)	151 (25,8%)	141 (24,2%)
Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≥ 9,0%, n (%)	60 (10,2%)	60 (10,3%)
Średnie stężenie FPG (SD) [mg/dl]	165,0 (41,4)*	163,8 (41,4)*
Liczba i odsetek chorych otrzymujących dwa doustne leki hipoglikemizujące, n (%)	177 (30,1%)	159 (27,2%)
Liczba i odsetek chorych otrzymujących jeden doustny lek hipoglikemizujący, n (%)	386 (65,6%)	397 (68,0%)
Liczba i odsetek chorych nie otrzymujących leków hipoglikemizujących, n (%)	25 (4,3%)	28 (4,8%)
Liczba i odsetek chorych rasy białej, n (%)	432 (73,5%)	434 (74,3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych (1 mg/dl FPG = 18 mmol/l);

Do badania *Nauck 2007* włączono osoby dorosłe, których średni wiek wynosił około 56 lat. Około 74% chorych było przedstawicielami rasy białej. W większości byli to mężczyźni, choć różnica w stosunku do liczby kobiet była niewielka (60% vs 40%). Uwzględnieni chorzy charakteryzowali się stosunkowo

dużą masą ciała (średnio około 90 kg), co przekładało się na wynik wskaźnika BMI świadczący o nadwadze (średnio 31 kg/m²). Chorzy byli chorzy na cukrzycę stosunkowo długo – średni czas trwania choroby wynosił około 6 lat. Średnia wyjściowa zawartość HbA1c wynosiła około 7,7%, jednak u większości chorych (65%) nie przekraczała 8%, natomiast średnie stężenie FPG wyniosło około 164 mg/dl. Większość włączonych chorych (67%) otrzymywała wcześniej tylko jeden doustny lek hipoglikemizujący.

3.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Chorzy potencjalnie kwalifikujący się do badania mogli stosować różne rodzaje terapii ODA. Ci, którzy otrzymywali metforminę w stabilnej dawce ≥ 1500 mg/dzień oraz mieli stężenie HbA1c $\geq 6,5\%$ oraz $\leq 10\%$ od razu przechodzili do dwutygodniowej fazy wstępnej badania, po której mogli zostać poddani randomizacji. Natomiast chorzy otrzymujący inne schematy leczenia rozpoczynali leczenie monoterapią metforminą, w którym zwiększano dawkę tego leku aż do ustabilizowanego poziomu, przez przynajmniej 8 tygodni. Chorzy kończący ten okres, u których stężenie HbA1c mieściło się w zakresie od $\geq 6,5\%$ do $\leq 10\%$, przechodzili do dwutygodniowej fazy wstępnej badania.

Po upływie fazy wstępnej (z ang. *lead-in period*) wykonywano wyjściowe pomiary i chorzy poddawani byli randomizacji do dwóch grup leczenia, w których do ustabilizowanej dawki metforminy dodawano sitagliptynę lub glipizyd. Sitagliptynę podawano w dawce 100 mg/dzień, natomiast glipizyd początkowo w dawce 5 mg/dzień. Dawka glipizydu przez pierwsze 18 tygodni leczenia mogła być zwiększana w 3-tygodniowych odstępach czasu, aż do wartości 20 mg/dzień, jeśli przedposiłkowa wartość pomiaru glukozy wynosiła $> 6,1$ mmol/l (110 mg/dl). Zwiększanie dawki glipizydu było wstrzymywane, jeśli (zdaniem lekarza), mogło nieść ze sobą ryzyko wystąpienia hipoglikemii. W dowolnym momencie badania, dawka glipizydu mogła być zmniejszona, by zapobiec nawrotom epizodów hipoglikemii.

Szczegóły interwencji stosowanej w badaniu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 163. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie Nauck 2007 – opis interwencji.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
Nauck 2007	Sitagliptyna 100 mg/d + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d)	Glipizyd w dawce dopasowanej, w zakresie 5 do 20 mg/d + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d)	<p>Dozwolone (w stabilnych dawkach):</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki obniżające stężenie lipidów • leki stosowane w schorzeniach tarczycy • hormonalna terapia zastępcza • leki antykoncepcyjne

Badanie

Interwencja

Kontrola

Leczenie dodatkowe

Zabronione:

- stosowanie jakiegokolwiek dodatkowego leczenia hipoglikemizującego

Oprócz metforminy oraz ocenianych leków, chorzy nie mogli otrzymywać innych leków hipoglikemizujących. Dozwolono stosowanie leków obniżających stężenie lipidów, leków stosowanych w schorzeniach tarczycy, hormonalnej terapii zastępczej oraz leków antykoncepcyjnych, pod warunkiem zachowania ich stałych dawek.

3.2.4 Skuteczność kliniczna

W analizie skuteczności klinicznej sitagliptyny w porównaniu do glipizydu przedstawiono jedynie wybrane punkty końcowe: zmiany od wartości wyjściowej stężenia HbA1c, zmiany masy ciała oraz częstość występowania zdarzeń hipoglikemii, które były uwzględniane w porównaniu pośrednim.

3.2.4.1 Zmiany zawartości HbA1c

Analizę głównego punktu końcowego, jakim była ocena zmiany zawartości HbA1c od wartości wyjściowej po 52 tygodniach leczenia, przeprowadzono w badaniu *Nauck 2007* w populacji *per protocol* (wszyscy chorzy kończący 52 tygodniowy okres obserwacji, którzy mieli dane na temat oceny skuteczności zarówno wyjściowo, jak również na końcu okresu obserwacji, i nie stwierdzono u nich istotnych odstępstw od założonego protokołu badania). W tabeli poniżej zestawiono wyniki uzyskane dla tego punktu końcowego – zmianę zawartości HbA1c w obu analizowanych grupach, a także różnicę tych zmian pomiędzy nimi.

Tabela 164. Średnia zmiana zawartości HbA1c po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie *Nauck 2007*.

Badanie	Populacja	N	Sitagliptyna + MET			Glipizyd + MET			MD (95% CI)	
			Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana		SD
<i>Nauck 2007</i>	PP	411	7,52 (0,85)	-0,67	0,83*	382	7,48 (0,76)	-0,67	0,80*	-0,01 (-0,09; 0,08); NS
	mITT	576	bd.	-0,51	1,04*	559	bd.	-0,56	1,03*	0,04 (-0,04; 0,13); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obu analizowanych grupach odnotowano podobne zmiany zawartości HbA1c – zarówno w grupie sitagliptyny, jak również glipizydu uległo ono zmniejszeniu o 0,67 punktów procentowych (ocena

w populacji *per-protocol*), a różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie: MD = -0,01 (95% CI: -0,09; 0,08) i ponieważ górny przedział ufności nie przekroczył założonego progu (0,3 punktów procentowych), obie interwencje uznano za równoważne. Również analiza w populacji mITT wykazała podobne zmiany w grupie sitagliptyny i glipizydu, odpowiednio o -0,51 i -0,56 punktów procentowych, dla których różnica pomiędzy grupami nie była znamieną statystycznie, MD = 0,04 (95% CI: -0,04; 0,13).

3.2.4.2 Zmiany masy ciała

Zmiany masy ciała w badaniu *Nauck 2007* rozpatrywano w ramach analizy bezpieczeństwa. W tabeli poniżej przedstawiono średnią zmianę masy ciała po 52 tygodniach terapii w każdej z grup, a także różnicę tych średnich.

Tabela 165. Średnia zmiana masy ciała po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie *Nauck 2007*.

Badanie	Sitagliptyna + MET				Glipizyd + MET				MD (95% CI)
	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	
<i>Nauck 2007</i>	588	89,5 (17,4)	-1,5	6,8*	584	89,7 (17,5)	1,1	6,78*	-2,5 (-3,1; -2,0); p = 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku sitagliptyny odnotowano zmniejszenie masy ciała badanych chorych, średnio o 1,5 (SD: 6,8) kg, podczas gdy w grupie glipizydu średnia masa ciała chorych wzrosła o 1,1 (SD: 6,78) kg. Różnice pomiędzy grupami okazały się znamienne statystycznie, MD = -2,5 (95% CI: -3,1; -2,0), p = 0,001.

3.2.4.3 Hipoglikemia

W badaniu *Nauck 2007* częstość występowania epizodów hipoglikemii rozpatrywano w ramach analizy bezpieczeństwa, więc została przeprowadzona w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Liczbę oraz odsetek chorych, u których odnotowano przynajmniej jeden epizod hipoglikemii zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 166. Liczba i odsetek chorych z ≥ 1 epizodem hipoglikemii; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.

Badanie	Sitagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Nauck 2007	588	29	4,9%	584	187	32,0%	0,15 (0,11; 0,22); NNT = 4 (4; 5)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie sitagliptyny częstość występowania hipoglikemii była znacznie niższa, niż w przypadku glipizydu, 4,9% vs 32,0%. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było mniejsze w grupie sitagliptyny, RR = 0,15 (95% CI: 0,11; 0,22), i wynik ten był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNT, wyliczony dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 4; 5), więc lecząc 4 chorych sitagliptyną zamiast glipizydem przez 52 tygodnie, możemy uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia hipoglikemii.

3.2.4.3.1 Ciężka hipoglikemia

W próbie Nauck 2007 podano informacje o liczbie chorych z epizodem hipoglikemii, który wymagał pomocy medycznej lub wykazywał znaczne nasilenie (*marked severity*). W raporcie przyjęto, że były to przypadki ciężkiej hipoglikemii. Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 167. Liczba i odsetek chorych z ciężką hipoglikemią; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.

Badanie	Sitagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Nauck 2007	588	1	0,2%	584	7	1,2%	0,14 (0,02; 0,88); NNT = 98 (44; 886)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężką hipoglikemię stwierdzono u jednego chorego (0,2%) z grupy sitagliptyny, podczas gdy w grupie glipizydu takie zdarzenia raportowano u 7 chorych (1,2%). Oszacowane ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii było istotnie statystycznie mniejsze u chorych z grupy sitagliptyny, RR = 0,14 (95% CI: 0,02; 0,88). Lecząc 98 chorych sitagliptyną przez 52 tygodnie zamiast glipizydem (oba podawane wraz z metforminą) możemy oczekiwać uniknięcia jednego przypadku ciężkiej hipoglikemii więcej, NNT = 98 (95% CI: 44; 886).

3.2.5 Bezpieczeństwo

3.2.5.1 Jakiegokolwiek działania niepożądane

Poniższa tabela zawiera dane na temat liczby oraz odsetka chorych, u których odnotowano jakiegokolwiek działania niepożądane (czyli chorych, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane).

dane, bez względu na jego rodzaj) w badaniu *Nauck 2007*, podczas 52 tygodniowego okresu obserwacji.

Tabela 168. Liczba i odsetek chorych u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.

Badanie	Sitagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2007</i>	588	419	71,3%	584	444	76,0%	0,937 (0,875; 1,003); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania działań niepożądanych była nieco niższa w grupie sitagliptyny niż w grupie glipizydu (w obu grupach leki podawane wraz z metforminą) – odpowiednio 71,3% vs 76%, jednak nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych: RR = 0,937 (95% CI: 0,875; 1,003).

3.2.5.2 Poważne działania niepożądane

W badaniu *Nauck 2007* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania poważnych działań niepożądanych w ciągu 52-tygodniowego okresu obserwacji. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę oraz odsetek chorych, u których wystąpiły takie działania niepożądane, wraz z oceną różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 169. Liczba i odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.

Badanie	Sitagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2007</i>	588	43	7,3%	584	44	7,5%	0,97 (0,65; 1,45); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych była bardzo zbliżona w analizowanych grupach – 7,3% vs 7,5% odpowiednio dla grup otrzymujących sitagliptynę z metforminą oraz glipizyd z metforminą i nie wykazano statystycznie znamienych różnic pomiędzy tymi grupami w ryzyku wystąpienia takich działań niepożądanych: RR = 0,97 (95% CI: 0,65; 1,45).

3.2.5.3 Działania niepożądane związane z leczeniem

Autorzy badania *Nauck 2007* przedstawili zarówno odsetki chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem, jak również odsetki chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 170. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.

Badanie	Sitagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Działania niepożądane związane z leczeniem							
Nauck 2007	588	85	14,5%	584	177	30,3%	0,48 (0,38; 0,60); NNT = 7 (5; 9)
Poważne działania niepożądane związane z leczeniem							
Nauck 2007	588	0	0,0%	584	2	0,3%	0,20 (0,02; 2,20); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Działania niepożądane związane z leczeniem były obecne rzadziej w grupie sitagliptyny z metforminą, 14,5% vs 30,3% w grupie glipizydu z metforminą. Ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych było więc o połowę mniejsze w przypadku sitagliptyny, w porównaniu do glipizydu: RR = 0,48 (95% CI: 0,38; 0,60), co było znamienym statystycznie wynikiem. Wskaźnik NNT dla tego porównania wynosił 7 (95% CI: 5; 9), więc lecząc 7 chorych sitagliptyną zamiast glipizydem jako terapią dodaną do metforminy w okresie 52 tygodni, możemy uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami, i nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic w ryzyku ich wystąpienia: RR = 0,20 (95% CI: 0,02; 2,20).

3.2.5.1 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W tabeli poniżej zamieszczono informacje o liczbie chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych w obu analizowanych grupach, sitagliptyny oraz glipizydu. Umieszczono w niej również dane na temat chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych działań niepożądanych, oraz poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Tabela 171. Liczba i odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.

Badanie	Sitagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych							
Nauck 2007	588	16	2,7%	584	21	3,6%	0,76 (0,40; 1,42); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem							
Nauck 2007	588	8	1,4%	584	8	1,4%	0,99 (0,39; 2,54); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych							
Nauck 2007	588	6	1,0%	584	7	1,2%	0,85 (0,30; 2,40); NS
Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem							
Nauck 2007	588	0	0,0%	584	0	0,0%	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetki chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych były zbliżone w obu analizowanych grupach: 2,7% vs 3,6%. Nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy analizowanymi grupami, RR = 0,76 (95% CI: 0,40; 1,42). Podobnie, nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem (żadne z SAEs prowadzących do zakończenia leczenia nie zostało uznane za związane z leczeniem).

3.2.5.1 Poszczególne działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę oraz odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w badaniu Nauck 2007, wraz z oszacowaniem ryzyka ich wystąpienia w grupie sitagliptyny względem grupy glipizydu (oba leki podawane w skojarzeniu z metforminą).

Tabela 172. Liczba i odsetek chorych u których odnotowano poszczególne działania niepożądane; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.

Działanie niepożądane	Sitagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Nudności	588	15	2,6%	584	16	2,7%	0,93 (0,47; 1,84); NS
Biegunka	588	34	5,8%	584	32	5,5%	1,06 (0,66; 1,68); NS
Wymioty	588	5	0,9%	584	9	1,5%	0,55 (0,19; 1,56); NS
Ból brzucha	588	16	2,7%	584	12	2,1%	1,32 (0,64; 2,73); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Poszczególne działania niepożądane odnotowane w badaniu *Nauck 2007*, takie jak nudności, biegunka, wymioty oraz ból brzucha występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach, i nie stwierdzono by ryzyko ich wystąpienia różniło się w sposób statystycznie istotny pomiędzy nimi.

3.2.5.2 Zgony

Informacje na temat liczby zgonów odnotowanych podczas 52-tygodniowej terapii w ramach badania *Nauck 2007* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 173. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił zgon; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie *Nauck 2007*.

Badanie	Sitagliptyna + MET			Glipizyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Nauck 2007</i>	588	1	0,2%	584	2	0,3%	0,50 (0,07; 3,78); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W próbie klinicznej *Nauck 2007* odnotowano łącznie 3 przypadki zgonów: 1 (0,2%) w grupie otrzymującej sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą, oraz 2 (0,3%) w grupie glipizydu stosowanego z metforminą. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonów pomiędzy tymi grupami: RR = 0,50 (95% CI: 0,07; 3,78).

3.3 Wildagliptyna vs glimepiryd (oba skojarzone z metforminą)

3.3.1 Opis metodyki włączonych badań

Przegląd systematyczny badań klinicznych wykonany w ramach niniejszego raportu pozwolił na zidentyfikowanie jednego badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem porównującego wildagliptynę z glimepirydem u chorych z cukrzyca typu 2, bez kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą – próby *Ferrannini 2009* (opisanej w publikacjach *Ferrannini 2009* oraz *Matthews 2010* i *Ahren 2010*, jednak danych z tych ostatnich dwóch publikacji nie wykorzystano w analizach, gdyż prezentowały wyniki z dłuższego niż 52 tygodnie okresu obserwacji).

W próbie tej starano się wykazać nie mniejszą (hipoteza *non-inferiority*) skuteczność wildagliptyny niż glimepirydu, w sytuacji gdy oba te leki były stosowane jako terapia dodana do monoterapii metforminą. Obie terapie uznano za równoważne w przypadku, gdy górna granica 97,5% przedziału ufności (dla głównego punktu końcowego – zmiany zawartości HbA1c) była mniejsza niż 0,3 punktów procentowych. Było to duże, wielośrodkowe badanie z randomizacją (sponsorowane przez firmę Novartis) z okresem obserwacji wynoszącym 52 tygodnie. W badaniu wyróżniono dwa ramiona w układzie równoległym, a także zastosowano metodę podwójnego zaślepienia. Szczegóły metodyki tego badania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 174. Charakterystyka metodyki badania Ferrannini 2009.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Wildagliptyna + MET vs glimepiryd + MET								
<i>Ferrannini 2009</i>	ocena równoważności (<i>non-inferiority</i>)	IIA 4 (R1, B2, W1)	52 tyg.	Nie	1396 vs 1393	<i>per protocol</i>	wieloośrodkowe, międzynarodowe	Novartis

W badaniu *Ferrannini 2009* włączono stosunkowo dużą liczbę chorych (łącznie 2789), których przydzielono losowo do dwóch grup: wildagliptyny z metforminą (N = 1396) oraz glimepirydu z metforminą (N = 1393). W badaniu nie przedstawiono, z jaką mocą statystyczną można było wykazać różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami przy uwzględnionej liczbie chorych. Główną analizę wykonano w populacji *per protocol*, obejmującej chorych, którzy spełniali jedno z poniższych kryteriów: (I) ukończyli przynajmniej 48 tygodni leczenia bez stosowania leczenia ratunkowego oraz bez istotnych naruszeń protokołu badania, (II) rozpoczęli leczenie ratunkowe z uwagi na brak skuteczności otrzymywanego leczenia po 24 tygodniach terapii bez istotnych naruszeń protokołu badania, lub (III) przerwali leczenie z powodu braku skuteczności terapii bez istotnych naruszeń protokołu badania. Ponadto w badaniu wyróżniono jeszcze kilka populacji chorych: populację chorych randomizowanych, w której znalazło się pierwszych 2800 chorych kończących (lub którzy ukończyliby) 52 tygodniowy okres badania, z zakończoną procedurą zbierania danych w momencie analizy wstępnej, a także populację mITT, która składała się z chorych z populacji randomizowanej, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków oraz mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar (oprócz wyjściowego) dla głównego punktu końcowego. W badaniu wyróżniono również populację bezpieczeństwa, którą stanowili chorzy którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanych leków oraz mieli wykonany przynajmniej jedną ocenę działań niepożądanych poza wyjściową (w tym w 52 tygodniu badania).

Badanie *Ferrannini 2009* było próbą dobrej jakości i uzyskało ocenę 4 punktów w skali Jadad (odjęto jeden punkt od maksymalnego wyniku za brak opisu zastosowanej procedury randomizacji). Szczegółowy wynik oceny jakości badania według skali Jadad zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 175. Wynik oceny jakości badania Ferrannini 2009 wg skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
<i>Ferrannini 2009</i>	Tak	nie przedstawiono	Tak	podwójne zaślepienie pacjentów oraz badaczy z wykorzystaniem techniki podwójnego maskowania (z ang.	Tak

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
				<i>double dummy</i>	

Badanie *Ferrannini 2009* zostało opisane jako próba kliniczna z randomizacją, jednak nie przedstawiono szczegółów zastosowanej metody. W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, które utrzymywano przy pomocy techniki podwójnego maskowania (z ang. *double dummy*).

Autorzy badania przedstawili również informacje o wcześniejszym zakończeniu leczenia przez chorych, dane te zebrano w tabeli poniżej. Szczegółowo przedstawiono całkowitą liczbę chorych przedwcześnie kończących leczenie, a także liczbę chorych wycofanych z powodu działań niepożądanych, z powodu cofnięcia zgody na udział w badaniu, a także liczbę chorych utraconych z obserwacji (z ang. *lost to follow up*). W kategorii „Inne” zebrano liczbę chorych wykluczonych z pozostałych powodów.

Tabela 176. Opis utraty pacjentów w próbie klinicznej *Ferrannini 2009*.

Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AE	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Inne
<i>Ferrannini 2009</i>	Wildagliptyna + MET (N = 1396)	222 (15,9%)	67 (4,8%)	20 (1,4%)	83 (6,0%)	52 (3,7%)
	Glimepiryd + MET (N = 1393)	275 (19,7%)	107 (7,7%)	23 (1,7%)	101 (7,3%)	44 (3,2%)

Ogółem, w próbie *Ferrannini 2009* leczenie zakończyło 222 (15,9%) oraz 275 (19,7%) chorych, odpowiednio w grupie otrzymującej wildagliptynę oraz glimepiryd (oba leki w skojarzeniu z metforminą), co było znamiennej statystycznie różnicą: RR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,95); NNT = 27 (95% CI: 15; 100). Działania niepożądane były przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia u 67 (4,8%) oraz 107 (7,7%) chorych w analizowanych grupach (różnice istotne statystycznie, $p < 0,01$), natomiast z obserwacji utracono (z ang. *lost to follow up*) 20 (1,4%) chorych z grupy wildagliptyny oraz 23 (1,7%) z grupy glimepirydu. W grupach tych odpowiednio 83 (6,0%) oraz 101 (7,3%) chorych wycofało swoją zgodę na udział w badaniu, natomiast 52 (3,7%) oraz 44 (3,2%) zakończyło badanie przedwcześnie z innych przyczyn.

3.3.2 Charakterystyka populacji włączonej do badań z randomizacją

3.3.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją

Do badania *Ferrannini 2009* włączano mężczyzn oraz kobiety (niepłodne lub stosujące medycznie zatwierdzoną metodę antykoncepcji) w wieku 18-73 lat, chorych na cukrzycę typu 2, u których stężenie HbA1c mieściło się w przedziale od 6,5% do 8,5%, i którzy otrzymywali metforminę ≥ 3 miesiące, w ustabilizowanej dawce ≥ 1500 mg przez ≥ 4 tygodnie przed pierwszą wizytą w badania. Wymagano również, by wskaźnik BMI włączonych chorych mieścił się w zakresie 22-45 kg/m².

W badaniu wykluczano chorych z innymi postaciami cukrzycy (cukrzyca typu 1, cukrzyce wtórne), a także chorych z ostrymi metabolicznymi powikłaniami cukrzycy w okresie 6 miesięcy przed badaniem. Wykluczono również chorych z ostrymi zakażeniami (występującymi w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania), które mogłyby zaburzyć kontrolę glukozy we krwi, z poważnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, lub klinicznie istotnymi schorzeniami wątroby lub nerek. Wykluczono również chorych z istotnymi zaburzeniami ocenianych parametrów laboratoryjnych.

Szczegółowe informacje na temat kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *Ferrannini 2009* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 177. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania Ferrannini 2009.

Kryterium	Włączenie	Wykluczenie
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 cukrzyca wtórna ostre metaboliczne powikłania cukrzycy w okresie 6 miesięcy przed badaniem ostre zakażenia mogące wpłynąć na kontrolę stężenia glukozy we krwi w ciągu 4 tygodni przed pierwszą wizytą poważne schorzenia serca (<i>torsade de pointes</i> lub częstoskurcz komorowy w wywiadzie, zawał serca, przeszłorna interwencja wieńcowa w czasie ostatnich 3 miesięcy, pomostowanie aortalno-wieńcowe) dusznicza niestabilna lub udar mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia wydłużenie odstępu QTc istotna klinicznie choroba wątroby lub nerek
Zawartość HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> 6,5% do 8,5% 	-
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> Stabilna w okresie 3 miesięcy poprzedzających randomizację dawka metforminy w dawce ≥ 1500 mg/d przez ≥ 4 tygodnie poprzedzające pierwszą wizytę 	-
Wiek	<ul style="list-style-type: none"> 18-73 lat 	-
Płeć	<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni oraz kobiety (niepłodne lub stosujące uznaną metodę antykoncepcji) 	-
BMI	<ul style="list-style-type: none"> 22-45 kg/m² 	-
Pozostałe kryteria	-	<ul style="list-style-type: none"> aktywność ALT lub AST $> 3 \times$ GGN stężenie bilirubiny bezpośredniej $> 1,3 \times$ GGN stężenie kreatyniny ≥ 132 μmol/l u mężczyzn i ≥ 123 u kobiet stężenie trójglicerydów na czczo $> 7,9$ mmol/l istotne klinicznie zaburzenia stężenia TSH wykraczające poza granice normy

3.3.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowo wybrane charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do próby Ferrannini 2009. Autorzy publikacji opisującej to badanie zaznaczyli, że nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 178. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ferrannini 2009.

Charakterystyka wyjściowa	Wildagliptyna + MET (N = 1396)	Glimepiryd + MET (N = 1393)
Średni wiek (SD) [lata]	57,50 (9,06)	57,46 (9,28)
Liczba oraz odsetek mężczyzn, n (%)	737 (52,8%)	753 (54,1%)

Charakterystyka wyjściowa	Wildagliptyna + MET (N = 1396)	Glimepiryd + MET (N = 1393)
Średni wynik BMI (SD) [kg/m ²]	31,80 (5,27)	31,69 (5,25)
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	5,71 (5,18)	5,75 (5,03)
Średnie stężenie HbA1c (SD) [%]	7,31 (0,64)	7,30 (0,65)
Średnie stężenie FPG (SD) [mg/dl]	164,88 (41,22)*	164,88 (40,14)*
Średnia dawka metforminy (SD) [mg]	1903,90 (413,47)	1892,64 (408,00)
Liczba i odsetek chorych rasy białej, n (%)	1205 (86,3%)	1187 (85,2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych (1 mg/dl FPG = 18 mmol/l);

W badaniu *Ferrannini 2009* włączono chorych w wieku wynoszącym średnio około 57,5 lat, z niewielką przewagą mężczyzn (53,4%) oraz znaczną przewagą chorych rasy białej (85,8%). Włączoną populację cechowała niewielka nadwaga, na co wskazuje średni wynik wskaźnika BMI, który wyniósł 31,8 kg/m². Stężenie HbA1c było bardzo zbliżone w obu grupach i wynosiło około 7,3%, podobnie średnie stężenie FPG, które w obu grupach wyniosło 164,88 mg/dl. Czas trwania choroby wyniósł w analizowanej populacji średnio około 6 lat, natomiast średnia dawka otrzymywanej metforminy wynosiła około 1900 mg dziennie.

3.3.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Ferrannini 2009* chorych wyjściowo przydzielono do dwóch ramion leczenia. W ramieniu interwencji chorzy otrzymywali wildagliptynę (50 mg dwa razy dziennie) wraz z metforminą w dawce dotychczas stosowanej (≥ 1500 mg/dziennie). W ramieniu kontrolnym chorzy otrzymywali glimepiryd w początkowej dawce 2 mg/dzień, również jako dodatek do dotychczas otrzymywanej metforminy. W przypadku gdy stężenie FPG przekraczało 6,2 mmol/l w tygodniu 4., 8. lub podczas kolejnych planowanych wizyt, dozwolono zwiększenie dawki glimepirydu do maksymalnie 6 mg/dzień. Podobnie, dozwolono zmniejszenie dawki glimepirydu w przypadku odnotowania hipoglikemii. W obydwu grupach wprowadzono placebo dopasowane do leku stosowanego w drugiej grupie, w celu utrzymania podwójnego zaślepienia.

Po 24 tygodniach leczenia dozwolono stosowanie leczenia ratunkowego (pioglitazon), jeżeli chorzy otrzymali już maksymalną tolerowaną dawkę glimepirydu, a ich zawartość HbA1c wynosiła > 8,0%. Ponadto, większość chorych kontynuowała stosowanie dodatkowych terapii, które otrzymywali przed rozpoczęciem badania (93,1% w grupie wildagliptyny, 93,9% w grupie glimepirydu). Najczęściej stosowanymi lekami dodatkowymi były preparaty obniżające ciśnienie krwi (wśród których najczęściej

podawanymi były inhibitory ACE, z ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*, stosowane u 43% wszystkich chorych, antagoniści receptora angiotensyny II oraz beta-blokery u 22-24% chorych, w monoterapii lub skojarzeniu z diuretykami), preparaty obniżające stężenie lipidów (u około 47% chorych, w większości statyny, 42% w obu grupach) oraz inhibitory agregacji płytek krwi (u około 1/3 chorych).

Tabela 179. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie Ferrannini 2009 – opis interwencji.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
Ferrannini 2009	Wildagliptyna 50 mg dwa razy dziennie + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/dziennie) + placebo dopasowane do glimepirydu	Glimepiryd w dawce dopasowanej, w zakresie 2 do 6 mg dziennie + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/dziennie) + placebo dopasowane do wildagliptyny	<ul style="list-style-type: none"> leki obniżające ciśnienie, obniżające stężenie lipidów, inhibitory agregacji płytek krwi od 24. tygodnia dozwolono stosowanie pioglitazonu jako leku ratunkowego u chorych z maksymalną dawką glimepirydu i stężeniem HbA1c > 8,0%

3.3.4 Skuteczność kliniczna

W opisie skuteczności klinicznej dla porównania wildagliptyny z glimepirydem (oba leki w skojarzeniu z metforminą) przedstawiono jedynie te punkty końcowe, które zostały wykorzystane w metaanalizie sieciowej oraz porównaniu pośrednim z dapagliflozyną, mianowicie zmiany stężenia HbA1c, zmiany masy ciała oraz częstość występowania epizodów hipoglikemii.

3.3.4.1 Zmiany zawartości HbA1c

Poniższa tabela przedstawia średnie zmiany zawartości HbA1c w ciągu 52 tygodni leczenia w badaniu Ferrannini 2009, zarówno w grupie wildagliptyny jak również w grupie glimepirydu (oba leki dodane do metforminy). Zamieszczono w niej również wynik oceny różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 180. Średnia zmiana zawartości HbA1c po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą).

Badanie	Populacja	Wildagliptyna + MET				Glimepiryd + MET				MD (97,5% CI)
		N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	
Ferrannini 2009	PP	1118	7,3** (bd.)	-0,44	0,67*	1072	7,3** (bd.)	-0,53	0,65*	0,09 (0,02; 0,16); IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** orientacyjna wartość wyjściowej zawartości HbA1c w obu grupach;

IS istotne statystycznie.

W obu grupach, dla populacji *per-protocol*, odnotowano zmniejszenie zawartości HbA1c po 52 tygodniach terapii, jednak w grupie wildagliptyny było ono mniejsze niż w grupie glimepirydu, 0,44 punk-

tów procentowych vs 0,53 punktów procentowych, co stanowiło znamiennej statystycznie różnicę: MD = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,16). Ponieważ górna granica 97,5% przedziału ufności nie przekroczyła założonego progu 0,3 punktów procentowych, wykazano równoważność obu interwencji. Wyniki w populacji mITT były porównywalne.

3.3.4.2 Zmiany masy ciała

W badaniu *Ferrannini 2009* rozpatrywano również zmiany masy ciała badanych chorych, w ciągu 52-tygodniowego okresu obserwacji. Dane dotyczące średniej zmiany od wartości wyjściowej masy ciała pacjentów zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 181. Średnia zmiana masy ciała po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie *Ferrannini 2009*.

Badanie	Wildagliptyna + MET				Glimepiryd + MET				MD (95% CI)
	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	
<i>Ferrannini 2009</i>	1118	89,01 (bd.)	-0,23	3,68*	1072	88,62 (bd.)	1,56	3,93*	-1,79 (-2,10; -1,48*); p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie chorych otrzymujących wildagliptynę odnotowano niewielkie zmniejszenie masy ciała, średnio o 0,23 kg, podczas gdy u chorych otrzymujących glimepiryd masa ciała wzrosła średnio o 1,56 kg. Różnice pomiędzy grupami wyniosły więc -1,79 (95% CI: -2,10; -1,48), co było znamienym statystycznie wynikiem (p < 0,001).

3.3.4.3 Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii oceniano w badaniu *Ferrannini 2009* w ramach oceny skuteczności klinicznej, w populacji *per protocol*. Liczbę oraz odsetek chorych, u których stwierdzono przynajmniej jeden przypadek wystąpienia hipoglikemii, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 182. Liczba i odsetek chorych z ≥ 1 epizodem hipoglikemii; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie *Ferrannini 2009*.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Glimepiryd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Ferrannini 2009</i>	1389	23	1,7%	1383	224	16,2%	0,10 (0,07; 0,16); NNT = 7 (6; 8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie chorych otrzymujących wildagliptynę odsetek chorych z hipoglikemią był znacznie niższy niż w grupie glimepirydu, 1,7% vs 16,2%. Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia hipoglikemii było około 10-krotnie mniejsze w przypadku wildagliptyny, niż w przypadku zastosowania glimepiry-

du $RR = 0,10$ (95% CI: 0,07; 0,16). Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 7 (95% CI: 6; 8), co oznacza, że lecząc 7 chorych wildagliptyną zamiast glimepirydem (oba skojarzone z metforminą) w ciągu 52 tygodni, możemy uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku hipoglikemii.

3.3.4.3.1 Ciężka hipoglikemia

Autorzy próby *Ferrannini 2009* podali informacje o częstości występowania ciężkiej hipoglikemii (*severe*). Dane te zebrano poniżej w tabeli.

Tabela 183. Liczba i odsetek chorych z ciężką hipoglikemią; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Glimepiryd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Ferrannini 2009</i>	1389	0	0%	1383	10	0,7%*	0,047 (0,005; 0,471)*; p < 0,01; NNT = 139 (76; 255)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

U chorych leczonych wildagliptyną podawana z metforminą nie odnotowano przypadków ciężkiej hipoglikemii, natomiast w grupie stosującej glimepiryd z metforminą zdarzenia takie wystąpiły u 10 chorych (0,7%). Ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii było istotnie statystycznie mniejsze, $p < 0,01$, w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy glimepirydu, $RR = 0,047$ (95% CI: 0,005; 0,471). Lecząc 139 chorych przez 52 tygodnie wildagliptyną zamiast glimepirydem możemy uniknąć jednego więcej przypadku ciężkiej hipoglikemii, $NNT = 139$ (95% CI: 76; 255).

3.3.5 Bezpieczeństwo

3.3.5.1 Jakiegokolwiek działania niepożądane

W badaniu *Ferrannini 2009* przedstawiono dane na temat liczby oraz odsetka chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane w 52-tygodniowym okresie obserwacji. Informacje te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 184. Liczba i odsetek chorych z jakimkolwiek działaniem niepożądanym; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Glimepiryd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Ferrannini 2009</i>	1389	1035	74,5%	1383	1121	81,1%	0,92 (0,88; 0,96); NNT = 16 (11; 29)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Ferrannini 2009* wykazano znamienne mniejszą częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych w grupie otrzymującej wildagliptynę z metforminą (74,5%), niż w grupie kon-

trolnej, gdzie stosowano glimepiryd z metforminą (81,1%). Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych było o 8% mniejsze w grupie wildagliptyny: RR = 0,92 (95% CI: 0,88; 0,96). Wskaźnik NNT dla tego porównania wynosił 16 (95% CI: 11; 29), co oznacza, że lecząc 16 chorych wildagliptyną skojarzoną z metforminą zamiast glimepirydu również skojarzonego z metforminą w okresie 52 tygodni, możemy uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

3.3.5.2 Działania niepożądane związane z leczeniem

Liczbę oraz odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane uznane za związane z leczeniem, zebrano w tabeli poniżej, oceniając również istotność statystyczną różnic pomiędzy nimi.

Tabela 185. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Glimepiryd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Ferrannini 2009	1389	244	17,6%	1383	494	35,7%	0,49 (0,43; 0,56); NNT = 6 (5; 7)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku chorych otrzymujących wildagliptynę skojarzoną z metforminą, zaobserwowano niemal dwukrotnie mniejszą częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem: 17,6% vs 35,7%. Ryzyko względne wystąpienia takich działań niepożądanych w grupie wildagliptyny w stosunku do grupy glimepirydu wynosiło 0,49 (95% CI: 0,43; 0,56), co było znamienym statystycznie wynikiem. Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 6 (95% CI: 5; 7), co oznacza że lecząc 6 chorych wildagliptyną zamiast glimepirydem (oba skojarzone z metforminą) w okresie 52 tygodni, możemy uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

3.3.5.3 Poważne działania niepożądane

Poniższa tabela zawiera dane uzyskane z badania Ferrannini 2009, dotyczące częstości występowania poważnych działań niepożądanych w okresie obserwacji 52 tygodni. Oszacowano również istotność różnic pomiędzy analizowanymi grupami za pomocą ryzyka względnego, wyniki jego obliczeń także zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 186. Liczba i odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Glimepiryd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Ferrannini 2009	1389	99	7,1%	1383	132	9,5%	0,75 (0,58; 0,96); NNT = 42 (23; 277)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku poważnych działań niepożądanych, w grupie chorych otrzymującej wildagliptynę ich częstość występowania była mniejsza niż w grupie glimepirydu: 7,1% vs 9,5%. Ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych w grupie wildagliptyny było o 25% mniejsze niż w grupie kontrolnej: RR = 0,75 (95% CI: 0,58; 0,96), co było znamienym statystycznie wynikiem. Z uwagi na istotny wynik obliczenia ryzyka względnego, wyznaczono również parametr NNT dla tego porównania, który wyniósł 42 (95% CI: 23; 277). Oznacza to, że lecząc 42 chorych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, zamiast glimepirydem również w skojarzeniu z metforminą w okresie 52 tygodni, możemy uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

3.3.5.1 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę oraz odsetek chorych z populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych (badanie Ferrannini 2009).

Tabela 187. Liczba i odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Glimepiryd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Ferrannini 2009	1389	69	5,0%	1383	111	8,0%	0,62 (0,46; 0,83); NNT = 33 (21; 82)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu Ferrannini 2009 w grupie wildagliptyny 69 (5,0%) chorych, a w grupie glimepirydu 111 (8,0%) chorych zakończyło leczenie przedwcześnie z powodu raportowanych działań niepożądanych. Ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia w grupie wildagliptyny było znamienne niższe, niż w grupie glimepirydu: RR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,83). Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wynosił 33 (95% CI: 21; 82), co oznacza że lecząc 33 chorych wildagliptyną skojarzoną z metforminą, zamiast glimepirydem również w skojarzeniu z metforminą w okresie 52 tygodni, możemy uniknąć jednego dodatkowego przypadku przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych.

3.3.5.2 Działania niepożądane związane z układem CCV

W badaniu *Ferrannini 2009* oceniano częstość występowania działań niepożądanych związanych z układem mózgowo-naczyniowym oraz sercowo-naczyniowym (CCV, z ang. *cardiovascular and cerebrovascular*), które były identyfikowane i potwierdzone przez specjalną komisję powołaną w tym celu. Dane na temat częstości występowania tych działań niepożądanych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 188. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z układem CCV; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie *Ferrannini 2009*.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Glimepiryd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Ferrannini 2009</i>	1389	12	0,9%	1383	22	1,6%	0,54 (0,27; 1,08); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z układem CCV była niższa w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy glimepirydu, gdy oba te leki stosowano w skojarzeniu z metforminą: 0,9% vs 1,6%, jednak nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku ich wystąpienia, RR = 0,54 (95% CI: 0,27; 1,08).

3.3.5.1 Poszczególne działania niepożądane

W tabeli poniżej zestawiono częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych odnotowanych w badaniu *Ferrannini 2009* w obu analizowanych grupach, w okresie obserwacji 52 tygodni.

Tabela 189. Liczba i odsetek chorych u których odnotowano poszczególne działania niepożądane; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie *Ferrannini 2009*.

Działanie niepożądane	Wildagliptyna + MET			Glimepiryd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	N	%	
Zapalenie śluzówki nosa i gardła (<i>nasopharyngitis</i>)	1389	131	9,4%	1383	129	9,3%	1,01 (0,80; 1,27); NS
Ból głowy	1389	106	7,6%	1383	109	7,9%	0,97 (0,75; 1,25); NS
Zawroty głowy	1389	91	6,6%	1383	188	13,6%	0,48 (0,38; 0,61); NNT = 15 (11; 21)
Grypa	1389	79	5,7%	1383	60	4,3%	1,31 (0,95; 1,82); NS
Biegunka	1389	76	5,5%	1383	71	5,1%	1,07 (0,78; 1,46); NS
Ból pleców	1389	75	5,4%	1383	71	5,1%	1,05 (0,77; 1,44); NS
Nudności	1389	56	4,0%	1383	71	5,1%	0,79 (0,56; 1,10); NS
Zmęczenie	1389	57	4,1%	1383	90	6,5%	0,63 (0,46; 0,87); NNT = 42 (25; 135)

Działanie niepożądane	Wildagliptyna + MET			Glimepiryd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	N	%	
Astenia	1389	53	3,8%	1383	144	10,4%	0,37 (0,27; 0,50); NNT = 16 (12; 22)
Drżenie	1389	52	3,7%	1383	276	20,0%	0,19 (0,14; 0,25); NNT = 7 (6; 8)
Nadmierna potliwość	1389	46	3,3%	1383	240	17,4%	0,19 (0,14; 0,26); NNT = 8 (7; 9)
Głód	1389	10	0,7%	1383	71	5,1%	0,14 (0,07; 0,27); NNT = 23 (18; 31)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W przypadku połowy działań niepożądanych stwierdzono znamienne różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami i w każdym z nich wynik obliczeń wskazywał na znamienne niższe ryzyko wystąpienia określonego działania niepożądanego w grupie wildagliptyny w porównaniu do glimepirydu (oba leki skojarzone z metforminą). Tymi działaniami niepożądanymi były: zawroty głowy, RR = 0,48 (95% CI: 0,38; 0,61), NNT = 15 (95% CI: 11; 21); zmęczenie, RR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,87), NNT = 42 (95% CI: 25; 135); astenia, RR = 0,37 (95% CI: 0,27; 0,50), NNT = 16 (95% CI: 12; 22); drżenie, RR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,25), NNT = 7 (95% CI: 6; 8); nadmierna potliwość, RR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,26), NNT = 8 (95% CI: 7; 9) oraz głód, RR = 0,14 (95% CI: 0,07; 0,26), NNT = 23 (95% CI: 18; 31). Ryzyko względne wystąpienia pozostałych działań niepożądanych w grupie wildagliptyny, w porównaniu do glimepirydu nie było znamienne statystycznie.

3.3.5.2 Zgony

Informacje dotyczące częstości występowania zgonów w próbie *Ferrannini 2009* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 190. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił zgon; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Glimepiryd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Ferrannini 2009</i>	1389	2	0,1%	1383	3	0,2%	0,66 (0,13; 3,32); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ogółem, w badaniu *Ferrannini 2009* odnotowano 5 zgonów, 2 (0,1%) w grupie wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą, oraz 3 (0,2%) w grupie chorych otrzymujących glimepiryd wraz z metforminą. Nie stwierdzono, by częstość występowania zgonów różniła się znamiennej pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,66 (95% CI: 0,13; 3,32).

3.4 Wildagliptyna vs gliklazyd (oba skojarzone z metforminą)

3.4.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, *Filozof 2010*, w którym oceniono skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą, w porównaniu do gliklazydu, również skojarzonego z metforminą w populacji chorych na cukrzyce typu 2, nieuzyskujących kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą.

Celem badania było wykazanie równoważności obu rozpatrywanych interwencji (hipoteza *non-inferiority*). Interwencje uznano za równoważne, gdy górna granica 95% przedziału ufności obliczonego (model ANCOVA) dla różnicy zmian HbA1c od wartości wyjściowej (główny punkt końcowy) była mniejsza niż 0,4 punktów procentowych. Badanie było wielośrodkową, randomizowaną próbą kliniczną (podwójnie zaślepioną) prowadzoną w układzie równoległym, gdzie chorych przydzielono do dwóch grup leczenia. Sponsorem badania była firma Novartis. Szczegóły jego metodyki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 191. Charakterystyka metodyki badania Filozof 2010.

Bada- nie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punk- tacja Jadad	Okres obserwa- cji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Wildagliptyna + MET vs gliklazyd + MET								
<i>Filozof 2010</i>	ocena rów- noważności (<i>non- inferiority</i>)	IIA 4 (R1, B2, W1)	52 tyg.	Tak	513 vs 494	<i>per protocol</i>	wielo- ośrodkowe	Novartis

Próba kliniczna *Filozof 2010* była badaniem z rocznym okresem obserwacji (52 tygodnie), w którym ocenie poddano łącznie 1007 chorych (N = 513 vs N = 494, odpowiednio dla grup otrzymujących wil-dagliptynę oraz gliklazyd, oba leki w skojarzeniu z metforminą). Autorzy zaznaczyli, że według prze-prowadzonych oszacowań potrzeba było ocenić 800 chorych, by wykazać równowagę obu inter-wencji z mocą statystyczną 92%. W badaniu wyróżniono kilka populacji, w których wykonywano ana-lizy. Najbardziej ogólną grupę stanowili chorzy randomizowani (wszyscy chorzy, którzy przeszli proces randomizacji), następnie wyróżniono również populację mITT, obejmującą chorych poddanych ran-domizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli wykonaną wyjściową ocenę skuteczności, a także posiadali przynajmniej jeden wynik z oceny w dalszym okresie badania. Popula-cja *per protocol*, w której przeprowadzono główną analizę, została bardzo szczegółowo zdefiniowana; stanowili ją pacjenci z populacji ITT, którzy byli leczeni przez więcej niż 24 tygodnie, u których nie stwierdzono istotnych odstępstw od protokołu badania i u których została wykonana końcowa ocena głównego punktu końcowego w ciągu 7 dni od otrzymania ostatniej dawki badanych leków, wymaga-no również by chorzy ci spełnili również jeden z dodatkowych kryteriów: ukończenie więcej niż 48 tygodni leczenia, lub ukończenie ≤ 48 tygodni leczenia przy założeniu, że przyczyną przerwania terapii był brak satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie. Wyróżniono również populację, w której wyko-nano ocenę bezpieczeństwa – stanowili ją chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę bezpieczeństwa (poza wyjściową).

Badanie *Filozof 2010* było próbą kliniczną dobrej jakości, która uzyskała 4 punkty w ocenie Jadad (je-den punkt odjęto za brak opisu procesu randomizacji). W tabeli poniżej zestawiono szczegóły oceny jakości tego badania.

Tabela 192. Wynik oceny jakości badania Filozof 2010 wg skali Jadad.

Badanie	Poprawny spo- sób randomiza- cji	Opis rando- mizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjen- tów z badania
<i>Filozof 2010</i>	Tak	Brak	Tak	Podwójne zaślepienie pacjentów oraz badaczy z wykorzystaniem techniki podwójnego maskowania (z ang. <i>double dummy</i>)	Tak

Badanie zostało opisane jako randomizowane, jednak autorzy nie opisali zastosowanej metody randomizacji. W próbie zastosowano metodę podwójnego zaślepienia w celu ukrycia przydziału chorych do danej interwencji; zaślepienie utrzymywano przy pomocy techniki podwójnego maskowania (z ang. *double dummy*).

W badaniu *Filozof 2010* autorzy przedstawili również informacje o przedwczesnym wycofaniu chorych z badania. W tabeli poniżej zestawiono liczbę chorych wycofanych z badania z powodu najważniejszych przyczyn, takich jak działania niepożądane, utrata z obserwacji (*lost to follow up*), lub z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Pozostałe powody wczesnego zakończenia leczenia zebrano w kategorii „Inne”.

Tabela 193. Opis utraty pacjentów w próbie klinicznej *Filozof 2010*.

Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AE	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Inne
<i>Filozof 2010</i>	Wildagliptyna + MET (N = 513)	106 (20,7%)	33 (6,4%)	6 (1,2%)	27 (5,3%)	40 (7,8%)
	Glipizyd + MET (N = 494)	82 (16,6%)	22 (4,7%)	7 (1,4%)	26 (5,3%)	27 (5,5%)

Ogółem, z badania wycofano przed jego zakończeniem 188 chorych: 106 (20,7%) w grupie otrzymującej wildagliptynę, oraz 82 (16,6%) w grupie leczonej glipizydem, nie stwierdzono jednak znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 1,24 (95% CI: 0,96; 1,62). Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano u 33 (6,4%) chorych z grupy wildagliptyny, oraz u 22 (4,7%) z grupy glipizydu, natomiast z obserwacji utracono jedynie kilku chorych z obu grup: 6 (1,2%) w przypadku wildagliptyny oraz 7 (1,4%) w grupie glipizydu. Zgodę na dalszy udział w badaniu wycofało 27 (5,3%) oraz 26 (5,3%) chorych odpowiednio dla obu tych grup. Z innych powodów leczenie zakończyło 40 (7,8%) chorych w grupie wildagliptyny oraz 27 (5,5%) w grupie glipizydu.

3.4.2 Charakterystyka populacji włączonej do badań z randomizacją

3.4.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją

Do badania *Filozof 2010* włączono mężczyzn oraz kobiety (niepłodne, lub korzystające z medycznie zatwierdzonej antykoncepcji), w wieku 18-78 lat. Włączeni pacjenci musieli chorować na cukrzycę typu 2, i wyjściowo musieli charakteryzować się zawartością HbA1c wynoszącą 7,5-11,0%. Chorzy ci musieli otrzymywać metforminę przez przynajmniej 3 miesiące, w ustabilizowanej dawce wynoszącej ≥ 1500 mg dziennie na ≥ 4 tygodnie przed włączeniem do badania.

W badaniu uwzględniono jedynie chorych z cukrzycą typu 2 – inne formy tej choroby nie były dozwolone i wykluczano pacjentów z cukrzycą typu 1, cukrzycą powstałą w wyniku urazu trzustki, a także wynikającą z chorób takich jak zespół Cushinga lub akromegalia. Wykluczono również chorych z kwasica ketonową lub stanem hiperosmolarnym, jeśli wystąpiły w przeciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie, a także chorych z poważnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłową czynnością wątroby lub nerek. Nieprawidłowe wyniki wybranych badań laboratoryjnych również stanowiły kryterium wykluczenia chorych z badania.

Szczegółowe zestawienie kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w badaniu *Filozof 2010* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 194. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *Filozof 2010*.

Kryterium	Włączenie	Wykluczenie
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 cukrzyca w wyniku urazu trzustki cukrzyca wtórna (zespół Cushinga, akromegalia) kwasica ketonowa (<i>diabetic ketoacidosis</i>) lub stan hiperosmolarny w czasie ostatnich 6 miesięcy poważne schorzenia serca (<i>torsade de pointes</i>, utrzymujący się oraz klinicznie istotny częstoskurcz komorowy lub migotanie komór w wywiadzie, przeszskórna interwencja w czasie ostatnich 3 mies., zawał serca, pomostowanie aortalno-wieńcowe, dusznica niestabilna) udar mózgu w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia wydłużenie odstępu QTc istotna klinicznie choroba wątroby lub nerek
Zawartość HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> 7,5% do 11,0% 	-
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> metformina przez 3 mies. przed randomizacją, w stabilnej dawce ≥ 1500 mg/d przez ≥ 4 tyg. przed 1szą wizytą 	-
Płeć	<ul style="list-style-type: none"> kobiety (niepłodne lub stosujące uznaną metodę antykoncepcji) lub mężczyźni 	-
Wiek	<ul style="list-style-type: none"> 18-78 lat 	-
Parametry laboratoryjne	-	<ul style="list-style-type: none"> podwyższona aktywność ALT lub AST $> 2 \times$ GGN stężenie bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN dodatni wynik badania na obecność antygenu powierzchniowego HBV lub przeciwciał anty HCV stężenie kreatyniny ≥ 132 $\mu\text{mol/l}$ u mężczyzn oraz ≥ 123 $\mu\text{mol/l}$ u kobiet lub wywiad w kierunku nieprawidłowego klirensu kreatyniny istotne klinicznie zaburzenia stężenia TSH wykraczające poza granice normy stężenie trójglicerydów na czczo $> 7,9$ mmol/l

3.4.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Poniższa tabela zawiera wybrane charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badania *Filozof 2010*. Zaznaczono, że charakterystyki wyjściowe ocenianych chorych były zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 195. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Filozof 2010*.

Charakterystyka wyjściowa	Wildagliptyna + MET N = 513	Gliklazyd + MET N = 494
Średni wiek (SD) [lata]	59,2 (9,9)	59,7 (10,2)
Liczba oraz odsetek mężczyzn, n (%)	268 (52,2%)	256 (51,8%)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	85,7 (16,6) ¹	84,2 (17,9)
Średni wynik BMI (SD) [kg/m ²]	31,2 (5,0) ¹	30,8 (5,0)
Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	8,5 (1,0) ²	8,5 (1,0)
Średnie stężenie FPG (SD) [mg/dl]	194,4 (50,4) ³	190,8 (50,4) ³
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	6,4 (5,1) ²	6,8 (5,3)
Liczba i odsetek chorych rasy białej, n (%)	405 (78,9%)	383 (77,5%)

¹ N = 511;

² N = 512;

³ obliczono na podstawie dostępnych danych (1 mg/dl FPG = 18 mmol/l).

Średni wiek analizowanej populacji wynosił 59,5 lat, a liczba kobiet i mężczyzn była zbliżona w obu grupach (52,2% vs 51,8%). Większość włączonych chorych (około 78%) była przedstawicielami rasy białej. Średni wynik BMI w tej populacji wynosił około 31 kg/m², co wskazywało na nadwagę wśród ocenianych chorych, natomiast średnia masa ciała wynosiła około 85 kg. Wszyscy chorzy charakteryzowali się podwyższoną zawartością HbA1c, które wynosiło średnio 8,5%, natomiast średnie stężenie FPG również było wysokie i wyniosło około 190 mg/dl. Średni czas trwania cukrzycy w analizowanej populacji był długi, wynosząc średnio ponad 6 lat.

3.4.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Filozof 2010* chorych przydzielono w sposób losowy do dwóch ramion interwencji. W jednym ramieniu chorzy otrzymywali wildagliptynę w dawce 50 mg dwa razy dziennie, natomiast w drugim (ramię kontrolne) gliklazyd w dawce 80 mg/dzień (dawka początkowa). W obu ramionach obecna była metformina w ustabilizowanej dawce (1500 mg/dzień).

W trakcie badania dozwolono zwiększanie dawki gliklazydu (maksymalnie do 320 mg/dzień), jeżeli odnotowano FPG > 7,0 mmol/l, lub gdy stężenie glukozy na czczo we krwi wynosiło > 6,3 mmol/l.

Dawkę gliklazydu zwiększano po 4 tygodniach (do 160 mg), po 8 (do 240 mg) oraz po 12 tygodniach (320 mg). Podsumowanie procedur stosowanych w badaniu *Filozof 2010* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 196. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie *Filozof 2010* – opis interwencji.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
<i>Filozof 2010</i>	Wildagliptyna 50 mg/d. + stała dawka metforminy (1500 mg/d)	Gliklazyd w dawce dopasowanej 80-320 mg + stała dawka metforminy (1500 mg/d)	nie sprecyzowano

3.4.4 Skuteczność kliniczna

W niniejszej analizie skuteczności klinicznej wildagliptyny w porównaniu do gliklazydu (oba leki w skojarzeniu z metforminą), przedstawiono jedynie te punkty końcowe, które mogły zostać uwzględnione w sieci porównania pośredniego z dapagliflozyną, a więc zmiany stężenia HbA1c oraz zmiany masy ciała od wartości wyjściowych, a także częstość występowania hipoglikemii.

3.4.4.1 Zmiany zawartości HbA1c

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki oceny zmian zawartości HbA1c w obu analizowanych grupach badania *Filozof 2010*, a także różnicę tych zmian wraz z przedziałem ufności pozwalającym oszacować jej istotność statystyczną.

Tabela 197. Średnia zmiana zawartości HbA1c po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą), badanie *Filozof 2010*.

Badanie	Populacja	Wildagliptyna + MET				Gliklazyd + MET				MD (95% CI)
		N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	
<i>Filozof 2010</i>	PP	386	8,5** (bd.)	-0,81	1,18*	393	8,5** (bd.)	-0,85	1,19*	0,04* (-0,11; 0,20); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** orientacyjna wartość dla obu grup;

NS nieistotne statystycznie.

W obu grupach odnotowano zmniejszenie stężenia HbA1c i w obu grupach to zmniejszenie było podobnego rzędu wielkości: -0,81 (SD: 1,18) w grupie wildagliptyny, oraz -0,85 (SD: 1,19). Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami – MD = 0,04 (95% CI: -0,11; 0,20), jednak ponieważ górna granica przedziału ufności nie przekroczyła założonego progu, wykazano równoważność obu interwencji. Podobne wyniki uzyskano dla populacji mITT.

3.4.4.2 Zmiany masy ciała

Informacje dotyczące oceny zmian masy ciała podczas badania *Filozof 2010* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 198. Średnia zmiana masy ciała po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie *Filozof 2010*.

Badanie	Wildagliptyna + MET				Gliklazyd + MET				MD (95% CI)
	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	N	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	SD	
<i>Filozof 2010</i>	386	bd.	0,08	5,43*	393	bd.	1,36	5,43*	-1,28 (-2,04; -0,52)*; p = 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Filozof 2010* stwierdzono, że w grupie wildagliptyny masa ciała utrzymywała się na stałym poziomie (średnia zmiana wyniosła 0,08 kg), natomiast w przypadku gliklazydu odnotowano jej wzrost o średnio 1,36 kg – obserwowany efekt był znamieny statystycznie ($p = 0,001$), obliczona różnica zmian wyniosła -1,28 (95% CI: -2,04; -0,52).

3.4.4.3 Hipoglikemia

W badaniu *Filozof 2010* nie przedstawiono informacji o odsetku chorych, u których wystąpiły epizody hipoglikemii, zaznaczono jedynie, że odnotowano ich niemal dwukrotnie więcej w grupie gliklazydu, niż w grupie wildagliptyny (11 vs 6 zdarzeń).

3.4.5 Bezpieczeństwo

3.4.5.1 Jakiegokolwiek działania niepożądane

W badaniu *Filozof 2010* przedstawiono informacje o częstości występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych (odsetka chorych, u których odnotowano przynajmniej jedno działanie niepożądane, bez względu na jego rodzaj). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 199. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie *Filozof 2010*.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Gliklazyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Filozof 2010</i>	510	315*	61,8%	493	302*	61,3%	1,01 (0,91; 1,11); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania działań niepożądanych była bardzo zbliżona w obu analizowanych grupach: 61,% w grupie wildagliptyny skojarzonej z metforminą, oraz 61,3% w grupie gliklazydu również skoja-

zowanego z metforminą. Nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych różniło się znacząco pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 1,01 (95% CI: 0,91; 1,11).

3.4.5.1 Poważne działania niepożądane

W badaniu *Filozof 2010* autorzy przedstawili informacje na temat liczby i odsetka chorych, u których odnotowano poważne działania niepożądane – dane te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 200. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie *Filozof 2010*.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Gliklazyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Filozof 2010</i>	510	34*	6,7%	493	43*	8,7%	0,76 (0,50; 1,17); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych była nieznacznie mniejsza w grupie otrzymującej wildagliptynę z metforminą, niż w grupie gdzie stosowano gliklazyd w skojarzeniu z metforminą, 6,7% vs 8,7%, jednak nie stwierdzono by różnice te były statystycznie: RR = 0,76 (95% CI: 0,50; 1,17).

3.4.5.1 Działania niepożądane związane z leczeniem

Dane na temat liczby chorych, u których odnotowano działania niepożądane uznane za związane ze stosowanym leczeniem zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 201. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie *Filozof 2010*.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Gliklazyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Filozof 2010</i>	510	60*	11,8%	493	81*	16,4%	0,72 (0,53; 0,97); NNT = 22 (12; 276)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku wildagliptyny podawanej razem z metforminą, odsetek chorych, u których odnotowano działania niepożądane związane z leczeniem był mniejszy niż w grupie kontrolnej, gdzie stosowano gliklazyd w skojarzeniu z metforminą: 11,8% vs 16,4%. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem było o 28% mniejsze w grupie wildagliptyny, w porównaniu z gliklazydem: RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,97) i wynik ten był statystycznie. Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wynosił 22 (95% CI: 12; 276) co oznacza, że lecząc 22 chorych wildagliptyną zamiast gliklazydem (oba leki w skojarzeniu z metforminą) w ciągu 52 tygodni, możemy oczekiwać wystąpienia jednego mniej przypadku działania niepożądanego związanego z podawanym leczeniem.

3.4.5.2 *Klinicznie istotne działania niepożądane związane z układem CCV*

Klinicznie istotne działania niepożądane związane z układem mózgowo-naczyniowym oraz sercowo-naczyniowym rozpatrywano w badaniu *Filozof 2010*; działania te były identyfikowane i orzekane przez specjalną komisję powołaną w tym celu. Liczbę oraz odsetek chorych, u których wystąpiły zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 202. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano klinicznie istotne działania niepożądane związane z układem CCV; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie Filozof 2010.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Gliklazyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Filozof 2010</i>	510	7	1,4%	493	12	2,4%	0,56 (0,23; 1,38); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania klinicznie istotnych działań niepożądanych związanych z układem CCV była niższa w grupie wildagliptyny (1,4%) w porównaniu do grupy gliklazydu (2,4%), jednak nie stwierdzono by ryzyko ich wystąpienia różniło się znamienne pomiędzy analizowanymi grupami, RR = 0,56 (95% CI: 0,23; 1,38).

3.4.5.3 *Klinicznie istotne działania niepożądane związane z układem pokarmowym*

W badaniu *Filozof 2010* przedstawiono dane na temat częstości występowania klinicznie istotnych działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym, które zostały potwierdzone przez specjalnie do tego celu powołaną komisję. Liczbę oraz odsetek chorych, u których takie działania niepożądane wystąpiły w każdej z analizowanych grup, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 203. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono klinicznie istotne działania niepożądane związane z układem pokarmowym; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie Filozof 2010.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Gliklazyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Filozof 2010</i>	510	3	0,6%	493	4	0,8%	0,73 (0,18; 2,88); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Klinicznie istotne działania niepożądane związane z układem pokarmowym występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach (0,6% vs 0,8%) i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy nimi: RR = 0,73 (95% CI: 0,18; 2,88).

3.4.5.1 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W badaniu *Filozof 2010* przedstawiono liczbę oraz odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu wystąpienia u nich działań niepożądanych. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 204. Liczba i odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie *Filozof 2010*.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Gliklazyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Filozof 2010</i>	510	34*	6,7%	493	23*	4,7%	1,43 (0,86; 2,38); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych kończących leczenie z powodu działań niepożądanych był nieco wyższy w grupie wildagliptyny, niż w grupie gliklazydu – 6,7% vs 4,7%. Nie stwierdzono jednak, by ryzyko wystąpienia tego zdarzenia w grupie wildagliptyny było znamienne wyższe w stosunku do grupy gliklazydu: RR = 1,43 (95% CI: 0,86; 2,38).

3.4.5.1 Poszczególne działania niepożądane

W poniższej tabeli zebrano dane na temat liczby chorych, u których odnotowano poszczególne działania niepożądane podczas 52 tygodniowego okresu leczenia. Dla porównania obu grup, oszacowano również ryzyko względne wystąpienia danego działania niepożądanego w grupie wildagliptyny w porównaniu do gliklazydu.

Tabela 205. Liczba i odsetek chorych u których odnotowano poszczególne działania niepożądane; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie *Filozof 2010*.

Działanie niepożądane	Wildagliptyna + MET			Gliklazyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Zapalenie śluzówki nosa i gardła (<i>nasopharyngitis</i>)	510	32	6,3%	493	28	5,7%	1,10 (0,68; 1,80); NS
Nadciśnienie	510	29	5,7%	493	31	6,3%	0,90 (0,56; 1,47); NS
Biegunka	510	26	5,1%	493	27	5,5%	0,93 (0,55; 1,56); NS
Ból głowy	510	16	3,1%	493	28	5,7%	0,55 (0,305; 0,998); NNT = 40 (20; 16898)
Bóle kończyn	510	14	2,7%	493	22	4,5%	0,62 (0,32; 1,17); NS
Astenia	510	11	2,2%	493	24	4,9%	0,44 (0,22; 0,88); NNT = 37 (20; 218)
Zapalenie oskrzeli	510	10	2,0%	493	20	4,1%	0,483 (0,232; 1,004); NS
Zmęczenie	510	10	2,0%	493	20	4,1%	0,483 (0,232; 1,004); NS

Działanie niepożądane	Wildagliptyna + MET			Gliklazyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Drżenie	510	9	1,8%	493	24	4,9%	0,36 (0,17; 0,76); NNT = 33 (18; 107)
Nadmierna potliwość	510	7	1,4%	493	26	5,3%	0,26 (0,12; 0,58); NNT = 26 (16; 56)

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W większości analizowanych działań niepożądanych nie stwierdzono znamienych różnic w częstości ich występowania pomiędzy analizowanymi grupami. W przypadku czterech działań niepożądanych: bólu głowy, astenii, drżenia oraz nadmiernej potliwości odnotowano jednak znamienne różnice, świadczące o mniejszym ryzyku ich wystąpienia podczas terapii wildagliptyną. Ryzyko względne wystąpienia tych działań niepożądanych w grupie wildagliptyny w porównaniu do gliklazydu wyniosło RR = 0,55 (95% CI: 0,305; 0,998), NNT = 40 (95% CI: 20; 16898) dla bólu głowy; RR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,88), NNT = 37 (95% CI: 20; 218) dla astenii; RR = 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76), NNT = 33 (95% CI: 18; 107) dla drżenia oraz RR = 0,26 (95% CI: 0,12; 0,58), NNT = 26 (95% CI: 16; 56) dla nadmiernej potliwości.

3.4.5.2 Zgony

Częstość występowania zgonów w badaniu *Filozof 2010* podczas 52 tygodniowego okresu obserwacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 206. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił zgon; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie *Filozof 2010*.

Badanie	Wildagliptyna + MET			Gliklazyd + MET			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Filozof 2010</i>	510	1	0,2%*	493	1	0,2%*	0,97 (0,10; 9,24); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

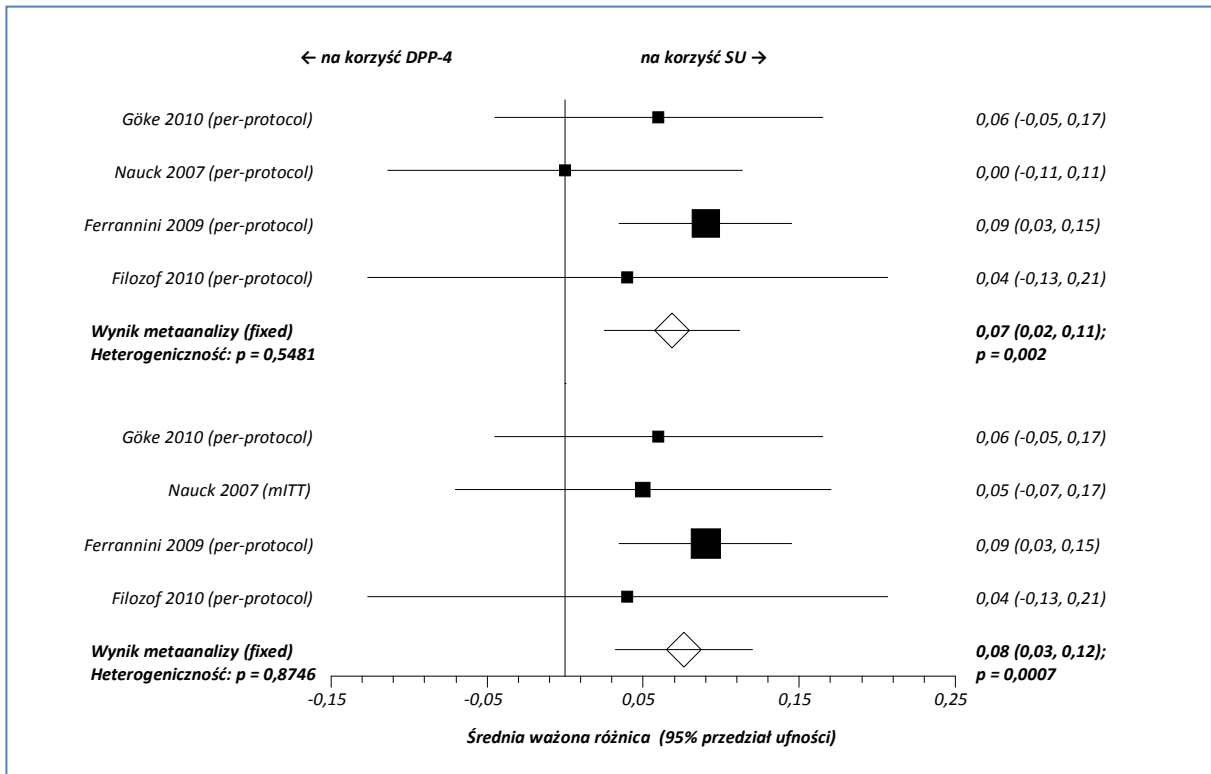
NS nieistotne statystycznie.

W próbie *Filozof 2010* odnotowano łącznie 2 zgony, po jednym w każdej z analizowanych grup (0,2%). Nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia zgonu różniło się pomiędzy analizowanymi grupami w sposób znamienne statystycznie, RR = 0,97 (95% CI: 0,10; 9,24). Autorzy próby zaznaczyli, że żaden ze zgonów nie był związany ze stosowanym leczeniem.

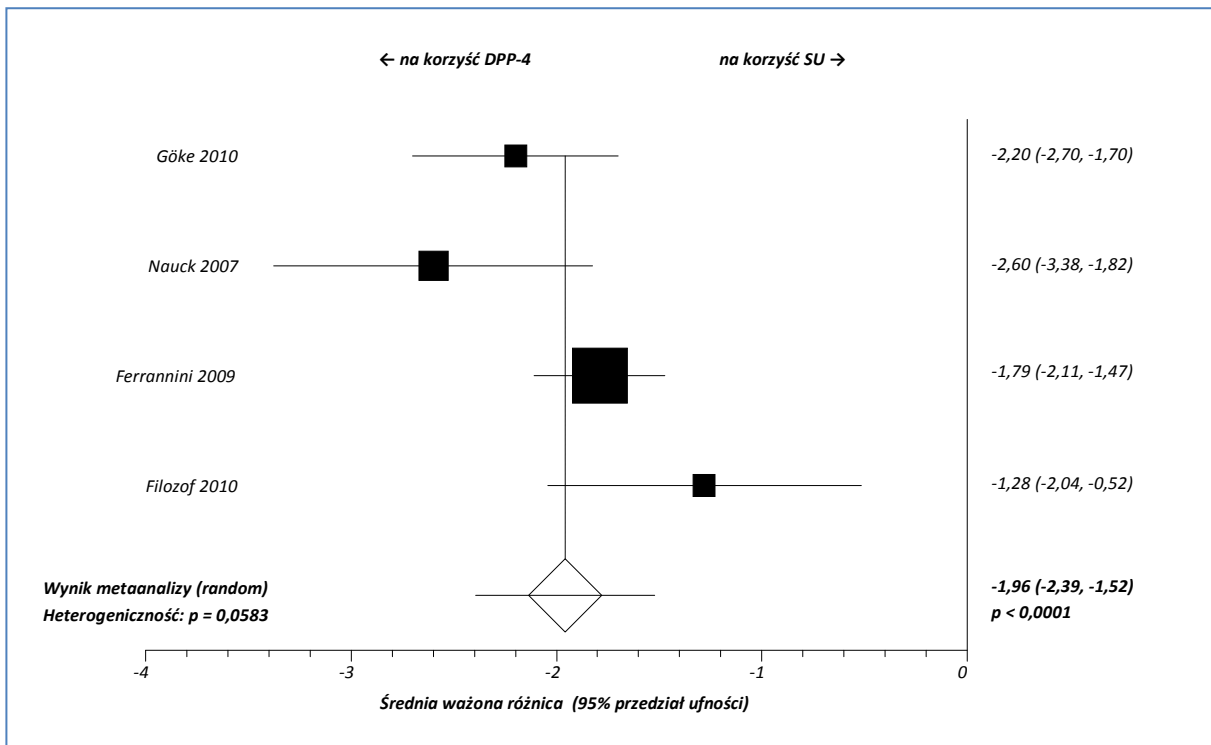
3.5 Ocena heterogeniczności danych w połączonych grupach uwzględnionych leków

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki metaanaliz dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim, ocena DPP-4 vs SU. Metaanalizy te miały na celu analizę heterogeniczności danych przy łączeniu poszczególnych leków w grupy – DPP-4 (saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) oraz SU (glipizyd, glimepiryd, gliklazyd). W większości przypadków nie wykazano istotnej heterogeniczności analizowanych danych, w szczególności dla głównego punktu końcowego jakim była ocena zmiany HbA1c w czasie, co potwierdza słuszność przyjętego postępowania. W przypadku analizy zmian masy ciała, zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz bólu głowy odnotowano istotną heterogeniczność danych, co może ograniczać wiarygodność wyników porównania pośredniego dla tych punktów końcowych. Zaznaczyć należy, że w przypadku punktów końcowych dotyczących zmian masy ciała oraz częstości występowania bólu głowy obserwowana heterogeniczność zbliżała się do granicy utraty istotności statystycznej ($p = 0,0583$ i $p = 0,0925$). Jednak w przypadku dwóch pozostałych była daleka od tej granicy ($p = 0,0433$ i $p = 0,0043$), więc do interpretacji wyników dla tych punktów końcowych należy podchodzić z dużym dystansem.

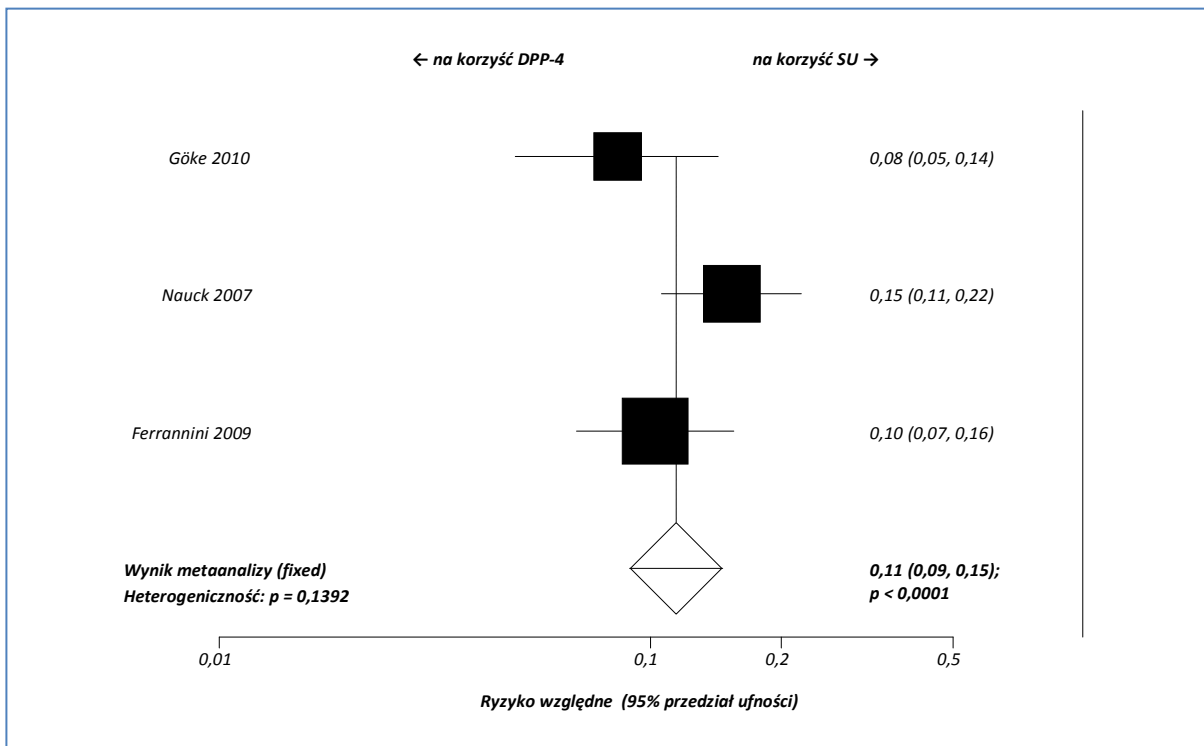
Wykres 47. Metaanaliza zmian zawartości HbA1c; DPP-4 vs SU.



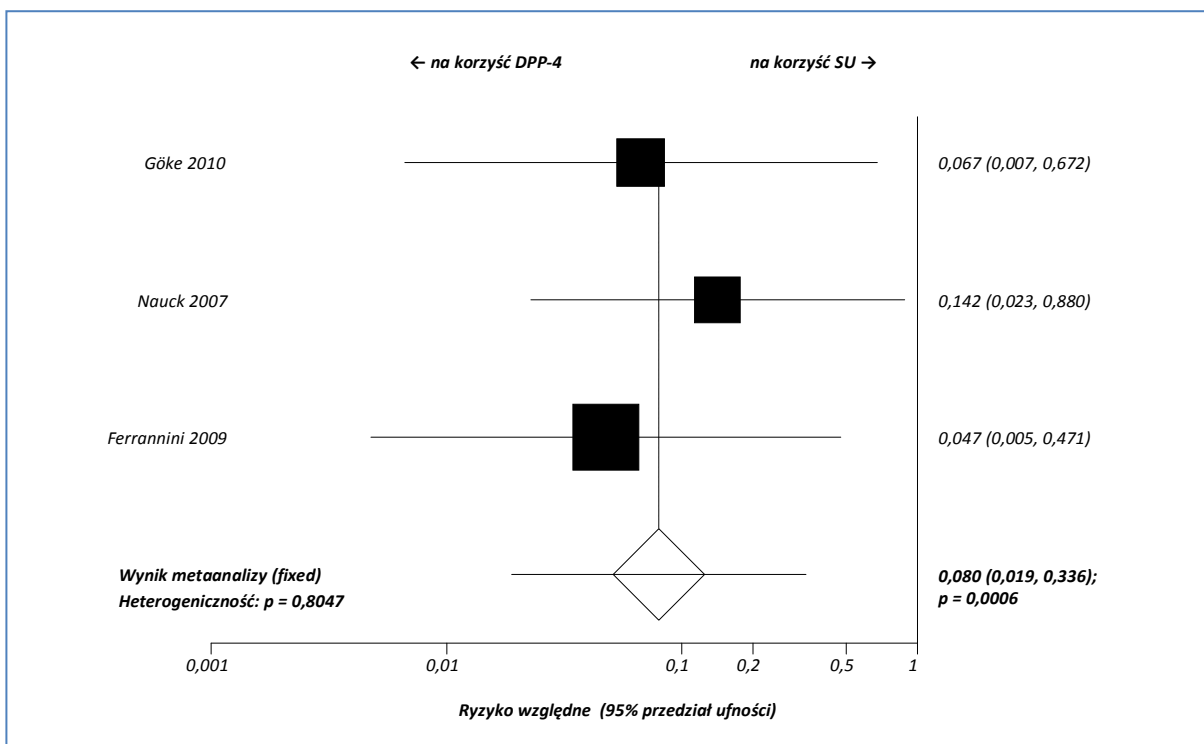
Wykres 48. Metaanaliza zmian masy ciała; DPP-4 vs SU.



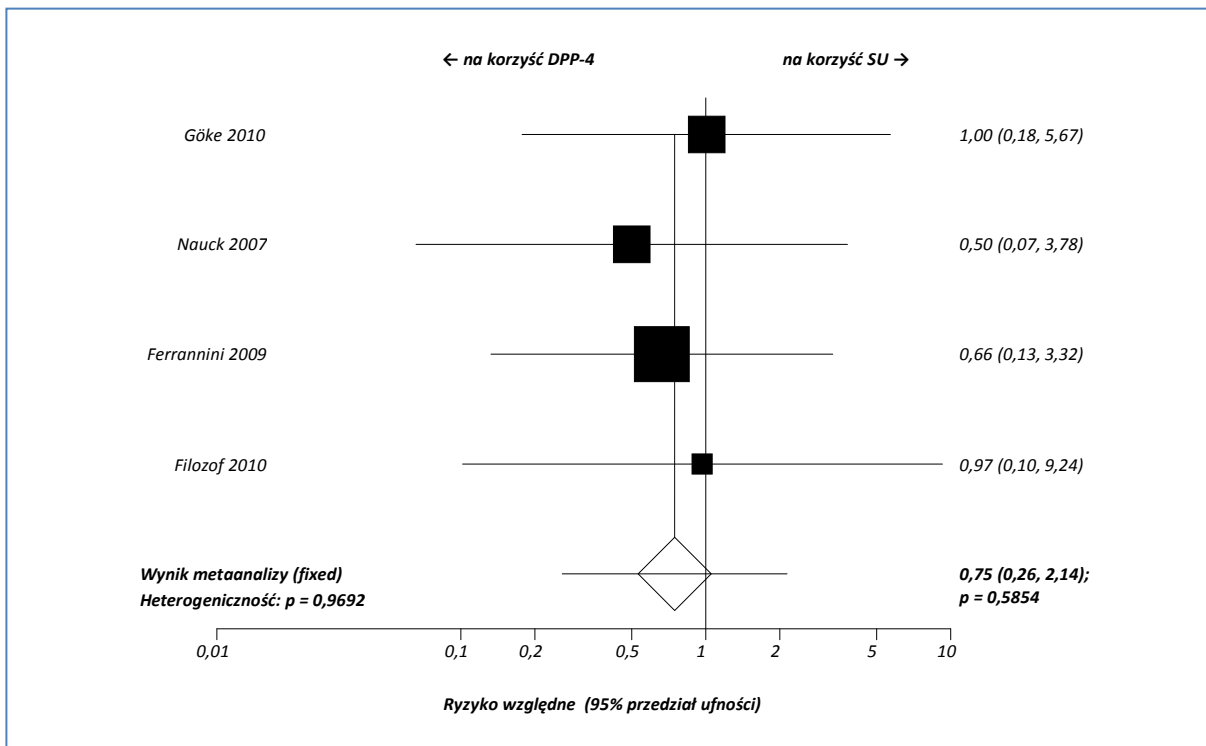
Wykres 49. Metaanaliza częstości występowania hipoglikemii; DPP-4 vs SU.



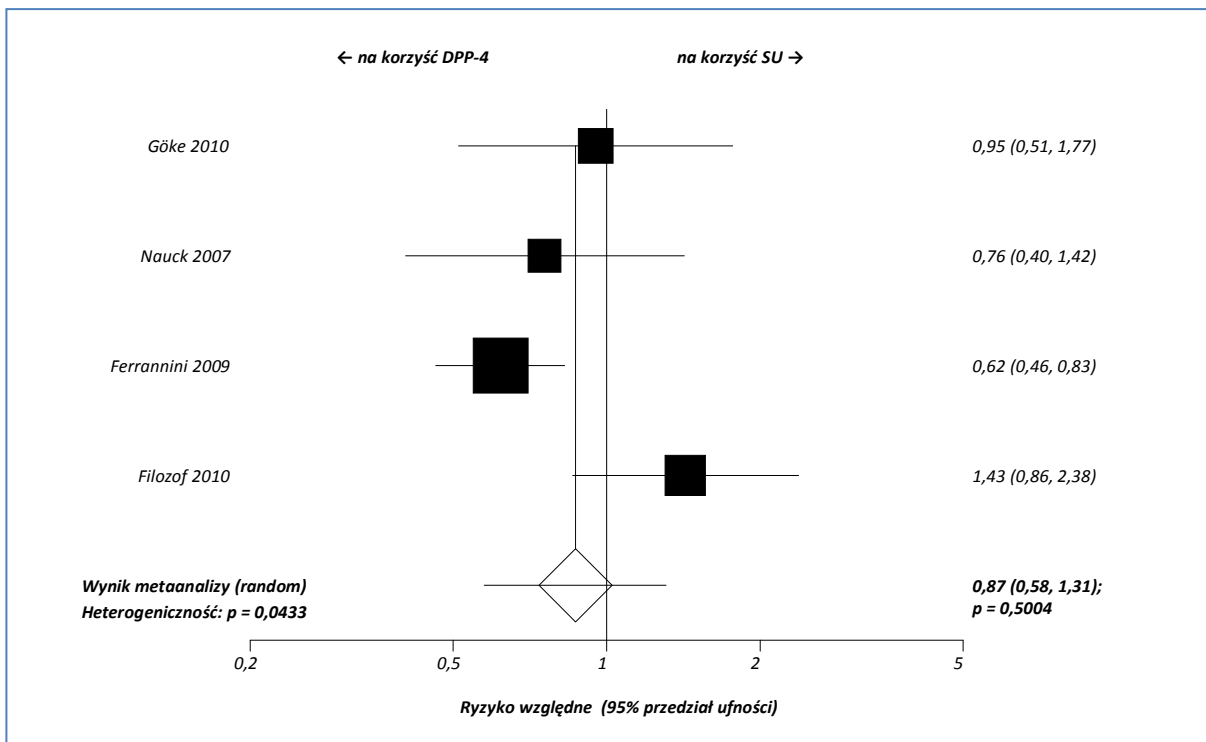
Wykres 50. Metaanaliza częstości występowania ciężkiej hipoglikemii; DPP-4 vs SU.



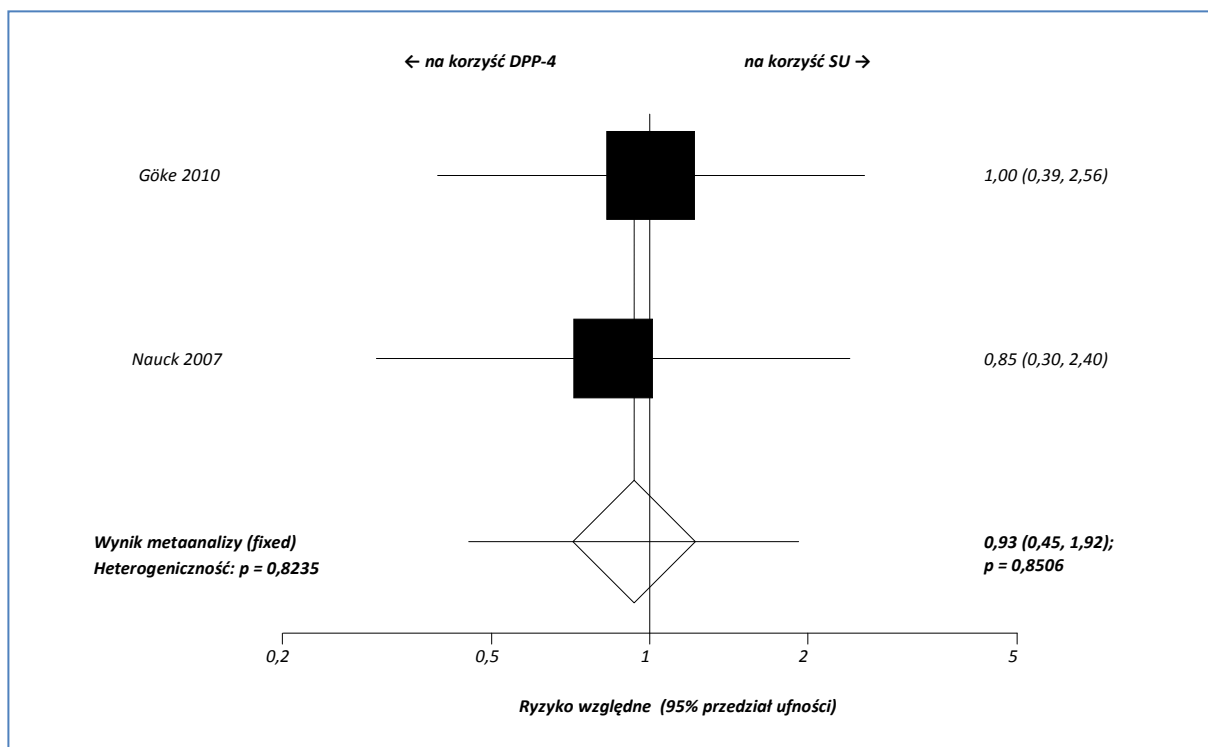
Wykres 51. Metaanaliza częstości występowania zgonów; DPP-4 vs SU.



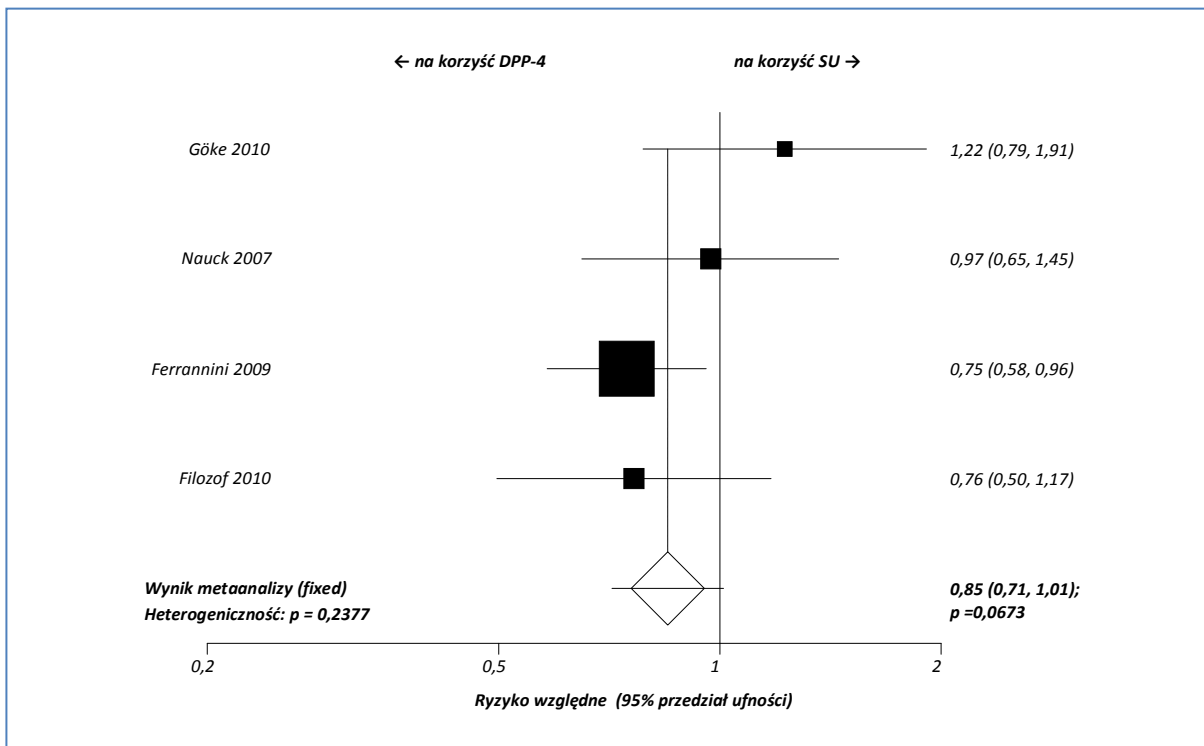
Wykres 52. Metaanaliza częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; DPP-4 vs SU.



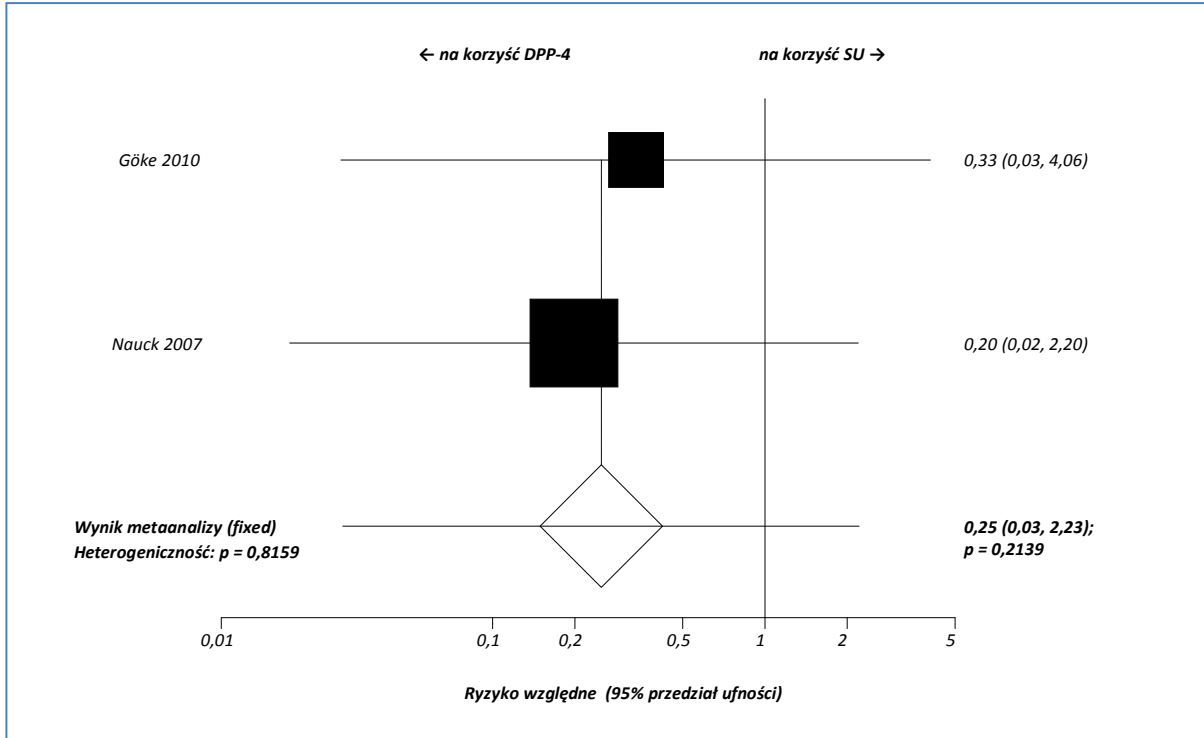
Wykres 53. Metaanaliza częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych; DPP-4 vs SU.



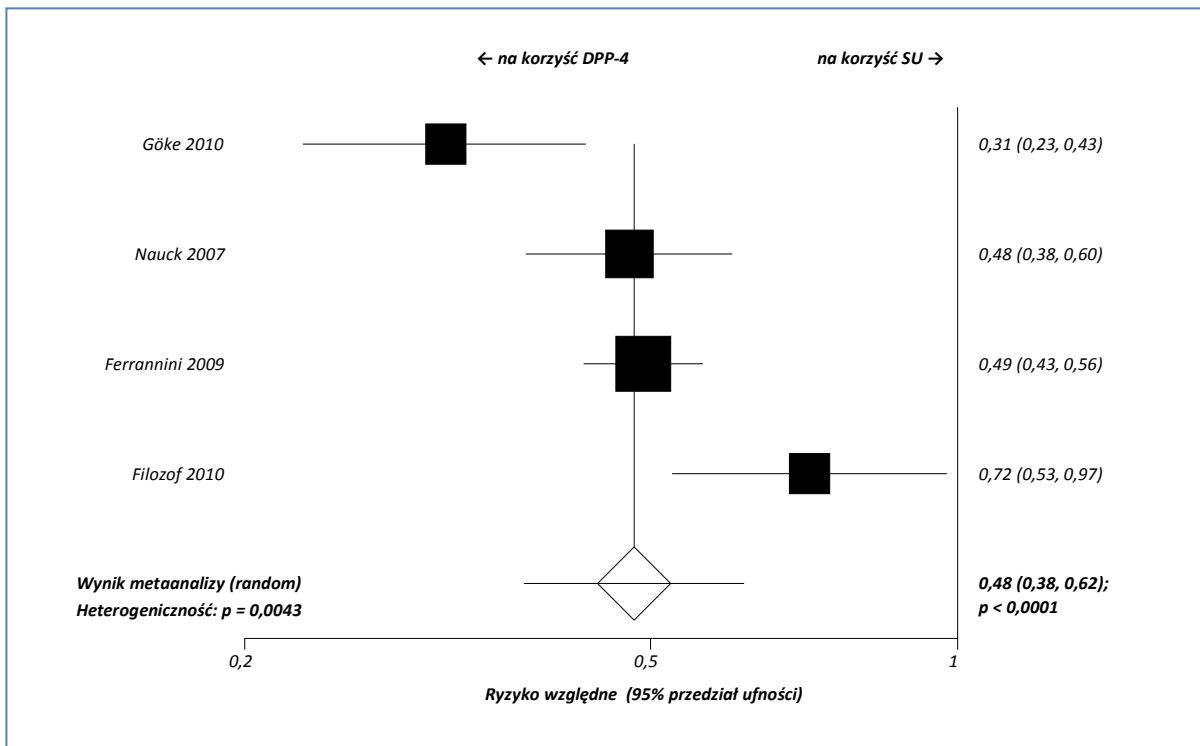
Wykres 54. Metaanaliza częstości występowania poważnych działań niepożądanych; DPP-4 vs SU.



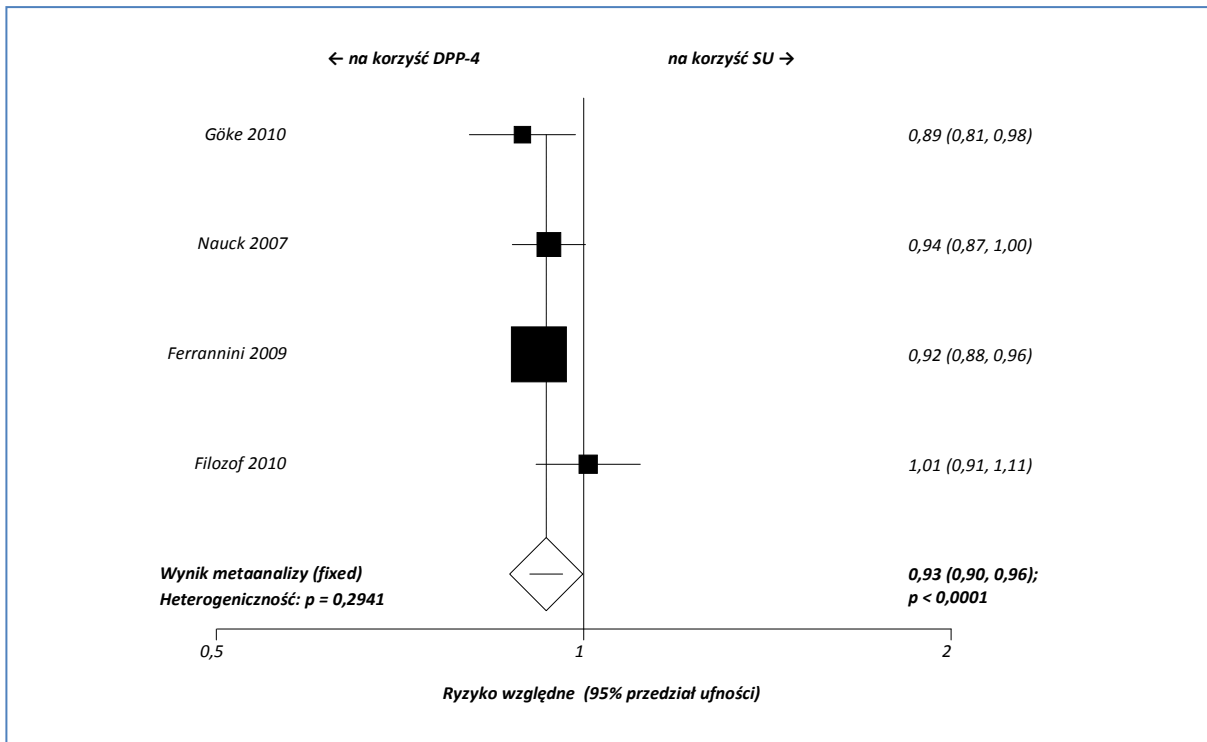
Wykres 55. Metaanaliza częstości występowania poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem; DPP-4 vs SU.



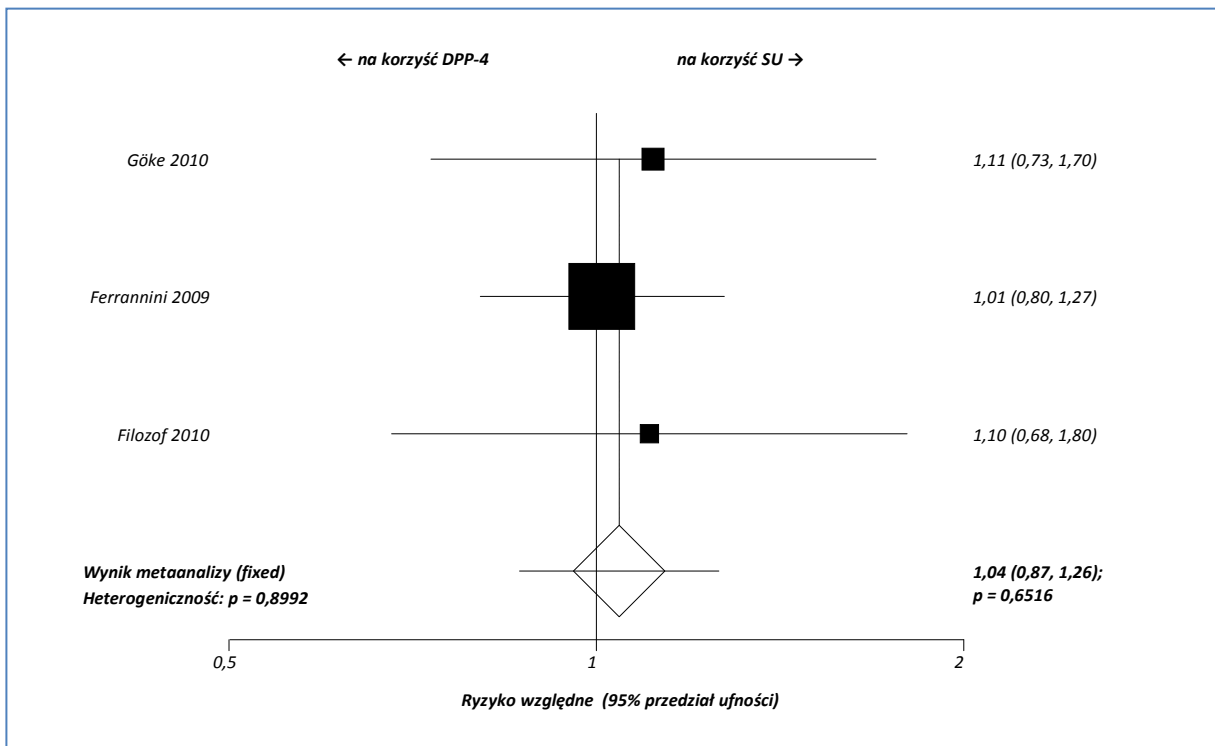
Wykres 56. Metaanaliza częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem; DPP-4 vs SU.



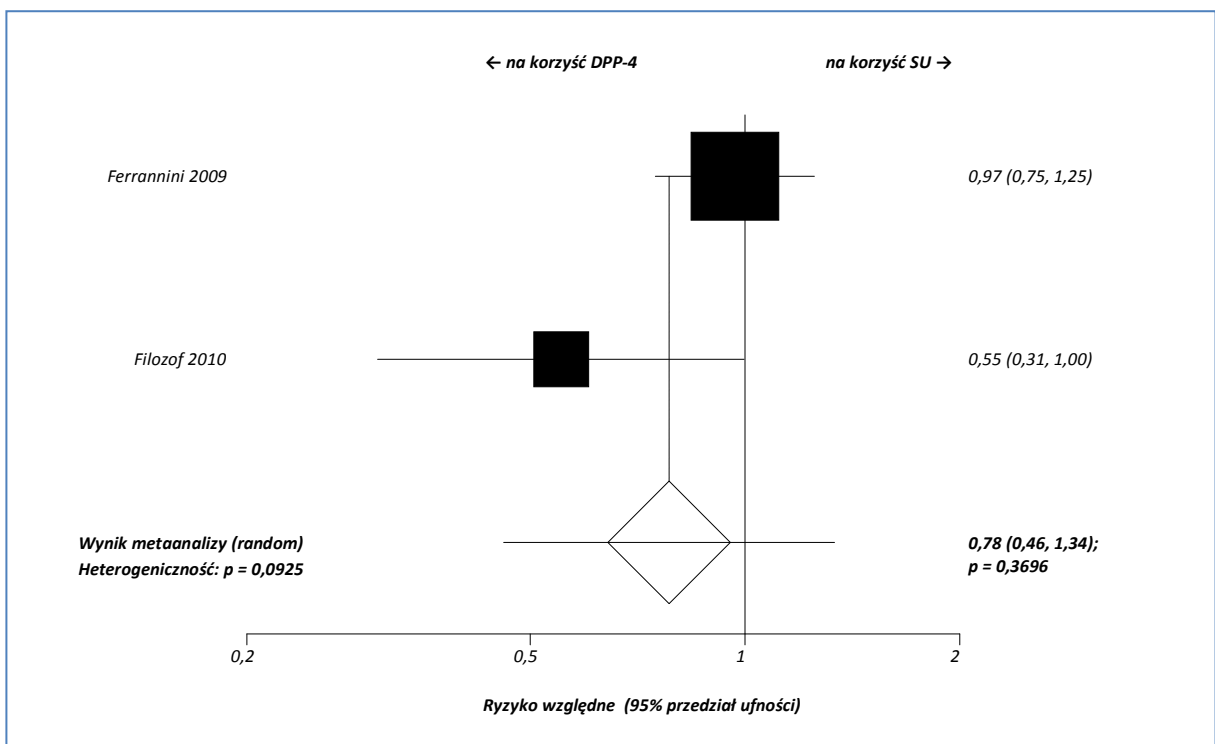
Wykres 57. Metaanaliza częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych; DPP-4 vs SU.



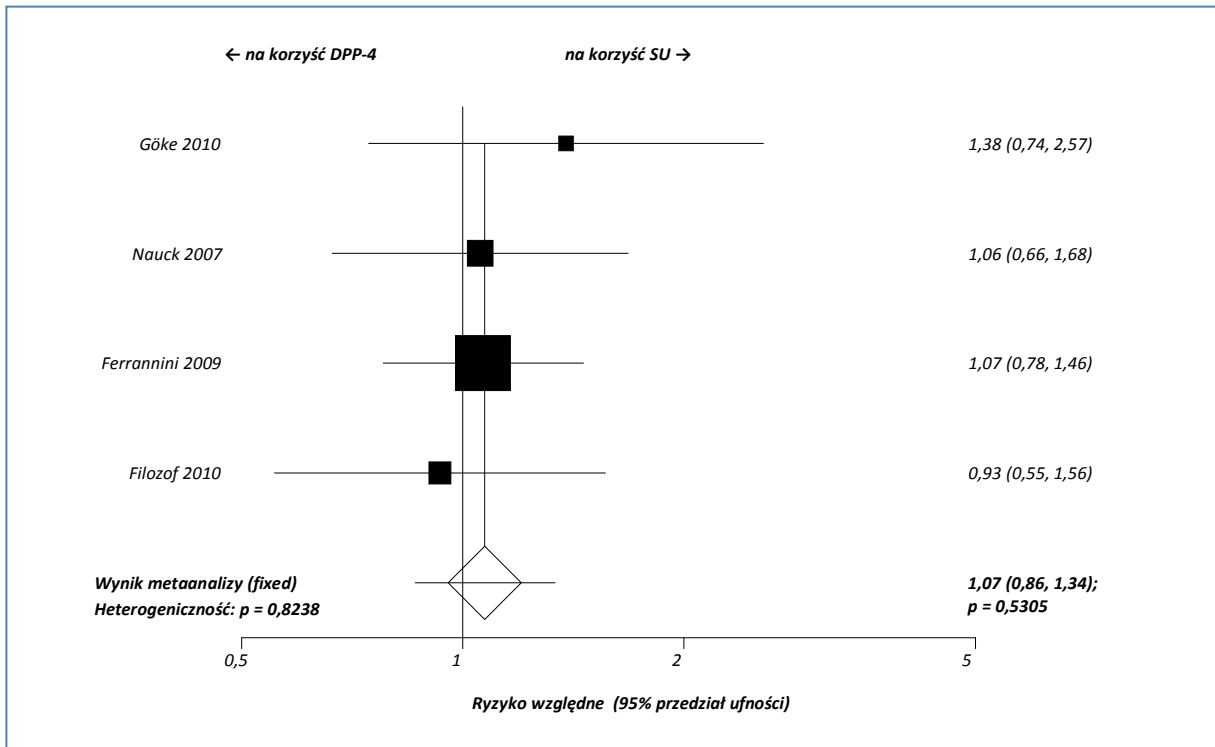
Wykres 58. Metaanaliza częstości występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła; DPP-4 vs SU.



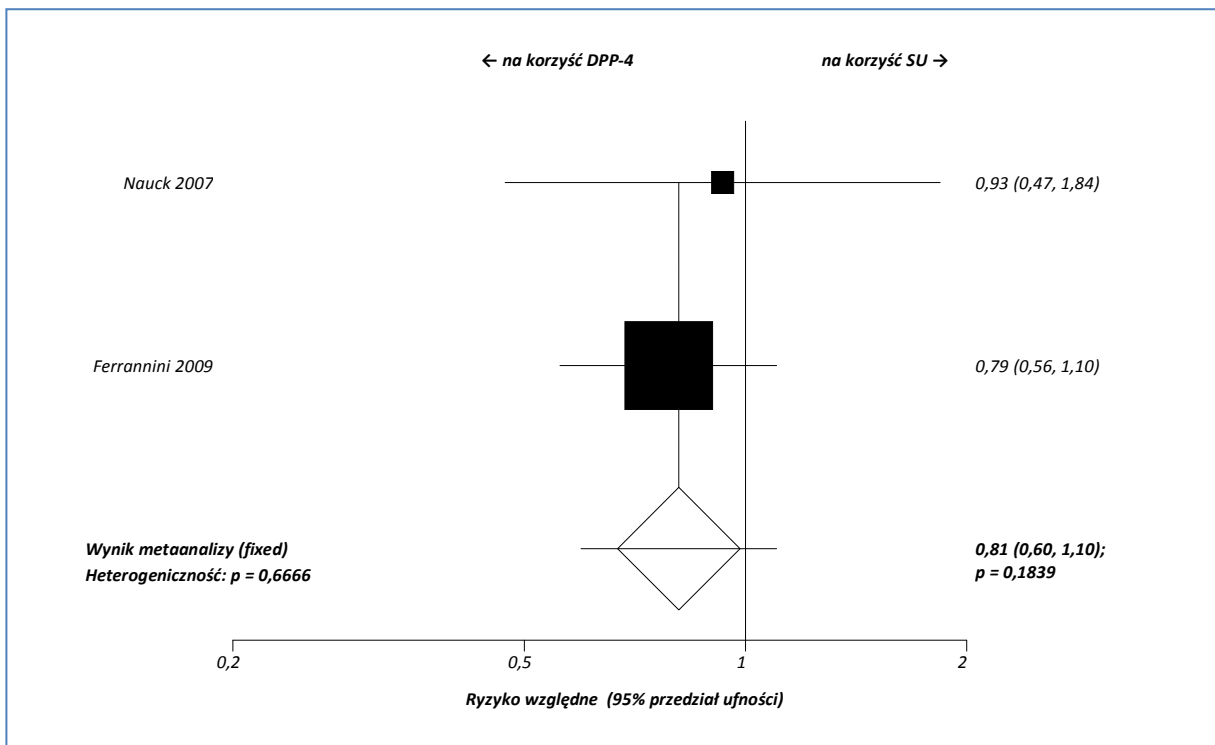
Wykres 59. Metaanaliza częstości występowania bólu głowy; DPP-4 vs SU.



Wykres 60. Metaanaliza częstości występowania biegunki; DPP-4 vs SU.



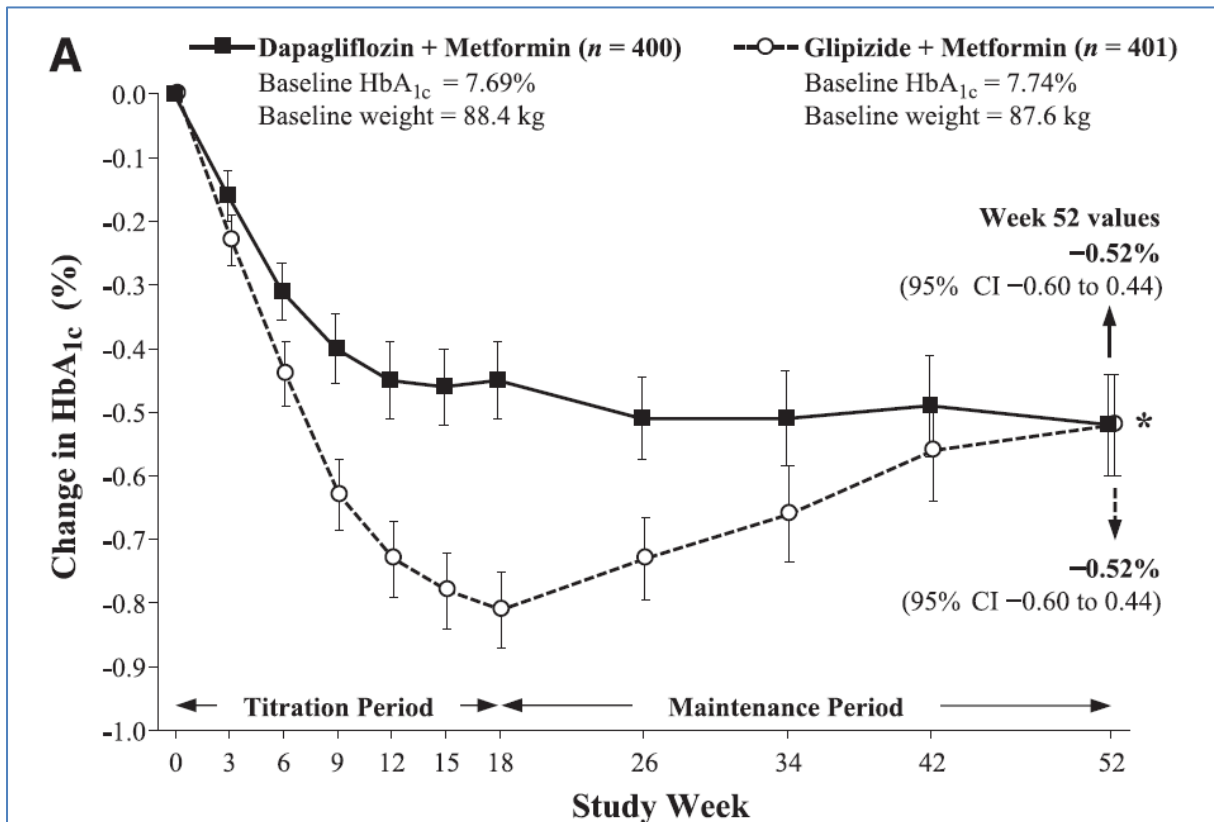
Wykres 61. Metaanaliza częstości występowania nudności; DPP-4 vs SU.



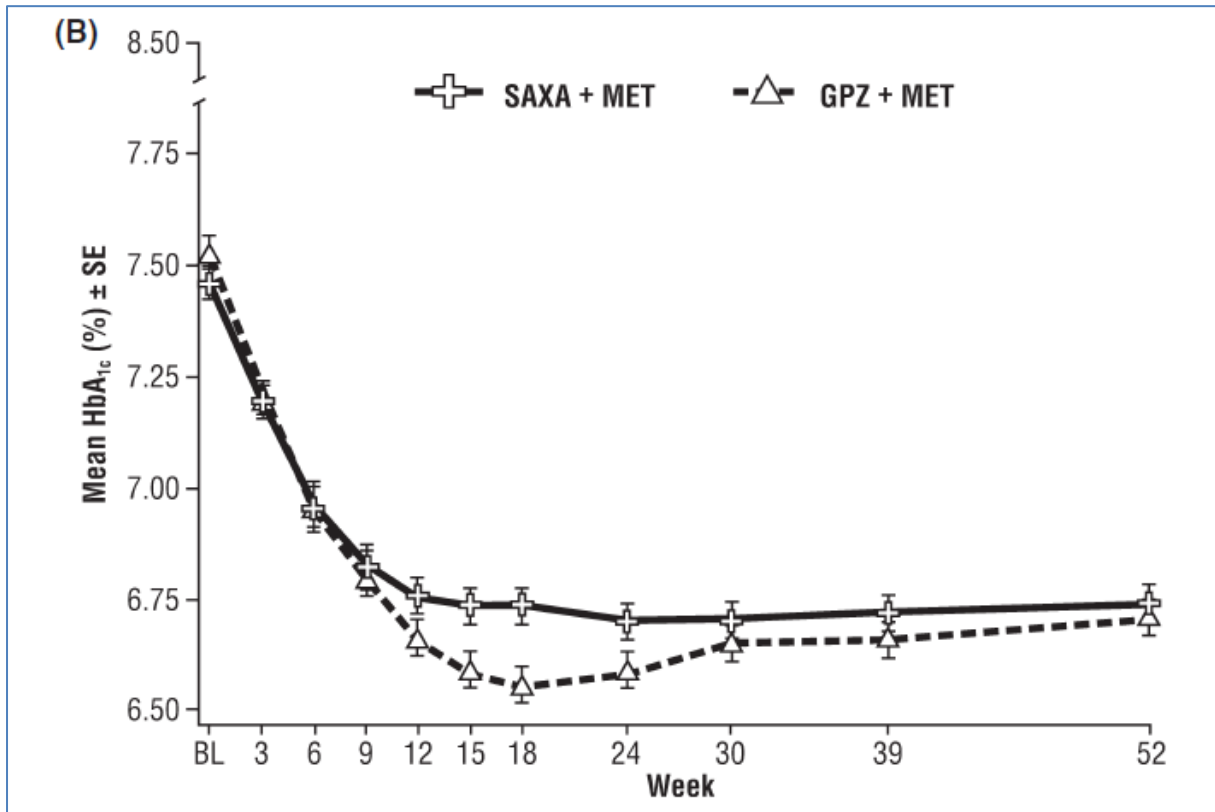
3.6 Analiza zmian zawartości HbA1c w czasie leczenia

Poniższe wykresy przedstawiają odpowiednio zmiany od wartości wyjściowej (Nauck 2011, dapagliflozyna) oraz absolutne wartości (kolejno badania Göke 2009, Nauck 2007, Ferrannini 2009, Filozof 2010) zmian zawartości HbA1c w czasie w analizowanych badaniach. Na wykresach tych zaobserwować można tendencję do gwałtownego spadku zawartości hemoglobiny glikowanej w początkowym okresie leczenia, do około 24 tygodnia. Następnie zaobserwować można wzrost zawartości HbA1c, który stabilizuje się dopiero w dłuższym okresie obserwacji (około 52 tygodnia i dłużej) – krzywa przyjmuje więc charakterystyczny kształt litery „J”. Obserwacje te wskazują więc na zasadność wykonywania analizy dla dłuższego okresu obserwacji, gdy początkowe fluktuacje HbA1c ulegają już stabilizacji.

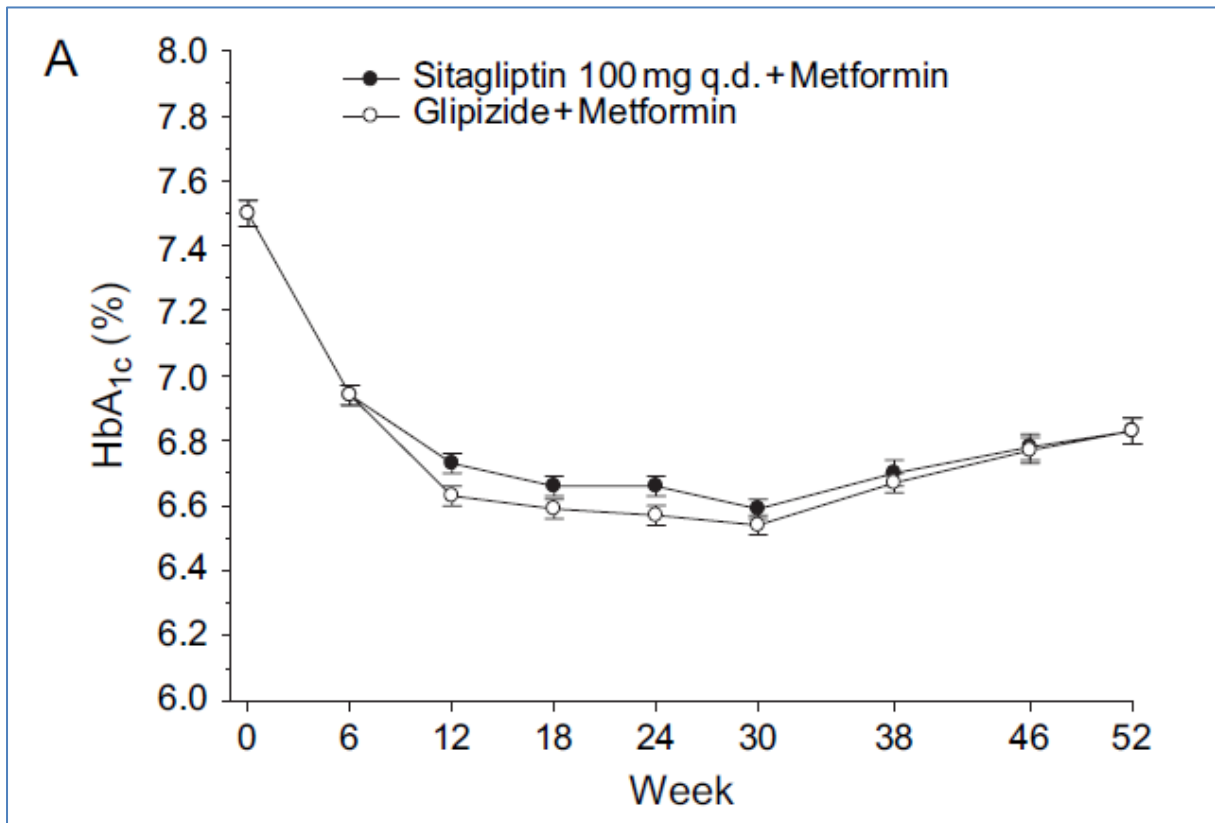
Wykres 62. Zmiana zawartości HbA1c w czasie – badanie Nauck 2011.



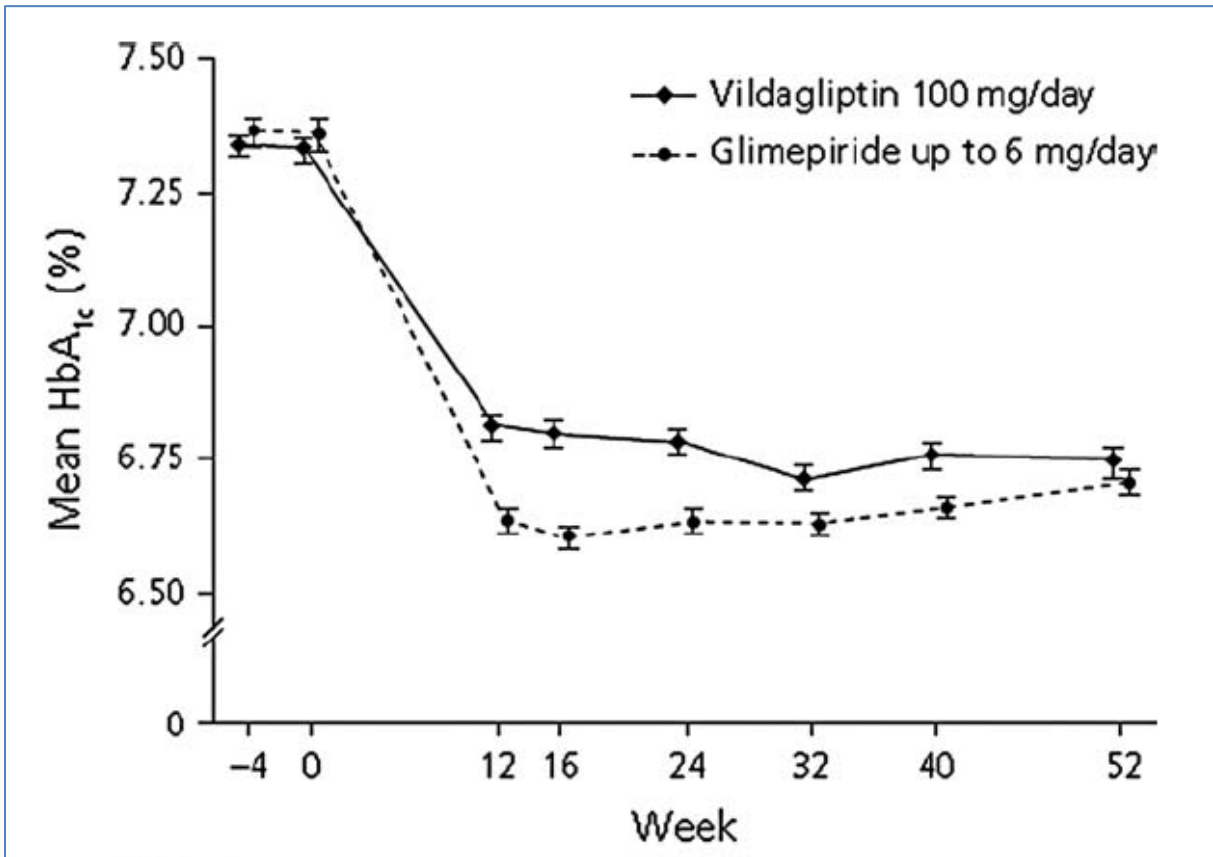
Wykres 63. Zmiana zawartości HbA_{1c} w czasie – badanie Göke 2009.



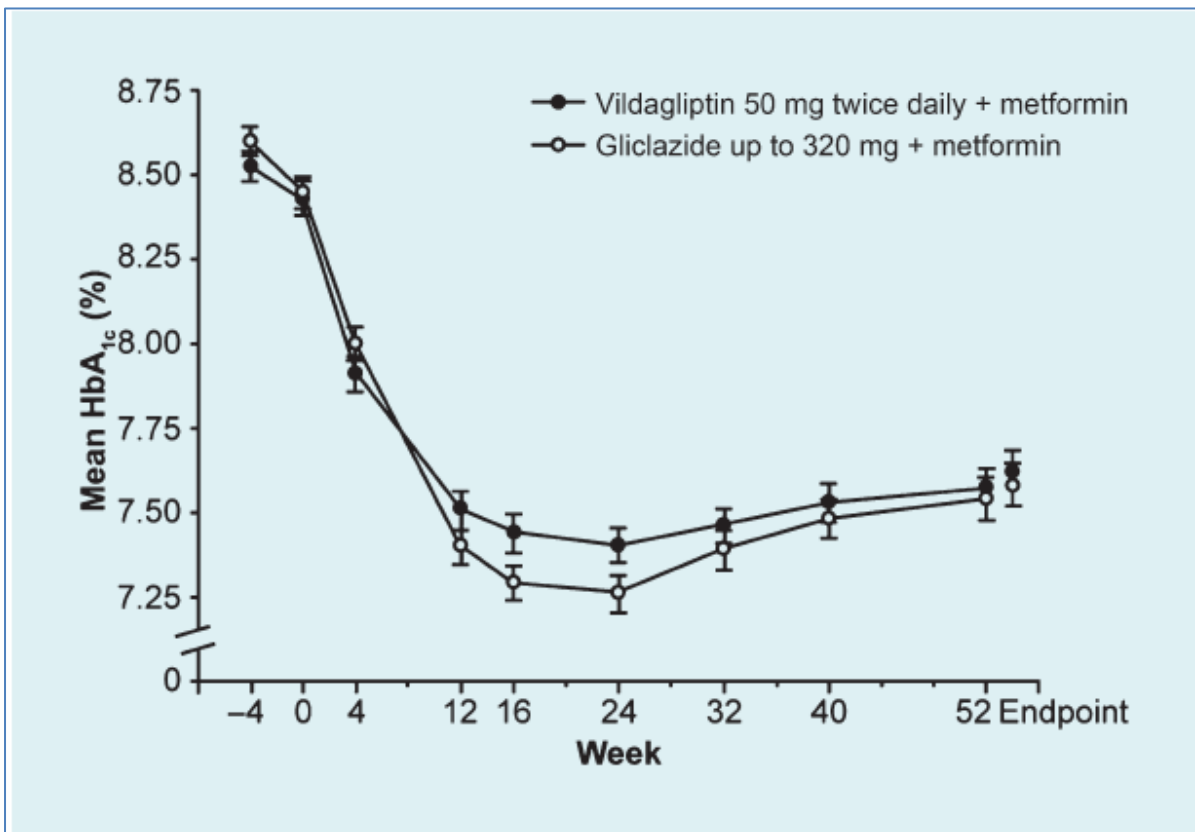
Wykres 64. Zmiana zawartości HbA_{1c} w czasie – badanie Nauck 2007.



Wykres 65. Zmiana zawartości HbA_{1c} w czasie – badanie Ferrannini 2009.



Wykres 66. Zmiana zawartości HbA_{1c} w czasie – badanie Filozof 2010.



3.7 Wyniki analizy wrażliwości dla przeprowadzonego porównania pośredniego

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizy skuteczności dapagliflozyny wykonanej w ramach porównania pośredniego. W analizie wrażliwości wykorzystano dane jedynie z tych badań, które tworzyły sieć zależności (pominięto więc łączenie leków w grupy). Większość wyników potwierdziła wnioskowanie z głównej analizy – jedynie w przypadku zmian masy ciała dla porównania DAPA vs DPP-4, w modelu random odnotowano nieistotny statystycznie wynik (przeciwnie do analizy głównej).

Tabela 207. Wyniki analizy wrażliwości wykonanej w ramach porównania pośredniego (badania tworzące sieć).

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik porównania pośredniego – różnica zmian średnia/mediana (95% CrI)	
		Model Fixed	Model Random
Zmiany zawartości HbA1c	DAPA vs SU	0,00/0,00 (-0,11; 0,11)	0,00/0,00 (-1,61; 1,62)
	DAPA vs DPP-4	0,03/0,03 (-0,10; 0,17)	0,03/0,03 (-1,97; 2,01)
Zmiany zawartości HbA1c (populacja mITT badań Göke 2010, Nauck 2007)	DAPA vs SU	0,00/0,00 (-0,11; 0,11)	0,00/0,00 (-1,57; 1,60)
	DAPA vs DPP-4	-0,07/-0,07 (-0,20; 0,07)	-0,07/-0,07 (-2,02; 1,88)
Zmiany masy ciała	DAPA vs SU	-4,66/-4,66 (-5,16; -4,16)	-4,66/-4,66 (-6,70; -2,60)
	DAPA vs DPP-4	-2,34/-2,34 (-2,99; -1,69)	-2,29/-2,31 (-4,78; 0,28)
Hipoglikemia	DAPA vs SU	0,05/0,05 (0,03; 0,09)	0,20/0,05 (0,00; 0,99)
	DAPA vs DPP-4	0,67/0,63 (0,32; 1,20)	6,80/0,64 (0,01; 24,87)
Ciężka hipoglikemia	DAPA vs SU	0,20/0,07 (0,00; 1,18)	1,10/0,06 (0,00; 4,03)
	DAPA vs DPP-4	6,37/0,90 (0,00; 35,32)	206,50/0,95 (0,00; 201,30)

3.8 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

3.8.1 Badania z dapagliflozyną

- Bailey 2010** Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9733):2223-2233.
- Bailey 2011**
(doniesienie konferencyjne) Bailey CJ, Gross JL, Yadav M, Iqbal N, Mansfield TA, et al. Dapagliflozin Added-On to Pioglitazone Reduces HbA1c and Mitigates Weight Gain with Low Incidence of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes [abstract 988-P]. American Diabetes Association 71st Annual Scientific Session, 24-28 June 2011, San Diego, CA.
- Bailey 2012**
(doniesienie konferencyjne) Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List TF. Long-term efficacy of dapagliflozin as add-on to metformin (met) in t2dm inadequately controlled with met alone. World Congress on Controversies to Consensus, Obesity and Hypertension 2012. Dostępne pod adresem: http://www.codhy.com/2012/abstract_list.aspx. Data ostatniego dostępu: 18.01.2013
- Bolinder 2012** Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3):1020-1031.
- Bolinder 2012a**
(doniesienie konferencyjne) Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding JPH, Langkilde AM, et al. Dapagliflozin produces long-term reductions in body weight, waist circumference and total fat mass in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin [abstract 751]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany.
- Del Prato 2011**
(doniesienie konferencyjne) Del Prato S, Nauck MA, Rohwedder K, Theuerkauf A, Langkilde AM, et al. Long-term efficacy and safety of add-on dapagliflozin vs add-on glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: 2-year results [abstract 852]. European Association for Study of Diabetes 47th Annual Meeting, 12-16 September 2011, Lisbon, Portugal.
- Ingelgård 2012**
(doniesienie konferencyjne) Ingelgård A, Grandy S, Langkilde A, Sugg JE, et al. Health-related quality of life (EQ-5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin for 24 weeks [abstract 777]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany.
- Langkilde 2012**
(doniesienie konferencyjne) Langkilde A, Rohwedder K, Iqbal N, Ying L, et al. Measures of beta cell function and insulin sensitivity over time in patients with type 2 diabetes receiving dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy to metformin [abstract 750]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany.
- Ljunggren 2012** Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 9999(9999).
- Ljunggren 2012a**
(doniesienie konferencyjne) Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding JPH, et al. Dapagliflozin has no long-term effect on markers of bone turnover or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on metformin [abstract 748]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany.
- Nauck 2011** Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-

blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9):2015-2022.

Nauck 2011a
(doniesienie konferen-
cyjne)

Nauck M, Del Prato S, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Add-On Dapagliflozin vs Add-On Glipizide in Patients with T2DM Inadequately Controlled with Metformin: 2-Year Results [abstract 40-LB]. American Diabetes Association 71st Annual Scientific Session, 24-28 June 2011, San Diego, CA.

Wygant 2012
(doniesienie konferen-
cyjne)

Wygant GD, Chalamandaris AG, Iloeje UH, Salasali A, Grandy S, Sugg JE, Rohwedder K, Parikh SJ. Dapagliflozin is more effective than glipizide in achieving the composite outcome of glycaemic control, weight reduction and lack of hypoglycaemia [abstract 755]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany.

3.8.2 Badania dla komparatorów uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Ahren 2010

Ahren B, Foley JE, Ferrannini E, Matthews DR, Zinman B, Dejager S, Fonseca VA. Changes in prandial glucagon levels after a 2-year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care* 2010; 33(4):730-732.

Ferrannini 2009

Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(2):157-166.

Filozof 2010

Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010; 27(3):318-326.

Göke 2010

Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: A 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010; 64(12):1619-1631.

Krobot 2012

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.

Matthews 2010

Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(9):780-789.

Nauck 2007

Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study G. 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; 9(2):194-205.

Seck 2010

Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM. 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; 64(5):562-576.

Seck 2011

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; 93(1):e15-17.

3.9 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

<p>Aaboe K, Knop FK, Vilsboll 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. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2010; 12(4):323-333.</p>	<p>Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (12 tyg.)</p>
<p>Abbasi F, Kamath V, Rizvi AA, Carantoni M, Chen YD, Reaven GM. Results of a placebo-controlled study of the metabolic effects of the addition of metformin to sulfonylurea-treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue. <i>Diabetes Care</i> 1997; 20(12):1863-1869.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chorzy po niepowodzeniu terapii glipezidem</p>
<p>Abraira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Pacold I, Lee HS. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. <i>Arch Intern Med</i> 1997; 157(2):181-188.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - ramię intensywnej terapii po niepowodzeniu insuliny obejmujące różne strategie leczenia, w tym terapię glipezidem wraz z insuliną lecz bez możliwości odniesienia wyników dla chorych leczonych takim schematem wobec kontroli.</p>
<p>Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Henderson W, Lee HS. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. <i>Diabetes Care</i> 1995; 18(8):1113-1123.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - ramię intensywnej terapii po niepowodzeniu insuliny obejmujące różne strategie leczenia, w tym terapię glipezidem wraz z insuliną lecz bez możliwości odniesienia wyników dla chorych leczonych takim schematem wobec kontroli.</p>
<p>Abraira C, Duckworth W, McCarren M, Emanuele N, Arca D, Reda D, Henderson W. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. <i>J Diabetes Complications</i> 2003; 17(6):314-322.</p>	<p>Nieodpowiedni rodzaj badania - opis metodyki zastosowanej w badaniu VADT (oceniającego cukrzyków w ramach stowarzyszenia weteranów).</p>
<p>Abraira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: An interim report. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2009; 11(2):150-156.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - ramię intensywnej terapii po niepowodzeniu insuliny obejmujące różne strategie leczenia, w tym terapię glipezidem wraz z insuliną lecz bez możliwości odniesienia wyników dla chorych leczonych takim schematem wobec kontroli.</p>
<p>Abraira C, Emanuele N, Colwell J, Henderson W, Comstock J, Levin S, Nuttall F, Sawin C. Glycemic control and complications in type II diabetes. Design of a feasibility trial. VA CS Group (CSDM). <i>Diabetes Care</i> 1992; 15(11):1560-1571.</p>	<p>Nieodpowiedni rodzaj badania - opis metodyki zastosowanej w badaniu VADT (oceniającego cukrzyków w ramach stowarzyszenia weteranów).</p>
<p>Abraira C, Henderson WG, Colwell JA, Nuttall FQ, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Sawin CT, Silbert CK. Response to intensive therapy steps and to glipezide dose in combination with insulin in type 2 diabetes. VA feasibility study on glycemic control and complications (VA CSDM). <i>Diabetes Care</i> 1998; 21(4):574-579.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - ramię intensywnej terapii po niepowodzeniu insuliny obejmujące różne strategie leczenia, w tym terapię glipezidem wraz z insuliną lecz bez możliwości odniesienia wyników dla chorych leczonych takim schematem wobec kontroli.</p>
<p>Agrawal L, Emanuele NV, Abraira C, Henderson WG, Levin SR, Sawin CT, Silbert CK, Nuttall FQ, Comstock JP, Colwell JA. Ethnic differences in the glycemic response to exogenous insulin treatment in the veterans affairs cooperative study in type 2 diabetes mellitus (VA CSDM). <i>Diabetes Care</i> 1998; 21(4):510-515.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - ramię intensywnej terapii po niepowodzeniu insuliny obejmujące różne strategie leczenia, w tym terapię glipezidem wraz z insuliną lecz bez możliwości odniesienia wyników dla chorych leczonych takim schematem wobec kontroli.</p>
<p>Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2004; 27(12):2874-2880.</p>	<p>Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (12 tyg. w ramach badania kontrolowanego)</p>
<p>Ahren B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A. Improved meal-related (beta)-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. <i>Diabetes Care</i> 2005; 28(8):1936-1940.</p>	<p>Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (12 tyg. w ramach badania kontrolowanego)</p>
<p>Al Sifri S, Basiouny A, Ehtay A, Al Omari M, Harman-Boehm I, Kaddaha G, Al Tayeb K, Mahfouz AS, Al Elq A, Radican L, Ozesen C, Katzeff HL, Musser BJ, Suryawanshi S, Girman CJ,</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chorzy po niepowodzeniu terapii sulfonilomocznika-</p>

Davies MJ, Engel SS. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: A randomised trial. *Int J Clin Pract* 2011; 65(11):1132-1140.

Alba M, Sheng D, Guan Y, Williams-Herman D, Larson P, Sachs JR, Thornberry N, Herman G, Kaufman KD, Goldstein BJ. Sitagliptin 100 mg daily effect on DPP-4 inhibition and compound-specific glycemic improvement. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(10):2507-2514.

Aravind SR, Ismail SB, Balamurugan R, Gupta JB, Wadhwa T, Loh SM, Suryawanshi S, Davies MJ, Girman CJ, Katzeff HL, Radican L, Engel SS, Wolthers T. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study. *Curr Med Res Opin* 2012.

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, Obesity and Metabolism* 2010; 13(2):160-168.

Azad N, Emanuele NV, Abaira C, Henderson WG, Colwell J, Levin SR, Nuttall FQ, Comstock JP, Sawin CT, Silbert C, Rubino FA. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Complications* 1999; 13(5-6):307-313.

Azuma K, Radikova Z, Mancino J, Toledo FG, Thomas E, Kangani C, Dalla Man C, Cobelli C, Holst JJ, Deacon CF, He Y, Ligueros-Saylan M, Serra D, Foley JE, Kelley DE. Measurements of islet function and glucose metabolism with the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(2):459-464.

Balas B, Baig MR, Watson C, Dunning BE, Ligueros-Saylan M, Wang Y, He YL, Darland C, Holst JJ, Deacon CF, Cusi K, Mari A, Foley JE, DeFronzo RA. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4):1249-1255.

Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(4):513-523.

Bermudez-Pirela VJ, Cano C, Medina MT, Souki A, Lemus MA, Leal EM, Seyfi HA, Cano R, Ciscek A, Bermudez-Arias F, Contreras F, Israili ZH, Hernandez-Hernandez R, Valasco M. Metformin plus low-dose glimeperide significantly improves Homeostasis Model Assessment for insulin resistance (HOMA(IR)) and beta-cell function (HOMA(beta-cell)) without hyperinsulinemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Ther* 2007; 14(2):194-202.

Birkeland KI, Furuseth K, Melander A, Mowinckel P, Vaaler S. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide. Glycemic control and insulin secretion during 15 months. *Diabetes Care* 1994; 17(1):45-49.

Boschmann M, Engeli S, Dobberstein K, Budziarek P, Strauss A, Boehnke J, Sweep FC, Luft FC, He Y, Foley JE, Jordan J. Dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3):846-852.

Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30(4):890-895.

Brazg R, Xu L, Dalla Man C, Cobelli C, Thomas K, Stein P. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and (beta)-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9(2):186-193.

Burant CF, Viswanathan P, Marcinak J, Cao C, Vakilynejad M, Xie B, Leifke E. TAK-875 versus placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9824):1403-1411.

Cefalu WT, Bell-Farrow A, Wang ZQ, McBride D, Dagleish D, Terry JG. Effect of glipizide GITS on insulin sensitivity, glycemic indices, and abdominal fat composition in NIDDM. *Drug Development Research* 1998; 44(1):1-7.

Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl

mi lub metforminą (bez możliwości wyróżnienia podgrup otrzymujących określony lek), poszczały podczas Ramadanu

Nieodpowiednia interwencja - sitagliptyna podawana w monoterapii

Nieodpowiednia populacja - chorzy po niepowodzeniu terapii sulfonylomocznikami lub metforminą (bez możliwości wyróżnienia podgrup otrzymujących określony lek), poszczały podczas Ramadanu

Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (30 tyg.)

Nieodpowiednia interwencja - ramię intensywnej terapii po niepowodzeniu insuliny obejmujące różne strategie leczenia, w tym terapię glipizydem wraz z insuliną lecz bez możliwości odniesienia wyników dla chorych leczonych takim schematem wobec kontroli.

Nieodpowiednia populacja - uwzględniono zarówno chorych nie otrzymujących wcześniejszego leczenia, jak również chorych otrzymujących metforminę

Nieodpowiednia populacja - uwzględniono zarówno chorych nie otrzymujących wcześniejszego leczenia, jak również chorych otrzymujących metforminę lub sulfonylomoczniki

Nieodpowiednia interwencja - saksagliptyna w skojarzeniu z insuliną

Nieodpowiednia populacja - chorzy otrzymujący różne rodzaje sulfonylomoczników oraz chorzy nie otrzymujący wcześniejszego leczenia

Nieodpowiednia populacja - chorzy nie otrzymujący wcześniejszego leczenia farmakologicznego

Nieodpowiednia interwencja - wildagliptyna podawana w monoterapii, chorzy przezywali wcześniejsze leczenie (3 tygodnie wymywania)

Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (24 tyg.)

Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji, ocena głównie 24h profilu glukozy po okresie 4 tygodni leczenia

Nieodpowiednia populacja - chorzy otrzymujący wcześniej różne rodzaje terapii, 70% otrzymywało metforminę

Nieodpowiednia interwencja - glipizyd podawany w monoterapii

Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki

<p>peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. <i>Diabetes Care</i> 2006; 29(12):2638-2643.</p>	<p>okres obserwacji (24 tyg.)</p>
<p>Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. <i>Diabet Med</i> 2001; 18(10):828-834.</p>	<p>Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (20 tyg.)</p>
<p>Chien MN, Lee CC, Chen WC, Liu SC, Leung CH, Wang CH. Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycaemic control in Taiwan. <i>International Journal of Gerontology</i> 2011; 5(2):103-106.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chorzy otrzymujący różne terapie, w tym sulfonilomoczniki, metforminę, inhibitory alfa-glukozydazy</p>
<p>Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. <i>Diabetes Care</i> 1995; 18(3):307-314.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chorzy otrzymujący wcześniej różne rodzaje terapii (sulfonilomoczniki oraz metformina)</p>
<p>Colwell JA. The feasibility of intensive insulin management in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Implications of the Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in NIDDM. <i>Ann Intern Med</i> 1996; 124(1 Pt 2):131-135.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - ramię intensywnej terapii po niepowodzeniu insuliny obejmujące różne strategie leczenia, w tym terapię glipizydem wraz z insuliną lecz bez możliwości odniesienia wyników dla chorych leczonych takim schematem wobec kontroli.</p>
<p>Dalla Man C, Bock G, Giesler PD, Serra DB, Ligueros Saylan M, Foley JE, Camilleri M, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA, Vella A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition by vildagliptin and the effect on insulin secretion and action in response to meal ingestion in type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2009; 32(1):14-18.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - wildagliptyna podawana w monoterapii, chorzy przezywali wcześniejsze leczenie</p>
<p>Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: A blinded, randomized trial. <i>American Journal of Medicine</i> 2005; 118(4):422-425.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - pacjenci randomizowani do grupy wykonujących samodzielnie pomiar glukozy, lub do grupy gdzie pomiar wykonywała przeszkolona pielęgniarka</p>
<p>DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Gross JL, Duan RY, Ravichandran S, Chen RS. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. <i>Diabetes Care</i> 2009; 32(9):1649-1655.</p>	<p>Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (24 tyg.)</p>
<p>Derosa G, Carbone A, Franzetti I, Querci F, Fogari E, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, Cicero AF, Maffioli P. Effects of a combination of sitagliptin plus metformin vs metformin monotherapy on glycaemic control, beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetic patients. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2012.</p>	<p>Nieprawidłowa populacja - badanie uwzględniło populację chorych nie otrzymujących wcześniejszego leczenia. Pomimo zastosowania w nim okresu wprowadzającego, gdzie chorzy otrzymywali metforminę aż do dawki 2500, autorzy nie sprecyzowali czy do dalszej fazy badania (z randomizacją) wchodziłi chorzy po niepowodzeniu takiej terapii. Autorzy zaznaczyli, że w okresie wstępnym zwiększano dawkę metforminy, jednak nie osiągnięto stabilnego poziomu przed fazą z randomizacją, w związku z czym w fazie z randomizacją chorzy otrzymywali skuteczną terapię metforminą, o czym świadczy istotne zmniejszenie zawartości HbA1c w grupie kontrolnej badania podczas okresu leczenia.</p>
<p>Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Gravina A, Mereu R, Palumbo I, D'Angelo A, Cicero AF. Direct comparison among oral hypoglycemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp: the 60's study. <i>Metabolism</i> 2009; 58(8):1059-1066.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chorzy nie otrzymujący wcześniejszego leczenia</p>
<p>Dhindsa P, Davis KR, Donnelly R. Comparison of the micro- and macro-vascular effects of glimepiride and gliclazide in metformin-treated patients with Type 2 diabetes: a double-blind, crossover study. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2003; 55(6):616-619.</p>	<p>Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (4 tygodnie w układzie cross-over)</p>
<p>Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. <i>New England Journal of Medicine</i> 2009; 360(2):129-139.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - ramię intensywnej terapii po niepowodzeniu insuliny obejmujące różne strategie leczenia, w tym terapię glipizydem wraz z insuliną lecz bez możliwości odniesienia wyników dla chorych leczonych takim schematem wobec kontroli.</p>

Emanuele N, Azad N, Abaira C, Henderson W, Colwell J, Levin S, Nuttall F, Comstock J, Sawin C, Silbert C, Marcovina S, Lee HS. Effect of intensive glycaemic control on fibrinogen, lipids, and lipoproteins: Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 1998; 158(22):2485-2490.

Emanuele N, Klein R, Abaira C, Colwell J, Comstock J, Henderson WG, Levin S, Nuttall F, Sawin C, Silbert C, Lee HS, Johnson-Nagel N. Evaluations of retinopathy in the VA Cooperative Study on Glycaemic Control and Complications in Type II Diabetes (VA CSDM). A feasibility study. *Diabetes Care* 1996; 19(12):1375-1381.

Feinglos M, Dailey G, Cefalu W, Osei K, Tayek J, Canovatchel W, Chaiken R, Kourides I. Effect on glycaemic control of the addition of 2.5 mg glipizide GITS to metformin in patients with T2DM. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68(2):167-175.

Feinglos MN, Thacker CR, Lobaugh B, DeAtkine DD, McNeill DB, English JS, Bursley DL. Combination insulin and sulfonylurea therapy in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39(3):193-199.

Filozof C, Schwartz S, Foley JE. Effect of vildagliptin as add-on therapy to a low-dose metformin. *World J Diabetes* 2010; 1(1):19-26.

Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2008; 40(6):427-430.

Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(6):1148-1155.

Fonseca V, Zhu T, Karyekar C, Hirshberg B. Adding saxagliptin to extended-release metformin vs. uptitrating metformin dosage. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(4):365-371.

Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Graefe-Mody U, Friedrich C, Herbach K, Woerle HJ, Dugi KA. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27(12):1409-1419.

Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjornsdottir S, Camisasca RP, Couturier A, Baron MA. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(11):1047-1056.

Goldberg RB, Holvey SM, Schneider J. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. *Diabetes Care* 1996; 19(8):849-856.

Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm Metab Res* 2009; 41(5):368-373.

Guerci B, Monnier L, Serusclat P, Petit C, Valensi P, Huet D, Raccach D, Colette C, Quere S, Dejager S. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Results from the randomized Optima study. *Diabetes Metab* 2012.

He YL, Horowitz A, Watson CE, Foley JE, Sallas W, Ligueros-Saylan M. Vildagliptin does not affect C-peptide clearance in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(1):127-131.

He YL, Sabo R, Picard F, Wang Y, Herron J, Ligueros-Saylan M, Dole WP. Study of the pharmacokinetic interaction of vildagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(5):1265-1272.

He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF, Holst JJ, Schwartz S, Nielsen JC, Ligueros-Saylan M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(7):577-588.

He YL, Valencia J, Zhang Y, Schwartz SL, Ligueros-Saylan M, Foley J, Dole WP. Hormonal and metabolic effects of morning or evening dosing of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(1):34-42.

Heinzl S. Diabetes mellitus: Dapagliflozin lowers blood glucose and reduces body weight. *Deutsches Arzteblatt* 2010; 107(30):A1461.

Nieodpowiednia interwencja - ramię intensywnej terapii po niepowodzeniu insuliny obejmujące różne strategie leczenia, w tym terapię glipizydem wraz z insuliną lecz bez możliwości odniesienia wyników dla chorych leczonych takim schematem wobec kontroli.

Nieodpowiednia interwencja - ramię intensywnej terapii po niepowodzeniu insuliny obejmujące różne strategie leczenia, w tym terapię glipizydem wraz z insuliną lecz bez możliwości odniesienia wyników dla chorych leczonych takim schematem wobec kontroli.

Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (16 tyg.)

Nieodpowiednia interwencja - glipizyd w skojarzeniu z insuliną

Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (24 tyg.)

Nieodpowiednia interwencja - wildagliptyna w skojarzeniu z insuliną

Nieodpowiednia interwencja - wildagliptyna w skojarzeniu z insuliną

Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (18 tyg.)

Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (12 tyg.)

Nieodpowiednia populacja - chorzy po niepowodzeniu kilku rodzajów sulfonylomoczników

Nieodpowiednia populacja - pacjenci skutecznie leczeni sulfonylomocznikami

Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (24 tyg.)

Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (8 tyg.)

Nieodpowiednia populacja - chorzy nie otrzymujący wcześniejszej terapii

Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (5 dni w układzie cross-over)

Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (3 tygodnie)

Nieodpowiednia interwencja - wildagliptyna podawana w monoterapii

Nieodpowiedni rodzaj badania - notka na temat badania RCT w języku niemieckim

<p>Herman GA, Bergman A, Yi B, Kipnes M. Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> 2006; 22(10):1939-1947.</p>	<p>Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (21 dni - 3 x 7 dni)</p>
<p>Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2007; 9(5):733-745.</p>	<p>Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (24 tyg.)</p>
<p>Hong ES, Khang AR, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park KS, Jang HC, Shin H, Walford GA, Lim S. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2012.</p>	<p>Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (24 tyg.)</p>
<p>Hu M, Zhou Z, Zeng F, Sun Z. Effects of Frequency of Follow-Up on Quality of Life of Type 2 Diabetes Patients on Oral Hypoglycemics. <i>Diabetes Technol Ther</i> 2012.</p>	<p>Nieodpowiedni rodzaj badania - brak randomizacji do grup leczenia</p>
<p>Iwamoto Y, Taniguchi T, Nonaka K, Okamoto T, Okuyama K, Arjona Ferreira JC, Amatruda J. Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Endocr J</i> 2010; 57(5):383-394.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - sitagliptyna podawana w monoterapii</p>
<p>Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, Hermansen K, During M, Zdravkovic M, Strauss BJ, Garber AJ. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2009; 11(12):1163-1172.</p>	<p>Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (26 tyg.)</p>
<p>Jeon HJ, Oh TK. Comparison of vildagliptin-metformin and glimepiride-metformin treatments in type 2 diabetic patients. <i>Diabetes Metab J</i> 2011; 35(5):529-535.</p>	<p>Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (32 tyg.)</p>
<p>Johannessen A, Fagerberg SE. Glipizide, a new oral antidiabetic agent (report of a controlled clinical study in Sweden). <i>Diabetologia</i> 1973:339-347.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chorzy nowo zdiagnozowani oraz wcześniej leczeni nieskutecznie</p>
<p>Kabadi UM, Kabadi M. Comparative efficacy of glimepiride and/or metformin with insulin in type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2006; 265-270</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - insulina dodana do metforminy, glimepirydu lub skojarzenia obu leków</p>
<p>Kasichayanula S, Chang M, Hasegawa M, Liu X, Yamahira N, LaCreta FP, Imai Y, Boulton DW. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2011; 13(4):357-365.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - dapagliflozyna podawana w monoterapii</p>
<p>Kikuchi M, Abe N, Kato M, Terao S, Mimori N, Tachibana H. Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2009; 83(2):233-240.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chorzy nieotrzymujący wcześniej leczenia farmakologicznego</p>
<p>Kikuchi M, Haneda M, Koya D, Tobe K, Onishi Y, Couturier A, Mimori N, Inaba Y, Goodman M. Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with Type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2010; 89(3):216-223.</p>	<p>Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (12 tyg.)</p>
<p>Kleppig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, Kiowski W, Amann FW, Gruber D, Harris S, Burger W. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. <i>Eur Heart J</i> 1999; 20(6):439-446.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - glimepiryd podawany w monoterapii</p>
<p>Komorowski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2009; 85(5):513-519.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - część chorych nie otrzymywała wcześniejszego leczenia farmakologicznego</p>
<p>List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2009; 32(4):650-657.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chorzy nieotrzymujący wcześniej leczenia farmakologicznego</p>
<p>Makdissi A, Ghanim H, Vora M, Green K, Abuaysheh S, Chaudhuri A, Dhindsa S, Dandona P. Sitagliptin Exerts an Antinflammatory Action. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2012.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chorzy otrzymujący wcześniej różne rodzaje terapii (metformina i glipizyd lub glimepiryd)</p>
<p>Man CD, Bock G, Giesler PD, Serra DB, Saylan ML, Foley JE, Camilleri M, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA, Vella A. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition by Vildagliptin and the effect on insulin secretion and action in response to meal ingestion in type 2 Diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2009; 32(1):14-18.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - część chorych nie otrzymywała wcześniejszego leczenia farmakologicznego</p>
<p>Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. <i>J Diabetes Complications</i> 2010; 24(2):79-83.</p>	<p>Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (12 tyg.)</p>
<p>Mari A, Sallas WM, He YL, Watson C, Ligueros-Saylan M, Dunning BE, Deacon CF, Holst JJ, Foley JE. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chorzy nieotrzymujący wcześniej leczenia farmakolo-</p>

cell function in patients with type 2 diabetes. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2005; 90(8):4888-4894.	gicznego
Mari A, Scherbaum WA, Nilsson PM, Lalanne G, Schweizer A, Dunning BE, Jauffret S, Foley JE. Characterization of the influence of vildagliptin on model-assessed (beta)-cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 2008; 93(1):103-109.	Nieodpowiednia populacja - chorzy nieotrzymujący wcześniej leczenia farmakologicznego
McBain AM, Brown IR, Menzies DG, Campbell IW. Effects of improved glycaemic control on calcium and magnesium homeostasis in type II diabetes. <i>J Clin Pathol</i> 1988; 41(9):933-935.	Nieodpowiednia populacja - chorzy nieotrzymujący wcześniej leczenia farmakologicznego
Mooradian AD, Albert SG, Bernbaum M, Plummer S. The effect of glipizide gastrointestinal therapeutic system on islet cell hormonal responses to a test meal in NIDDM. <i>Diabetes Care</i> 1996; 19(8):883-884.	Nieodpowiednia interwencja - glipizyd podawany w monoterapii
Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, During M, Matthews DR. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2009; 32(1):84-90.	Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (26 tyg.)
Nauck M, Marre M. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug monotherapy: efficacy and weight benefits. <i>Postgrad Med</i> 2009; 121(3):5-15.	Nieprawidłowa interwencja - analiza post-hoc z dwóch badań oceniających efektywność liraglutidu w porównaniu z rosiglitazolem oraz glimepirydem
Nicolle LE, Capuano G, Ways K, Usiskin K. Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study. <i>Curr Med Res Opin</i> 2012; 28(7):1167-1171.	Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (12 tyg.)
Nonaka K, Tsubouchi H, Okuyama K, Fukao Y, Johnson-Levonas AO, Amatruda JM. Effects of once-daily sitagliptin on 24-h glucose control following 4 weeks of treatment in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Horm Metab Res</i> 2009; 41(3):232-237.	Nieodpowiednia interwencja - sitagliptyna podawana w monoterapii
Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. <i>Curr Med Res Opin</i> 2012; 28(7):1173-1178.	Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (12 tyg.)
Olansky L, Reasner C, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, Mehta A, Kaufman KD, Goldstein BJ. A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2011; 13(9):841-849.	Nieodpowiednia populacja - chorzy nieotrzymujący wcześniej leczenia farmakologicznego
Pan C, Xing X, Han P, Zheng S, Ma J, Liu J, Lv X, Lu J, Bader G, on behalf of all i. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2012; 14(8):737-744.	Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (24 tyg.)
Pareek A, Chandurkar N, Zawar S, Agrawal N. Evaluation of efficacy and tolerability of gliclazide and metformin combination: A multicentric study in patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on monotherapy with sulfonylurea or metformin. <i>Am J Ther</i> 2010; 17(6):559-565.	Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie bez randomizacji
Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. <i>Lancet</i> 2003; 362(9392):1275-1281.	Nieodpowiednia populacja - część chorych nie otrzymywała wcześniejszego leczenia farmakologicznego
Pitale S, Kernan-Schroeder D, Emanuele N, Sawin C, Sacks J, Abraira C. Health-related quality of life in the VA Feasibility Study on glycemic control and complications in Type 2 diabetes mellitus. <i>J Diabetes Complications</i> 2005; 19(4):207-211.	Nieodpowiednia interwencja - ramię intensywnej terapii po niepowodzeniu insuliny obejmujące różne strategie leczenia, w tym terapię glipizydem wraz z insuliną lecz bez możliwości odniesienia wyników dla chorych leczonych takim schematem wobec kontroli.
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. <i>Curr Med Res Opin</i> 2008; 24(2):537-550.	Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (30 tyg.)
Riddle MC, Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. <i>Diabetes Care</i> 1998; 21(7):1052-1057.	Nieprawidłowy komparator - jeden rodzaj insuliny vs drugi rodzaj insuliny w skojarzeniu z glimepirydem
Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. <i>Diabetes Care</i> 1996; 19(11):1194-1199.	Nieodpowiednia interwencja - glimepiryd podawany w monoterapii
Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of	Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki

<p>saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Metab Res Rev</i> 2010; 26(7):540-549.</p>	<p>okres obserwacji (18 tyg.)</p>
<p>Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Price DL, Chen R, Udell J, Raz I. The design and rationale of the saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction (SAVOR-TIMI) 53 study. <i>Am Heart J</i> 2011; 162(5):818-825 e816.</p>	<p>Nieodpowiedni rodzaj badania - opis metody badania</p>
<p>Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2008; 10(10):959-969.</p>	<p>Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (18 tyg.)</p>
<p>Shimpi RD, Patil PH, Kuchake VG, Ingle PV, Surana SJ, Dighore PN. Comparison of effect of metformin in combination with glimepiride and glibenclamide on glycaemic control in patient with type 2 Diabetes Mellitus. <i>International Journal of PharmTech Research</i> 2009; 1(1):50-61.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chorzy nie otrzymujący wcześniej leczenia farmakologicznego</p>
<p>Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamooh H, Fischette CT. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM. Results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. The Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. <i>Diabetes Care</i> 1997; 20(4):597-606.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - część chorych nie otrzymywała wcześniejszego leczenia farmakologicznego</p>
<p>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; 60:27-30.</p>	<p>Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (18 tyg.)</p>
<p>Stenof K, Raz I, Neutel J, Ravichandran S, Berglind N, Chen R. Saxagliptin and metformin XR combination therapy provides glycemic control over 24 hours in patients with T2DM inadequately controlled with metformin. <i>Curr Med Res Opin</i> 2010; 26(10):2355-2363.</p>	<p>Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (4 tyg.)</p>
<p>Stenman S, Melander A, Groop PH, Groop LC. What is the benefit of increasing the sulfonylurea dose? <i>Ann Intern Med</i> 1993; 118(3):169-172.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - część chorych nie otrzymywała wcześniejszego leczenia farmakologicznego</p>
<p>Strojek K, et al. 24-week phase 3 study found investigational drug dapagliflozin improved glycosylated hemoglobin (HbA1c) when added to glimepiride in adults with type 2 diabetes mellitus [abstract]. Presented at the 46th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Stockholm, Sweden, September 20-24, 2010.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chorzy z brakiem kontroli glikemii w trakcie monoterapii glimepirydem</p>
<p>Tajima N, Kadowaki T, Odawara M, Nishii M, Taniguchi T, Ferreira JCA. Addition of sitagliptin to ongoing glimepiride therapy in Japanese patients with type 2 diabetes over 52 weeks leads to improved glycemic control. <i>Diabetology International</i> 2011; 2(1):32-44.</p>	<p>Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji w ramach próby z randomizacją (12 tyg.)</p>
<p>Tamemoto H, Ikoma A, Saitoh T, Ishikawa SE, Kawakami M. Comparison of once-daily glargine plus sulfonylurea with twice-daily 70/30 aspart premix in insulin-naive Japanese patients with diabetes. <i>Diabetes Technology and Therapeutics</i> 2007; 9(3):246-253.</p>	<p>Nieprawidłowy komparator - jeden rodzaj insuliny vs drugi rodzaj insuliny w skojarzeniu z doustnymi lekami hipoglikemicznymi</p>
<p>Testa MA, Simonson DC. Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled, double-blind trial. <i>JAMA</i> 1998; 280(17):1490-1496.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - część chorych nie otrzymywała wcześniejszego leczenia farmakologicznego</p>
<p>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, Obesity and Metabolism</i> 2011; 13(4):366-373.</p>	<p>Nieodpowiedni punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (po 6 tygodni w ramach próby cross-over)</p>
<p>Vardarli I, Nauck MA, Kothe LD, Deacon CF, Holst JJ, Schweizer A, Foley JE. Inhibition of DPP-4 with vildagliptin improved insulin secretion in response to oral as well as "isoglycemic" intravenous glucose without numerically changing the incretin effect in patients with type 2 diabetes. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2011; 96(4):945-954.</p>	<p>Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (13 dni w układzie cross-over)</p>
<p>Vella A, Bock G, Giesler PD, Burton DB, Serra DB, Saylan ML, Deacon CF, Foley JE, Rizza RA, Camilleri M. The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastric volume, satiation and enteroendocrine secretion in type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled crossover study. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 2008; 69(5):737-744.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - wildagliptyna podawana w monoterapii</p>
<p>Vella A, Bock G, Giesler PD, Burton DB, Serra DB, Saylan ML, Dunning BE, Foley JE, Rizza RA, Camilleri M. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastrointestinal function, meal appearance, and glucose metabolism in type 2 diabetes. <i>Diabetes</i> 2007; 56(5):1475-1480.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - wildagliptyna podawana w monoterapii</p>
<p>Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, Musser B, Andryuk PJ, Ling Y, Kaufman KD, Amatruda JM, Engel SS, Katz L. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2010; 12(2):167-177.</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - sitagliptyna w skojarzeniu z insuliną</p>
<p>Wilding JP, Norwood P, T'Joan C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chorzy z</p>

patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009; 32(9):1656-1662.

Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S, Dapagliflozin 006 Study G. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(6):405-415.

Williams-Herman D, Xu L, Teng R, Golm GT, Johnson J, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(1):67-76.

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.

Yang W, Pan CY, Tou C, Zhao J, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(2):217-224.

Yegnanarayan R, Suryavanshi M, Singh M, Desai S. A comparative study of the glycemic control of various antidiabetic agents and the role of homocysteine in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008; 22(2):104-111.

Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(6):510-516.

brakiem kontroli glikemii w trakcie insulino-terapii

Nieodpowiednia populacja – chorzy z brakiem kontroli glikemii w trakcie insulino-terapii

Nieodpowiednia populacja - chorzy nie-otrzymujący wcześniej leczenia farmakologicznego

Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (24 tyg.)

Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (24 tyg.)

Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie bez randomizacji

Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza dwóch badań mająca na celu porównanie skuteczności dapagliflozyny u chorych we wczesnym i późnym stadium cukrzycy typu 2

3.1 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania

<p>Bergental RM, Forti A, Chiasson JL, Woloschak M, Boldrin M, Balena R. Efficacy and safety of tasoglutide versus sitagliptin for type 2 diabetes mellitus (T-emerge 4 trial). <i>Diabetes Ther</i> 2012; 3(1):13.</p>	<p>Nieprawidłowy komparator - sitagliptyna w porównaniu do placebo lub tasoglutylidu (wszystkie leki skojarzone z metforminą)</p>
<p>Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF, Maffioli P. Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: a 12-month, placebo-controlled study. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2012; 13(18):2581-2591.</p>	<p>Nieprawidłowy komparator - wildagliptyna w porównaniu do placebo (wszystkie leki skojarzone z metforminą)</p>
<p>Derosa G, Ragonesi PD, Fogari E, Cicero AF, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, Maffioli P. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation. <i>Fundam Clin Pharmacol</i> 2012.</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja - sitagliptyna vs placebo, oba dodane do aktualnie stosowanej terapii przeciw cukrzycowej (wszyscy chorzy oprócz metofirmy przyjmowali inne leki)</p>
<p>Hermans MP, Delibasi T, Farmer I, Lohm L, Maheux P, Piatti P, Malvolti E, Jorgens S, Charbonnel B. Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study. <i>Curr Med Res Opin</i> 2012; 28(10):1635-1645.</p>	<p>Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (24 tyg.)</p>
<p>Makdissi A, Ghanim H, Vora M, Green K, Abuaysheh S, Chaudhuri A, Dhindsa S, Dandona P. Sitagliptin exerts an antinflammatory action. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 2012; 97(9):3333-3341.</p>	<p>Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (12 tyg.); chorzy przed badaniem otrzymywali metforminę i pochodną SU (glipizyd lub glimepiryd)</p>
<p>Nauck M, Frid A, Hermansen K, Thomsen AB, During M, Shah N, Tankova T, Mitha I, Matthews DR. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2012.</p>	<p>Nieprawidłowy komparator - glimepiryd w porównaniu do placebo (wszystkie leki skojarzone z metforminą)</p>
<p>Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, Capuano G, Canovatchel W. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. <i>Diabetes care</i> 2012; 35:1232-1238</p>	<p>Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (12 tyg.)</p>
<p>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>The Journal of the Association of Physicians of India</i> 2012; 60:27-30</p>	<p>Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (18 tyg.)</p>
<p>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. <i>Journal of Diabetes</i> 2012; 4(3):227-237.</p>	<p>Nieprawidłowy punkt końcowy - zbyt krótki okres obserwacji (24 tyg.)</p>

3.2 Przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych po analizie pełnych tekstów

Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Current Diabetes Reports</i> 2012; 12(3):230-238.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. <i>Endocr Pract</i> 2008; 14(6):782-790.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Bailey CJ, Day C. SGLT2 inhibitors: Glucuretic treatment for type 2 diabetes. <i>British Journal of Diabetes and Vascular Disease</i> 2010; 10(4):193-199.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. <i>Trends in Pharmacological Sciences</i> 2011; 32(2):63-71.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Chao EC. A paradigm shift in diabetes therapy--dapagliflozin and other SGLT2 inhibitors. <i>Discov Med</i> 2011; 11(58):255-263.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Chao EC. Dapagliflozin: an evidence-based review of its potential in the treatment of type-2 diabetes. <i>Core Evid</i> 2012; 7:21-28.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Langkilde AM, Sugg J, Johannson P, Ying L, List J, Parikh S. A meta-analysis of cardiovascular outcomes in clinical trials of dapagliflozin. <i>Circulation</i> 2011; 124(21).	doniesienie konferencyjne
Kipnes MS. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of Type 2 diabetes: A review of Phase II and III trials. <i>Clinical Investigation</i> 2011; 1(1):145-156.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Raval Amit D, Chovatiya K, Bhavsar Ankit B, Patel Megha H. Dapagliflozin for type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2011; DOI: 10.1002/14651858.CD009001	protokół przeglądu Cochrane, brak wyników

3.3 Przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych po analizie pełnych tekstów – aktualizacja wyszukiwania

Komala MG, Panchapakesan U, Pollock C, Mather A. Sodium glucose cotransporter 2 and the diabetic kidney. <i>Current Opinion in Nephrology and Hypertension</i> 2013; 22(1):113-119.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Singhal M, Rasania S, Gaur A, Vishnu VRM, Raju SVR, Upadhyay Y. Overview on sodium glucose transport inhibitors as a therapeutic tool against diabetes mellitus. <i>Global Journal of Pharmacology</i> 2012; 6(2):86-93.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
Whaley JM, Tirmenstein M, Reilly TP, Poucher SM, Saye J, Parikh S, List JF. Targeting the kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as a new option for treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> 2012; 5:135-148.	brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)

3.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.4.1 ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 to system diagnozy nozologicznej opracowywany przez WHO (*World Health Organization*) w 1994; w Polsce obowiązuje od 1996 roku.

Każda jednostka nozologiczna posiada oznaczenie alfanumeryczne o schemacie: LCC.X, gdzie C to cyfra, L to litera, X to jej podtyp. X przyjmuje wartości od 0 do 7, 8 oznacza „inne”, a cyfra 9 – „bliżej nie określone” (*WHO 2010*).

3.4.2 EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca badającego stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), zwykłą działalność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie (*Brooks 1996*).

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (*Brooks 1996*) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości **wyższych** oznacza subiektywną **poprawę** stanu zdrowia.



3.5 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Tabela 208. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1
9	[REDACTED]	1
10	[REDACTED]	1
11	[REDACTED]	1
12	[REDACTED]	1
13	[REDACTED]	1
14	[REDACTED]	1
15	[REDACTED]	1
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	1
19	[REDACTED]	1
20	[REDACTED]	1
21	[REDACTED]	1
22	[REDACTED]	1
23	[REDACTED]	1
24	[REDACTED]	1
25	[REDACTED]	1
26	[REDACTED]	1
27	[REDACTED]	1
28	[REDACTED]	1
29	[REDACTED]	1
30	[REDACTED]	1
31	[REDACTED]	1
32	[REDACTED]	1
33	[REDACTED]	1
34	[REDACTED]	1
35	[REDACTED]	1
36	[REDACTED]	1
37	[REDACTED]	1
38	[REDACTED]	1
39	[REDACTED]	1
40	[REDACTED]	1
41	[REDACTED]	1
42	[REDACTED]	1
43	[REDACTED]	1
44	[REDACTED]	1
45	[REDACTED]	1
46	[REDACTED]	1
47	[REDACTED]	1
48	[REDACTED]	1
49	[REDACTED]	1
50	[REDACTED]	1
51	[REDACTED]	1
52	[REDACTED]	1
53	[REDACTED]	1
54	[REDACTED]	1
55	[REDACTED]	1
56	[REDACTED]	1
57	[REDACTED]	1
58	[REDACTED]	1
59	[REDACTED]	1
60	[REDACTED]	1
61	[REDACTED]	1
62	[REDACTED]	1
63	[REDACTED]	1
64	[REDACTED]	1
65	[REDACTED]	1
66	[REDACTED]	1
67	[REDACTED]	1
68	[REDACTED]	1
69	[REDACTED]	1
70	[REDACTED]	1
71	[REDACTED]	1
72	[REDACTED]	1
73	[REDACTED]	1
74	[REDACTED]	1
75	[REDACTED]	1
76	[REDACTED]	1
77	[REDACTED]	1
78	[REDACTED]	1
79	[REDACTED]	1
80	[REDACTED]	1
81	[REDACTED]	1
82	[REDACTED]	1
83	[REDACTED]	1
84	[REDACTED]	1
85	[REDACTED]	1
86	[REDACTED]	1
87	[REDACTED]	1
88	[REDACTED]	1
89	[REDACTED]	1
90	[REDACTED]	1
91	[REDACTED]	1
92	[REDACTED]	1
93	[REDACTED]	1
94	[REDACTED]	1
95	[REDACTED]	1
96	[REDACTED]	1
97	[REDACTED]	1
98	[REDACTED]	1
99	[REDACTED]	1
100	[REDACTED]	1



Tabela 209. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]
21	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]
23	[REDACTED]	[REDACTED]
24	[REDACTED]	[REDACTED]
25	[REDACTED]	[REDACTED]
26	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]
29	[REDACTED]	[REDACTED]
30	[REDACTED]	[REDACTED]
31	[REDACTED]	[REDACTED]
32	[REDACTED]	[REDACTED]
33	[REDACTED]	[REDACTED]
34	[REDACTED]	[REDACTED]
35	[REDACTED]	[REDACTED]
36	[REDACTED]	[REDACTED]
37	[REDACTED]	[REDACTED]
38	[REDACTED]	[REDACTED]
39	[REDACTED]	[REDACTED]
40	[REDACTED]	[REDACTED]
41	[REDACTED]	[REDACTED]
42	[REDACTED]	[REDACTED]
43	[REDACTED]	[REDACTED]
44	[REDACTED]	[REDACTED]
45	[REDACTED]	[REDACTED]
46	[REDACTED]	[REDACTED]
47	[REDACTED]	[REDACTED]
48	[REDACTED]	[REDACTED]
49	[REDACTED]	[REDACTED]
50	[REDACTED]	[REDACTED]
51	[REDACTED]	[REDACTED]
52	[REDACTED]	[REDACTED]
53	[REDACTED]	[REDACTED]
54	[REDACTED]	[REDACTED]
55	[REDACTED]	[REDACTED]
56	[REDACTED]	[REDACTED]
57	[REDACTED]	[REDACTED]
58	[REDACTED]	[REDACTED]
59	[REDACTED]	[REDACTED]
60	[REDACTED]	[REDACTED]
61	[REDACTED]	[REDACTED]
62	[REDACTED]	[REDACTED]
63	[REDACTED]	[REDACTED]
64	[REDACTED]	[REDACTED]
65	[REDACTED]	[REDACTED]
66	[REDACTED]	[REDACTED]
67	[REDACTED]	[REDACTED]
68	[REDACTED]	[REDACTED]
69	[REDACTED]	[REDACTED]
70	[REDACTED]	[REDACTED]
71	[REDACTED]	[REDACTED]
72	[REDACTED]	[REDACTED]
73	[REDACTED]	[REDACTED]
74	[REDACTED]	[REDACTED]
75	[REDACTED]	[REDACTED]
76	[REDACTED]	[REDACTED]
77	[REDACTED]	[REDACTED]
78	[REDACTED]	[REDACTED]
79	[REDACTED]	[REDACTED]
80	[REDACTED]	[REDACTED]
81	[REDACTED]	[REDACTED]
82	[REDACTED]	[REDACTED]
83	[REDACTED]	[REDACTED]
84	[REDACTED]	[REDACTED]
85	[REDACTED]	[REDACTED]
86	[REDACTED]	[REDACTED]
87	[REDACTED]	[REDACTED]
88	[REDACTED]	[REDACTED]
89	[REDACTED]	[REDACTED]
90	[REDACTED]	[REDACTED]
91	[REDACTED]	[REDACTED]
92	[REDACTED]	[REDACTED]
93	[REDACTED]	[REDACTED]
94	[REDACTED]	[REDACTED]
95	[REDACTED]	[REDACTED]
96	[REDACTED]	[REDACTED]
97	[REDACTED]	[REDACTED]
98	[REDACTED]	[REDACTED]
99	[REDACTED]	[REDACTED]
100	[REDACTED]	[REDACTED]

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.



Tabela 210. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1
9	[REDACTED]	1
10	[REDACTED]	1
11	[REDACTED]	1
12	[REDACTED]	1
13	[REDACTED]	1
14	[REDACTED]	1
15	[REDACTED]	1
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	1
19	[REDACTED]	1
20	[REDACTED]	1
21	[REDACTED]	1
22	[REDACTED]	1
23	[REDACTED]	1
24	[REDACTED]	1
25	[REDACTED]	1
26	[REDACTED]	1
27	[REDACTED]	1
28	[REDACTED]	1
29	[REDACTED]	1
30	[REDACTED]	1
31	[REDACTED]	1
32	[REDACTED]	1
33	[REDACTED]	1
34	[REDACTED]	1
35	[REDACTED]	1
36	[REDACTED]	1
37	[REDACTED]	1
38	[REDACTED]	1
39	[REDACTED]	1
40	[REDACTED]	1
41	[REDACTED]	1
42	[REDACTED]	1
43	[REDACTED]	1
44	[REDACTED]	1
45	[REDACTED]	1
46	[REDACTED]	1
47	[REDACTED]	1
48	[REDACTED]	1
49	[REDACTED]	1
50	[REDACTED]	1
51	[REDACTED]	1
52	[REDACTED]	1
53	[REDACTED]	1
54	[REDACTED]	1
55	[REDACTED]	1
56	[REDACTED]	1
57	[REDACTED]	1
58	[REDACTED]	1
59	[REDACTED]	1
60	[REDACTED]	1
61	[REDACTED]	1
62	[REDACTED]	1
63	[REDACTED]	1
64	[REDACTED]	1
65	[REDACTED]	1
66	[REDACTED]	1
67	[REDACTED]	1
68	[REDACTED]	1
69	[REDACTED]	1
70	[REDACTED]	1
71	[REDACTED]	1
72	[REDACTED]	1
73	[REDACTED]	1
74	[REDACTED]	1
75	[REDACTED]	1
76	[REDACTED]	1
77	[REDACTED]	1
78	[REDACTED]	1
79	[REDACTED]	1
80	[REDACTED]	1
81	[REDACTED]	1
82	[REDACTED]	1
83	[REDACTED]	1
84	[REDACTED]	1
85	[REDACTED]	1
86	[REDACTED]	1
87	[REDACTED]	1
88	[REDACTED]	1
89	[REDACTED]	1
90	[REDACTED]	1
91	[REDACTED]	1
92	[REDACTED]	1
93	[REDACTED]	1
94	[REDACTED]	1
95	[REDACTED]	1
96	[REDACTED]	1
97	[REDACTED]	1
98	[REDACTED]	1
99	[REDACTED]	1
100	[REDACTED]	1

Tabela 211. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1



Tabela 212. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 213. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1

3.6 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

Tabela 214. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bailey 2010.

Bailey 2010 (Bailey 2010, doniesienie konferencyjne Bailey 2011 oraz Bailey 2012; NCT00528879)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	80 (Am Pn i Am Pd)
Okres obserwacji	24 tygodnie – faza z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, 102 tygodnie – faza dodatkowa
Oszacowanie wielkości próby	oszacowano, że potrzeba włączyć 544 chorych (po 136 w każdej z grup)
Analiza statystyczna	<p>ocena wyższości (<i>superiority</i>) dapagliflozyny dodanej do metforminy nad monoterapią metforminą (+ placebo); z uwagi na porównania wielokrotne, dla głównego punktu końcowego przyjęto poziom istotności statystycznej $p = 0,019$ wykorzystując poprawkę Dunnett'a, a dla dodatkowych punktów końcowych przyjęto poziom istotności $p < 0,05$;</p> <p>analiza hierarchiczna – drugorzędowe punkty końcowe oceniano kolejno (po wykazaniu istotności dla punktu stojącego wyżej w hierarchii), tylko w przypadku wykazania istotności statystycznej dla głównego punktu końcowego</p>
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena różnicy zmian wartości HbA1c w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, z uwzględnieniem dopasowania <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena różnicy zmian stężenia FPG w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych ocena zmian masy ciała (TBW, z ang. <i>total body weight</i>) w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych odsetek chorych uzyskujących terapeutyczną odpowiedź glikemiczną, definiowaną jako HbA1c < 7% w 24. tygodniu stężenie HbA1c w 24. tyg. u chorych z wyjściowym HbA1c $\geq 9\%$ odsetek chorych z $\geq 5\%$ redukcją TBW ocena zmian TBW w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych u chorych z wyjściowym BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ stężenie HbA1c w 24. tyg. u chorych z wyjściowym BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ stężenie FGP w 1. tyg. odsetek chorych uzyskujących HbA1c $\leq 6,5\%$ w 24. tyg.

Bailey 2010 (Bailey 2010, doniesienie konferencyjne Bailey 2011 oraz Bailey 2012; NCT00528879)

- ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

Okres wprowadzający (lead-in) – 2 tygodnie, pojedyncze zaślepienie

- wprowadzenie placebo, w celu oceny *compliance* chorych
- chorzy mieli wprowadzoną dietę i ćwiczenia zgodne z rekomendacjami ADA (z ang. *American Diabetes Association*) lub podobnymi miejscowymi wytycznymi

Faza podwójnie zaślepiona (24 tygodnie): randomizacja do grup: **dapagliflozyna vs placebo**

- **DAPA + MET:** dapagliflozyna raz dziennie w dawce 10 mg, przed porannym posiłkiem + metformina w stabilnej dawce (≥ 1500 mg/dziennie)
- **placebo + MET:** placebo dopasowane do dapagliflozyny (tabletki podobne pod względem koloru, wielkości, kształtu, faktury i smaku) + metformina w stabilnej dawce (≥ 1500 mg/dziennie)

Faza dodatkowa: 102 tygodnie

- chorzy, którzy ukończyli 24 tygodni leczenia mogli kontynuować terapię w ramach długookresowego badania

Leczenie dodatkowe: pioglitazon lub akarboza jako leki ratunkowe stosowane bez zaślepienia, gdy stężenie FGP wyniosło $> 15,0$ mmol/l w tygodniach 4-8, $> 13,3$ mmol/l w tygodniach 8-12, $> 11,1$ mmol/l w tygodniach 12-24

Populacja

Kryteria włączenia

- chorzy obu płci z cukrzycą typu 2
- stężenie HbA1c 7-10%
- stężenie peptydu C $\geq 0,34$ nmol/l
- BMI ≤ 45 kg/m²
- stosowanie stabilnej dawki metforminy (≥ 1500 mg/dziennie) przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem
- wiek 18-77 lat

Kryteria wykluczenia

- stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 133 μ mol/l u mężczyzn, ≥ 124 μ mol/l u kobiet
- stosunek albuminy w moczu do kreatyniny $> 203,4$ mg/mmol
- aktywność AST i/lub ALT $\geq 3 \times$ GGN
- aktywność kinazy kreatynowej $\geq 3 \times$ GGN
- słabo kontrolowana cukrzyca (włącznie ze znaczącą poliurią i polidypsją wraz z $> 10\%$ utratą masy ciała w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem)
- istotne klinicznie zaburzenia nerek, wątroby, hematologiczne, onkologiczne, endokrynne, psychiatryczne lub choroby reumatyczne
- zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 mies. przed włączeniem lub zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA
- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 110 mmHg

Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Średnie stężenie HbA1c (SD) [%]	Średni czas trwania cukrzycy typu 2 (SD) [lata]
DAPA _(10 mg) + MET	135	77 (57%)	52,7 (9,9)	31,2 (5,1)	7,92 (0,82)	6,1 (5,4)

Bailey 2010 (Bailey 2010, doniesienie konferencyjne Bailey 2011 oraz Bailey 2012; NCT00528879)

placebo + MET	137	76 (55%)	53,7 (10,3)	31,8 (5,3)	8,11 (0,96)	5,8 (5,1)
Wyjściowe różnice między grupami	nie sprecyzowano					
Liczba chorych:	Włączeni / etap wprowadzający / poddani randomizacji do 4 grup	Randomizacja	Ocena skuteczności klinicznej (z pomiarem początkowym i ≥ 1 późniejszym)	Ocena bezpieczeństwa (chorzy, którzy otrzymali leczenie)	Chorzy, którzy ukończyli badanie	
DAPA _(10 mg) + MET	-	135	132	135	121	
placebo + MET	-	137	134	137	119	
łącznie	915/562/546	272	266 (97,8%)	272 (100%)	240 (88,2%)	

Wyniki

Skuteczność kliniczna (DAPA_(10 mg) + MET VS placebo + MET, N = 135 vs N = 137)

- **zmiana HbA1c w 24. tyg.** (N = 132 vs N = 134): -0,84 (95% CI: -0,98; -0,70) vs -0,30 (95% CI: -0,44; -0,16), $p < 0,0001$; wynik istotny statystycznie również po wprowadzeniu poprawki Dunnett'a
- **zmiana FGP w 24. tyg.** (N = 132 vs N = 136): -1,30 (95% CI: -1,60; -1,00) vs -0,33 (95% CI: -0,62; -0,04), $p < 0,0001$
- **zmiana TBW w 24. tyg.** (N = 133 vs N = 136): -2,9 (95% CI: -3,3; -2,4) vs -0,9 (95% CI: -1,4; -0,4), $p < 0,0001$
- **odsetek chorych z HbA1c < 7,0% w 24. tyg.:** 58/132 vs 33/134; 40,6% (95% CI: 32,9%; 48,3%) vs 25,9% (95% CI: 19,1%; 32,6%), $p = 0,0062$
- **zmiana HbA1c w 24. tyg. u chorych z wyjściowym HbA1c $\geq 9,0\%$** (N = 18 vs N = 22): -1,32 (95% CI: -1,83; -0,80) vs -0,53 (95% CI: -1,00; -0,06), $p = 0,0290$
- **zmiana FGP w 1. tyg.** (N = 115 vs N = 126): -0,92 (95% CI: -1,14; -0,69) vs 0,07 (95% CI: -0,14; 0,28), $p < 0,0001$
- **odsetek chorych z HbA1c $\leq 6,5\%$ w 24. tyg.:** 36/132 vs 18/134; 25,2% (95% CI: 18,2%; 32,2%) vs 13,8% (95% CI: 8,2%; 19,5%), $p = 0,0149$
- **zmiana TBW w 24. tyg. u chorych z wyjściowym BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$** (N = 105 vs N = 114): -3,09 (SE: 0,27) vs -1,01 (SE: 0,26), MD = -2,08 (SE: 0,38), $p < 0,0001$
- **zmiana HbA1c w 24. tyg. u chorych z wyjściowym BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$** (N = 104 vs N = 113): -0,88 (SE: 0,08) vs -0,31 (SE: 0,08), MD = -0,57 (SE: 0,11), $p < 0,0001$

Bailey 2011 (102 tygodnie leczenia):

- **zmiana HbA1c:** -0,78 (SE: 0,09) vs 0,02 (SE: 0,11)
- **zmiana FGP:** -24,5 (SE: 2,7) vs -10,4 (SE: 3,6)
- **zmiana TBW:** -2,8 (SE: 0,4) vs -0,7 (SE: 0,5)

Bailey 2012 (102 tygodnie leczenia):

- **odsetek chorych z HbA1c < 7,0% w 102. tyg.:** 20,7-31,5% (grupy z dapagliflozyną) vs 15,4% (placebo).

Bezpieczeństwo (DAPA_(10 mg) + MET VS placebo + MET, N = 135 vs N = 137)

Bailey 2010 (Bailey 2010, doniesienie konferencyjne Bailey 2011 oraz Bailey 2012; NCT00528879)

- ≥ 1 AE: 98 (73%) vs 88 (64%)
- ≥ 1 AE związane z leczeniem: 31 (23%) vs 22 (16%)
- AE prowadzące do zakończenia badania: 4 (3%) vs 5 (4%)
- ≥ 1 SAE: 4 (3%) vs 5 (4%)
- zgony: 0 vs 0
- najczęstsze AEs: ból głowy (8% vs 4%), ból pleców (7% vs 5%), biegunka (7% vs 5%), zakażenie dróg moczowych (7% vs 5%), grypa (6% vs 7%), zapalenie śluzówki nosa i gardła (6% vs 8%), nadciśnienie tętnicze (4% vs 4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (2% vs 7%), kaszel (< 1% vs 5%)
- AEs specjalnego znaczenia:
 - hipoglikemia: 5 (4%) vs 4 (3%)
 - zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych: 11 (8%) vs 11 (8%)
 - zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych: 12 (9%) vs 7 (5%)
 - niedociśnienie lub utrata przytomności: 0 vs 1 (< 1%)
- przedwczesne zakończenie leczenia: 14 (10,4%) vs 18 (13,1%)
 - AEs: n = 3 vs n = 4
 - wycofanie zgody: n = 2 vs n = 6
 - utrata z obserwacji: n = 5 vs n = 5
 - utrata zgodności z kryteriami włączenia: n = 2 vs n = 0
 - przyczyny administracyjne: n = 1 vs n = 1
 - inne: n = 1 vs n = 1

Bailey 2011 (102 tygodnie leczenia): Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek AEs, poważnych AEs oraz zakończeń leczenia z powodu AEs pomiędzy grupą dapagliflozyny a grupą kontrolną.

Uwagi

- randomizacja centralna, generowana komputerowo przez sponsora, za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS, z ang. *Interactive Voice Response System*); czynniki stratyfikacji: ośrodek
- podwójne zaślepienie pacjentów, badaczy i personelu było utrzymywane za pomocą podawania tabletek placebo dopasowanych do dapagliflozyny
- analiza skuteczności – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji i mieli dane dla pomiaru wyjściowego i ≥ 1 pomiaru z późniejszego okresu; dla chorych stosujących terapię ratunkową, po jej wprowadzeniu zebrane pomiary nie były uwzględnione w analizie skuteczności, ale były uwzględnione w analizie bezpieczeństwa
- brakujące dane imputowano metodą LOCF
- data odcięcia danych po 24-tygodniowym okresie podwójnie zaślepienym: 4.11.2008
- wszyscy chorzy przyjęli ≥ 1 dawkę badanych leków
- 88% chorych poddanych randomizacji ukończyło badanie, najczęstszą przyczyną zakończenia badania było wycofanie zgody i utrata z obserwacji

Tabela 215. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bolinder 2012.

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)
Liczba ośrodków	40 (Bułgaria, Czechy, Węgry, Polska i Szwecja)
Okres obserwacji	24 tygodnie – faza z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, 78 tygodni – faza dodatkowa z zaślepieniem dotyczącym pacjentów oraz ośrodków
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie wcześniejszego badania; aby wykryć 2-kilogramową różnicę w średniej masie ciała między grupami leczenia z 90% mocą statystyczną i dwustronnym poziomem istotności statystycznej 0,05, autorzy założyli, że do badania potrzeba włączyć 86 chorych do każdej z analizowanych grup
Analiza statystyczna	ocena wyższości (<i>superiority</i>) dapagliflozyny dodanej do metforminy nad monoterapią metforminą (+ placebo); przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała (TBW, z ang. <i>total body weight</i>) w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana obwodu talii w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych (FM) odsetek chorych uzyskujących $\geq 5\%$ redukcję masy ciała w 24. tygodniu zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych (LM) zmienne glikemiczne: HbA1c i glikemia na czczo (FPG) oznaczenie markerów tkanki tłuszczowej: adiponektyny i lektyny skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi (mierzone na siedząco) zmiana objętości trzewnej tkanki tłuszczowej w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych (VAT) zmiana objętości podskórnej tkanki tłuszczowej w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych (SAT) zmiana składu tłuszczu wątrobowego w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych (HL) <p><i>W publikacji Ljunggren 2012 przedstawiono informacje dotyczące wpływu dapagliflozyny na markery osocza formowania i resorpcji kości, gęstość mineralną kości i inne parametry biochemiczne związane z metabolizmem kości oraz zmian zawartości HbA1c we krwi, zmian masy ciała i oceny bezpieczeństwa po 50 tygodniach leczenia.</i></p>

Bolinder 2012 (Bolinder 2012, Ljunggren 2012, doniesienia konferencyjne: Bolinder 2012a, Ingelgård 2012 i Ljunggren 2012a; NCT00855166)

Interwencja i komparatory

Okres wprowadzający (lead-in) – 2 tygodnie, pojedyncze zaślepienie

- wprowadzenie placebo

Faza podwójnie zaślepienia (24 tygodnie): randomizacja do grup: **dapagliflozyna vs placebo**

- **DAPA + MET:** podawana w dawce 10 mg raz dziennie, rano, przed lub razem z posiłkiem + metformina
- **placebo + MET:** podawane raz dziennie, rano, przed lub razem z posiłkiem (dopasowane w wyglądzie, zapachu, smaku do dapagliflozyny) + metformina

Faza dodatkowa: 78 tygodni

- kontynuacja leczenia w ramach wydłużonej fazy dodatkowej z zaślepieniem dotyczącym ośrodka badawczego i chorych

Obie interwencje zapakowane były w identyczne butelki.

Leczenie dodatkowe: sitagliptyna 100 mg w przypadku stężenia FGP > 13,2 mmol/l w tygodniach 4-7, lub > 11,1 mmol/l w tygodniach 8-24

Populacja

Kryteria włączenia

- cukrzyca typu 2
- wiek:
 - .1 mężczyźni: 30-75 lat
 - .2 kobiety: 55-75 lat (po menopauzie \geq 5 lat)
- HbA1c: 6,5-8,5%
- glikemia na czczo (FGP) \leq 250 mg/dl (\leq 13,3 mmol/l)
- BMI \geq 25 kg/m²
- masa ciała \leq 120 kg (ze względu na ograniczenia urządzeń pomiarowych)
- leczenie metforminą w stabilnych dawkach \geq 1500 mg/dzień przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem

Kryteria wykluczenia

- cukrzyca typu 1, moczówka prosta, cukrzyca typu 2 wywołana przez kortykosteroidy
- cukrzycowa kwasica ketonowa lub śpiączka nieketonowa, hiperosmotyczna w wywiadzie
- słabo kontrolowana cukrzyca z występującym wielomoczem i nadmiernym pragnieniem oraz > 5% utratą masy ciała
- przypadek zdarzenia wieńcowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem
- zastoinowa niewydolności serca, wrodzony cukromocz nerkowy
- złamania osteoporotyczne, dwustronna wymiana stawu biodrowego, deformacja lub operacja kręgosłupa w wywiadzie
- choroba metaboliczna kości lub choroba albo stosowanie leków (w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem) mające istotny wpływ na metabolizm kości
- istotne zaburzenia nerek, wątroby, układu oddechowego, hematologiczne, onkologiczne, endokrynne, immunologiczne (włączając nadwrażliwość na leki stosowane w badaniu)
- chirurgia bariatryczna w wywiadzie
- stosowanie insuliny podczas 6 miesięcy przed pierwszą wizytą kontrolną (z wyjątkiem przejściowego okresu przyjmowania insuliny \leq 7 dni)
- zmiana masy ciała > 5% w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania
- klirens kreatyniny < 60 ml/min
- stosunek albuminy/kreatyniny w moczu > 1800 mg/g (> 203,4 mg/mmol)

Bolinder 2012 (Bolinder 2012, Ljunggren 2012, doniesienia konferencyjne: Bolinder 2012a, Ingelgård 2012 i Ljunggren 2012a; NCT00855166)

- aktywność aminotransferazy asparaginianowej i/lub alaninowej i/lub kinazy kreatynowej ≥ 3 GGN
- całkowita bilirubina w surowicy $> 34 \mu\text{mol/l}$
- stężenie hemoglobiny: $\leq 105 \text{ g/l}$ ($10,5 \text{ g/dl}$) dla mężczyzn, $\leq 95 \text{ g/l}$ ($9,5 \text{ g/dl}$) dla kobiet
- nieprawidłowe stężenie hormonów stymulujących tarczycę
- stężenie 25-hydroksywitaminy D $< 12 \text{ ng/ml}$ ($< 30 \text{ nmol/l}$)
- ciśnienie krwi: skurczowe $\geq 180 \text{ mmHg}$ i/lub rozkurczowe $\geq 110 \text{ mmHg}$
- wskaźnik T (gęstość mineralna kości) $< -2,0$ dla kręgosłupa lędźwiowego, szyjki kości udowej i kości biodrowej
- ciąża i/lub laktacja
- nadużywanie alkoholu i substancji psychoaktywnych
- stosowanie preparatów odchudzających w ciągu 30 dni przed włączeniem

Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Czas trwania cukrzycy typu 2 (SD) [lata]	HbA1c (SD) [%]	Średnia dawka metforminy (SD) [mg]
Dapagliflozyna	89	49 (55,1%)	60,6 (8,2)	6,0 (4,5)	7,19 (0,44)	1989 (477)
Placebo	91	51 (56,0%)	60,8 (6,9)	5,5 (5,3)	7,16 (0,53)	1901 (430)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w większości wyjściowych charakterystyk pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej (populacja ITT)*	Ocena bezpieczeństwa (chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)	Liczba chorych, którzy ukończyli badanie
Dapagliflozyna	91	89 (97,8%)	91 (100%)	83 (91,2%)
Placebo	91	91 (100%)	91 (100%)	86 (94,5%)
łącznie	182	180 (98,9%)	182 (100%)	169 (92,9%)

Bolinder 2012 (Bolinder 2012, Ljunggren 2012, doniesienia konferencyjne: Bolinder 2012a, Ingelgård 2012 i Ljunggren 2012a; NCT00855166)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (24 tygodnie leczenia, różnica między grupami, dapagliflozyna vs placebo, N = 89 i N = 91)

- **TBW:** -2,08 kg (95% CI: -2,84; -1,31), p < 0,0001
- **zmiana HbA1c:** -0,28 (95% CI: -0,42; -0,15); p < 0,0001
- **zmiana obwodu talii:** -1,52 cm (95% CI: -2,74; -0,31), p = 0,0143
- **FM:** -1,48 kg (95% CI: -2,22; -0,74), p = 0,0001
- **odsetek chorych z redukcją masy ciała ≥ 5%:** 26,2% (95% CI 15,5%; 36,7%), p < 0,0001
- **VAT:** -258,4 cm³ (95% CI: -448,1; -68,6), p nominalne = 0,0084
- **SAT:** -184,9 cm³ (95% CI: -359,7; -10,1), p nominalne = 0,0385

Ljunggren 2012 (50 tygodni leczenia): W dłuższym okresie obserwacji zarówno dla zmiany zawartości HbA1c, jak i zmiany masy ciała, obserwowano istotny redukujący wpływ dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do monoterapii metforminą, odpowiednio MD = -0,40 (95% CI: -0,56; -0,23) i MD = -2,37 (95% CI: -3,41; -1,32).

Ingelgård 2012 (24 tygodnie leczenia): Zarówno w przypadku oceny wskaźnika jakości życia EQ-5D, jak i EQ-5D VAS, nie zaobserwowano istotnych różnic między analizowanymi schematami leczenia, odpowiednio MD = -0,01 (95% CI: -0,05; 0,03), p = 0,49 i MD = -0,6 (95% CI: -3,9; 2,8), p = 0,74.

Bolinder 2012a i Ljunggren 2012a (102 tygodnie leczenia):

- **TBW:** -2,42 kg (95% CI: -3,64; -1,21); IS
- **zmiana HbA1c:** -0,42 (95% CI: -0,62; -0,22); IS
- **zmiana obwodu talii:** -2,1 cm (95% CI: -3,9; -0,3), IS
- **FM:** -1,34 kg (95% CI: -2,44; -0,23), IS
- **odsetek chorych z redukcją masy ciała ≥ 5%:** 10,6% (95% CI -1,4%; 22,6%), NS

Bezpieczeństwo (24 tygodnie leczenia, dapagliflozyna vs placebo, N = 91 i N = 91)

- jakiegokolwiek działania niepożądane: 42,9% vs 39,6%
- poważne AEs: 6,6% vs 1,1%
- zakończenie leczenia z powodu AEs: 4,4% vs 0,0%
- częściej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo wystąpiły następujące działania niepożądane mogące sugerować zakażenie dróg płciowych: zapalenie sromy i pochwy, zapalenie żołądki oraz działania niepożądane związane z zakażeniem dróg płciowych (3,3% vs 0,0%)
- częściej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo odnotowano działania niepożądane mogące sugerować zakażenie dolnych dróg moczowych: 6,6% vs 2,2%
- przedwczesne zakończenie leczenia: 8 (8,8%) vs 5 (5,5%)
 - AEs: n = 4 vs n = 0
 - wycofanie zgody: n = 2 vs n = 1
 - utrata zgodności z kryteriami włączenia: n = 1 vs n = 1
 - słabe przestrzeganie lub brak przestrzegania zaleceń lekarskich: n = 0 vs n = 2
 - przyczyny administracyjne ze strony sponsora: n = 0 vs n = 1
 - zgon: n = 1 vs n = 0

Ljunggren 2012 (50 tygodni leczenia):

- poważne AEs: 12,2% vs 8,8%
- zakończenie leczenia z powodu AEs: 6,6% vs 2,2%
- zakończenie leczenia z powodu poważnych AEs: 2,2% vs 0,0%

Bolinder 2012a (102 tygodnie leczenia):

- jakiegokolwiek działania niepożądane: 71,4% vs 69,2%

Bolinder 2012 (Bolinder 2012, Ljunggren 2012, doniesienia konferencyjne: Bolinder 2012a, Ingelgård 2012 i Ljunggren 2012a; NCT00855166)

Uwagi

- w badaniu randomizację w dwóch warstwach (kobiety i mężczyźni), z wykorzystaniem systemu komputerowego i bloków po 4 chorych w celu zapewnienia podobnej liczby pacjentów w grupach leczenia i warstwach
- w badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie: placebo było dopasowane do dapagliflozyny pod względem wyglądu, zapachu, smaku; obie interwencje znajdowały się w identycznych butelkach
- chory mógł zostać wykluczony z badania z powodu niewystarczającej kontroli glikemii na podstawie decyzji badacza
- wszyscy chorzy podczas trwania badania otrzymywali poradnictwo dietetyczne oraz dotyczące stylu życia, w tym aktywności fizycznej, zgodnie z rutynową praktyką lekarską
- w grupie dapagliflozyny badanie ukończyło 86 chorych (94,5%), a w grupie placebo 83 pacjentów (91,2%); najczęstszymi przyczynami przedwczesnego zakończenia leczenia były działania niepożądane (2,2%) i wycofanie zgody (1,6%) oraz brak przestrzegania zaleceń lekarskich (1,1%)

* wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanych leków i którzy posiadali wyjściową oraz ≥ 1 w trakcie badania ocenę ≥ 1 punktu końcowego dotyczącego skuteczności leku.

Tabela 216. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ferrannini 2009.

Ferrannini 2009 (Ferrannini 2009, Ahren 2010; NCT00106340)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	4 (R1; B2; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, międzynarodowe	Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
Okres obserwacji	52 tygodnie		
Oszacowanie wielkości próby	brak danych		
Analiza statystyczna	ocena równoważności (<i>noninferiority</i>) wildagliptyny i glimepirydu (dodanych do metforminy) we wpływie na zmianę HbA1c; interwencje uznano za równoważne jeżeli górna granica 97,5% przedziału ufności < 0,3%; dla pozostałych punktów końcowych przyjęto poziom istotności $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena różnicy zmian wartości HbA1c w 52. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych w ocenie centralnej <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena zmiany masy ciała ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> WILDA + MET: wildagliptyna 50 mg/d. + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d) + placebo dopasowane do glimepirydu GLIM + MET: glimepiryd w dawce dopasowanej 2 mg do maksymalnie 6 mg + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d) + placebo dopasowane do wildagliptyny <p>Dopasowanie dawki glimepirydu: dawkowanie glimepirydu zwiększano 2 mg/d do maksymalnie 6 mg/d w przypadku stwierdzenia FPG > 6,2 mmol/l, dawkowanie mogło być zwiększone w 4 tyg., 8 tyg. lub później, lub zmniejszana w przypadku hipoglikemii</p> <p>Leczenie dodatkowe: leki hipotensyjne (inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, beta-blokery) w monoterapii lub skojarzeniu z diuretykami, leki hipolipemizujące (w większości statyny), inhibitory agregacji płytek krwi</p> <p>Leczenie ratunkowe: w przypadku zawartości HbA1c > 8% przy zastosowaniu maksymalnych dawek glimepirydu po 24 tygodniach dozwolone było stosowanie pioglitazonu</p>			

Ferrannini 2009 (Ferrannini 2009, Ahren 2010; NCT00106340)

Populacja

Kryteria włączenia

- mężczyźni oraz kobiety (niepłodne lub stosujące uznaną [medically approved] metodę antykoncepcji) z cukrzycą typu 2
- wiek 18 - 73 lat
- zawartość HbA1c 6,5% - 8,5%
- stosowanie metforminy przez ≥ 3 miesiące w dawce stabilnej ≥ 4 tygodni przed 1szą wizytą (≥ 1500 mg/d)
- BMI 22 - 45 kg/m²;

Kryteria wykluczenia

- cukrzyca typu 1
- cukrzyca wtórna
- ostre metaboliczne powikłania cukrzycy w okresie poprzedzających 6 miesięcy
- poważne zakażenia mogące wpływać na kontrolę stężenia glukozy we krwi w okresie 4 tygodni poprzedzających pierwszą wizytę
- poważne schorzenia serca:
 - .1 częstoskurcz wielokształtny *torsade de pointes* lub częstoskurcz komorowy w wywiadzie
 - .2 przeszłorna interwencja wieńcowa w czasie ostatnich 3 miesięcy
 - .3 zawał serca
 - .4 pomostowanie aortalno-wieńcowe
- dusznica niestabilna lub udar mózgu w okresie poprzedzających 6 miesięcy
- zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego
- blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia
- wydłużenie odstępu QTc
- istotna klinicznie choroba wątroby lub nerek
- podwyższona aktywność ALT lub AST $> 3 \times$ GGN
- stężenie bilirubiny bezpośredniej $> 1,3 \times$ GGN
- stężenie kreatyniny ≥ 132 μ mol/l u mężczyzn i ≥ 123 μ mol/l u kobiet
- istotne klinicznie zaburzenie stężenia TSH wykraczające poza granice normy
- stężenie trójglicerydów na czczo $> 7,9$ mmol/l

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Średni czas trwania cukrzycy typu 2 (SD) [lata]
WILDA+MET	1396	737 (52,8%)	57,50 (9,06)	31,80 (5,27)	7,31 (0,64)	5,71 (5,18)
GLIM + MET	1393	753 (54,1)	57,46 (9,28)	31,69 (5,03)	7,30 (0,65)	5,75 (5,03)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:

Poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej (populacja PP)	Ocena bezpieczeństwa (chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)	Chorzy, którzy ukończyli badanie
----------------------	--	---	----------------------------------

Ferrannini 2009 (Ferrannini 2009, Ahren 2010; NCT00106340)

WILDA+MET	1396	1118	1389	1174 (84,1%)
GLIM + MET	1393	1072	1383	1118 (80,3%)
łącznie	2789	2190	2772	819 (81,3%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna (WILDA + MET vs GLIM + MET)

- **średnia zmiana HbA1c w 52. tyg.**[%] (N = 1118 vs N = 1072): -0,44% (SE = 0,02) vs -0,53 (SE = 0,02), w badaniu wykazano równoważność wildagliptyny i glimepirydu (dodanych do metforminy) we wpływie na zmianę stężenia HbA1c w 52. tygodniu leczenia (97,5% CI: 0,02; 0,16)
- **zmiana masy ciała** [kg]: -0,23 (SE = 0,12) vs +1,56 (SE = 0,16), MD = -1,79 (SE = 0,16); p < 0,001

Bezpieczeństwo (WILDA + MET vs GLIM + MET, N = 1389 vs N = 1383)

- **≥ 1 AE:** 1035 (74,5%) vs 1121 (81,1%)
- **hipoglikemia:** 23 (1,7%) vs 224 (16,2%)
- **liczba epizodów hipoglikemii:** 39 vs 554
- **≥ 1 AE związanym z leczeniem:** 244 (17,6%) vs 494 (35,7%)
- **≥ 1 SAE:** 99 (7,1%) vs 132 (9,5%)
- **AE prowadzące do zakończenia badania:** 69 (5,0%) vs 111 (8,0%)
- **zawroty głowy:** 91 (6,6%) vs 188 (13,6%)
- **uczucie osłabienia:** 53 (3,8%) vs 144 (10,4%)
- **drżenia (z ang. tremor):** 52 (3,7%) vs 276 (20,0%)
- **nadmierna potliwość:** 46 (3,3%) vs 240 (17,4%)
- **zgony:** 2 (0,1%) vs 3 (0,2%)
- **użycie leków ratunkowych:** 5,1% vs 3,7%
- **leczenie dodatkowe:** 93,1% vs 93,9%

Uwagi

- podwójne zaślepienie utrzymywano poprzez wprowadzenie placebo dopasowanego do badanych leków technika podwójnego maskowania (z ang. *double dummy*)
- randomizacja przeprowadzona w stosunku 1:1, brak szczegółowego opisu sposobu randomizacji
- epizody hipoglikemii definiowano jako objawy sugerujące hipoglikemię potwierdzono przez samodzielne oznaczenie glikemii < 3,1 mmol/l
- braki danych w analizach uzupełniano metodą LOCF (z ang. *last observation carried forward*)
- analizy pierwszo - oraz drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (*per protocol – PP*; chorzy (I) otrzymujący ≥ 48 tyg. leczenia, którzy nie przyjmowali leczenia ratunkowego, bez istotnego naruszenia protokołu badania lub (II) otrzymujący < 48 tyg. leczenia, którzy przyjmowali leczenie ratunkowe z powodu braku skuteczności, które wprowadzono po 24 tygodniu badania, bez istotnego naruszenia protokołu; (III) przerywający udział w badaniu na własne żądanie z powodu braku skuteczności.
- dodatkowo przeprowadzono analizy wrażliwości w populacji ITT (*intention to treat*; pacjenci poddani randomizacji którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku oraz u których wykonano ≥ 1 pomiar kontrolny HbA1c)
- wyniki dotyczące pierwszorzędowych punktów końcowych obliczone dla populacji mITT były porównywalne do uzyskanych w populacji PP
- analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanych leków



Ferrannini 2009 (Ferrannini 2009, Ahren 2010; NCT00106340)

- w publikacji *Ferrannini 2009* autorzy przedstawili wyniki zaplanowanej analizy wstępnej (z ang. *interim*)

Tabela 217. Charakterystyka (critical appraisal) badania Filozof2010.

Filozof 2010 (NCT00102466)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	4 (R1; B2; W1)
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe
Okres obserwacji	52 tygodnie
Oszacowanie wielkości próby	Tak, wymagano wielkości próby 800 chorych (po 400 w każdej z grup) dla wykazania równoważności (<i>non-inferiority</i>) wildagliptyny dodanej do metforminy w porównaniu do gliklazynu dodanego do metforminy w odniesieniu do głównego punktu końcowego
Analiza statystyczna	ocena równoważności (<i>non-inferiority</i>) wildagliptyny dodanej do metforminy i gliklazynu dodanego do metforminy we wpływie na zmianę stężenia HbA1c; interwencje uznano za równoważne wykorzystując 95% przedziały ufności (granica równoważności w analizie kowariancji < 0,4%); dla stężeń glukozy na czczo (FPG) granica równoważności wyniosła 0,6,
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena różnicy zmian wartości HbA1c w 52. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów uzyskujących wartości HbA1c < 7% oraz ≤ 6,5% ocena zmiany stężenia glukozy w surowicy na czczo (FPG) ocena zmiany masy ciała ocena czynności komórek B <ul style="list-style-type: none"> stężenia proinsuliny na czczo stosunek stężenia proinsuliny do insuliny na czczo, wskaźnik HOMA-B ocena oporności na insulinę: <ul style="list-style-type: none"> stężenie insuliny na czczo współczynnik HOMA-IR ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> WILDA + MET: wildagliptyna 50 mg/d. + stała dawka metforminy (1500 mg/d) GLIKL + MET: gliklazyd w dawce dopasowanej 80 do 320 mg + stała dawka metforminy (1500 mg/d) <p>Dopasowanie dawki gliklazynu: dawkowanie gliklazynu zwiększono od 80 mg/d do 320 mg/d w przypadku stwierdzenia FPG > 7,0 mmol/l lub FBG > 6,3 mmol/l, dawkowanie mogło być zwiększone w 4 tyg. do 160 mg, w 8 tyg. do 240 mg oraz w 12 tyg. do 320 mg</p> <p>Leczenie dodatkowe: nie sprecyzowano</p>	

Filozof 2010 (NCT00102466)
Populacja
Kryteria włączenia

- mężczyźni oraz kobiety (niepłodne lub stosujące uznaną [*medically approved*] metodę antykoncepcji) z cukrzycą typu 2
- wiek 18 do 78 lat
- zawartość HbA1c 7,5 do 11,0%
- stosowanie metforminy przez ≥ 3 mies. w dawce stabilnej ≥ 4 tyg. (≥ 1500 gm/d)
- dawki, przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem do badania

Kryteria wykluczenia

- cukrzyca typu 1
- cukrzyca będąca następstwem urazu trzustki
- cukrzyca wtórna (zespół Cushinga, akromegalia)
- kwasica ketonowa (*diabetic ketoacidosis*) lub stan hiperosmolarny w czasie ostatnich 6 miesięcy
- poważne schorzenia serca:
 - .1 częstoskurcz wielokształtny *torsade de pointes*
 - .2 utrzymujący się oraz klinicznie istotny częstoskurcz komorowy lub migotanie komór w wywiadzie
 - .3 przezskórna interwencja wieńcowa w czasie ostatnich 3 miesięcy
 - .4 zawał serca
 - .5 pomostowanie aortalno-wieńcowe
 - .6 dusznica niestabilna
- udar mózgu w okresie poprzedzających 6 miesięcy
- zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego
- blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia
- wydłużenie odstępu QTc
- istotna klinicznie choroba wątroby lub nerek
- podwyższona aktywność ALT lub AST $> 2 \times$ GGN
- stężenie bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN
- dodatni wynik badania na obecność antygenu powierzchniowego HBV i/lub przeciwciał anty-HCV
- stężenie kreatyniny ≥ 132 $\mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i ≥ 123 $\mu\text{mol/l}$ u kobiet lub wywiad w kierunku nieprawidłowego klirensu kreatyniny
- istotne klinicznie zaburzenie stężenia TSH wykraczające poza granice normy
- stężenie trójglicerydów na czczo $> 7,9$ mmol/l

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m^2]	Średnie stężenie HbA1c (SD) [%]	Średni czas trwania cukrzycy typu 2 (SD) [lata]
WILDA+MET	513	268 (52,2%)	59,2 (9,9)	31,2 (5,0)*	8,5 (1,0)***	6,4 (5,1)***
GLIKL + MET	494	256 (51,8%)	59,7 (10,2)	30,8 (5,0)**	8,5 (1,0)**	6,8 (5,3)**

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Filozof 2010 (NCT00102466)

Liczba chorych:	Poddani randomizacji (ITT)	Ocena skuteczności klinicznej (PP)	Ocena bezpieczeństwa (chorzy, którzy otrzymali leczenie oraz odbyli ≥ 1 ocenę bezpieczeństwa)	Chorzy, którzy ukończyli badanie
WILDA+MET	513	386	510	407 (79,3%)
GLIKL + MET	494	393	493	412 (83,4%)
łącznie	1007	779	1003	819 (81,3%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna (WIDA + MET VS GLIKL + MET, N = 386 vs N = 393)

- **zmiana średniego stężenia HbA1c w 52. tyg.** [%]: -0,81 (SE = 0,06) vs -0,85 (SE = 0,06), w badaniu wykazano równowagę wildagliptyny i gliklazylu (dodanych do metforminy) we wpływie na zmianę stężenia HbA1c w 52. tygodniu leczenia (95% CI: -0,11; 0,20)
- **największą zmianę średniego stężenia HbA1c** obserwowano w 24. tyg: -1,01 vs -1,19
- **% pacjentów uzyskujących HbA1c < 7,0%:** 29,6% vs 31,9%; NS
- **% pacjentów uzyskujących HbA1c $\leq 6,5%$:** 15,4% vs 21,1%; p = 0,041
- **zmiana FPG po 52 tygodniach** [mmol/l]: -1,31 (SE = 0,14) vs -1,52 (SE = 0,14); MD = 0,21 (95% CI: -0,16; 0,58); p = 0,257;
- **zmiana stężenia proinsuliny na czczo** [pmol/l]: -5,98 vs 2,03; p < 0,001
- **zmiana stosunku stężeń proinsuliny do insuliny:** -0,11 vs -0,03; p < 0,001
- **zmiana stężenia insuliny na czczo** [pmol/l]: -2,08 vs 10,2; p < 0,001
- **zmiana średniej wartości współczynnika HOMA-IR:** -0,67 vs -0,11; p = 0,016
- **zmiana masy ciała** [kg]: 0,08 kg vs 1,36 kg, p < 0,001

Bezpieczeństwo (WIDA + MET VS GLIKL + MET, N = 510 vs N = 493)

- ≥ 1 AE: 61,8% vs 61,3%;
- liczba przypadków hipoglikemii: 6 vs 11 zdarzeń
- istotne klinicznie AE (z ang. *clinically significant*): 7 (1,4%) vs 12 (2,4%)
- istotne klinicznie AE związane z przewodem pokarmowym (z ang. *significant gastrointestinal*): 3 (0,6%) vs 4 (0,8%)
- ≥ 1 AE związane z leczeniem: 11,8% vs 16,4%
- ≥ 1 SAE: 6,7% vs 8,6%
- AE prowadzące do zakończenia badania: 6,7% vs 4,7%
- przedwczesne zakończenie leczenia:
 - nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: 4 (0,7%) vs 82 (16,6%)
 - wycofanie zgody: 27 (5,3%) vs 26 (5,3)
 - naruszenie protokołu badania: 6 (1,2%) vs 3 (0,6%)
 - niezadowolający wynik leczenia: 22 (4,3%) vs 13 (2,6%)
 - utrata chorych z obserwacji (z ang. *lost to follow up*): 6 (1,2%) vs 7 (1,4%)
- zgony: po jednym przypadku w każdej z grup, obydwie niezwiązane z leczeniem
- najczęstsze działania niepożądane (dotyczące $\geq 4\%$ chorych z którejkolwiek z grup): zapalenie błon śluzowych nosa i gardła (6,3% vs 5,7%), nadciśnienie (5,7% vs 6,3%), biegunka (5,1% vs 5,5%), bóle głowy (3,1% vs 5,7%), bóle kończyn (2,7% vs 4,5%), osłabienie (2,2% vs 4,9%), zapalenie oskrzeli (2,0% vs 4,1%), zmęczenie (2,0% vs 4,1%), drżenia (1,8% vs 4,9%), nadmierne pocenie się (1,4% vs 5,3%)

Filozof 2010 (NCT00102466)

- nie stwierdzono dużych zmian (z ang. *major changes*) w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie parametrów hematologicznych, biochemicznych oraz analiz moczu

Uwagi

- randomizacja przeprowadzona w stosunku 1:1, brak szczegółowego opisu sposobu randomizacji
- podwójne zaślepienie pacjentów i badaczy odnośnie stosowanych interwencji było utrzymane za pomocą techniki podwójnego maskowania (z ang. *double dummy*)
- wskaźnik HOMA-B obliczano jako iloraz 20-krotności stężenia insuliny na czczo [$\mu\text{U/ml}$] oraz stężenia glukozy na czczo pomniejszonego o wartość 3,5 mmol/l
- oznaczenia HbA1c, glukozy na czczo, stężenia insuliny oraz proinsuliny wykonywano w centralnym laboratorium przy wykorzystaniu standardowych procedur
- epizody hipoglikemii definiowano jako objawy sugerujące hipoglikemię potwierdzone w samodzielnym oznaczeniu glikemii wynoszącym $< 3,1$ mmol/l
- braki danych w analizach uzupełniano metodą LOCF (z ang. *Last observation carried forward*)
- populacja RAN (z ang. *radnomized*): wszyscy pacjenci poddani randomizacji
- populacja ITT (z ang. *intention to treat*): chorzy z populacji RAN, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku oraz u których wykonano oznaczenia wyjściowe i ≥ 1 kolejne
- populacja PP (z ang. *per protocol*): chorzy z populacji ITT otrzymujący ≥ 24 tyg. leczenia, bez istotnych naruszeń protokołu badania, którzy przeszli ocenę końcową głównego punktu końcowego ≤ 7 dni od otrzymania ostatniej dawki leku oraz: (I) ukończyli > 48 tyg. leczenia, (II) leżeni byli < 48 tyg. ale przegrali leczenie z powodu niesatysfakcjonujących efektów (z ang. *unsatisfactory therapeutic response*)
- populacja SAF (z ang. *safety*): pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku, u których wykonano ≥ 1 ocenę bezpieczeństwa
- analizy dotyczące skuteczności wykonano w obrębie populacji PP, ITT, analizy bezpieczeństwa w populacji SAF
- główna analiza w obrębie populacji PP, analiza wrażliwości w ITT

* dane dla n = 511 chorych;

** dane dla n = 494 chorych;

*** dane dla n = 512 chorych.

Tabela 218. Charakterystyka (critical appraisal) badania Göke 2010.

Göke 2010	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie fazy IIIb z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Okres obserwacji	52 tygodnie
Oszacowanie wielkości próby	Tak, wymagano wielkości próby 419 chorych dla wykazania równoważności (<i>non-inferiority</i>) saksagliptyny dodanej do metforminy w porównaniu do glipizydu dodanego do metforminy w odniesieniu do głównego punktu końcowego
Analiza statystyczna	ocena równoważności (<i>non-inferiority</i>) saksagliptyny dodanej do metforminy i glipizydu dodanego do metforminy we wpływie na zmianę stężenia HbA1c; interwencje uznano za równoważne, jeżeli górny zakres 95% przedziału ufności dla międzygrupowej różnicy zmian zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych wynosił < 0,35%; Wszystkie analizy wykonywano przy pomocy testów dwustronnych, p = 0,05
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena różnicy zawartości HbA1c w 52. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów zgłaszających ≥ 1 epizod hipoglikemii w czasie 52 tygodni ocena zmiany masy ciała w czasie 52 tygodni nachylenie krzywej regresji zmiany HbA1c w okresie od 24 do 52 tygodnia ocena zmiany stężenia: <ul style="list-style-type: none"> glukozy w surowicy na czczo (FPG) insuliny na czczo peptydu C glukagonu proinsuliny odsetek pacjentów uzyskujących HbA1c $\leq 6,5\%$ odsetek pacjentów uzyskujących HbA1c < 7% ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	

Faza wstępna (z ang. *lead in*) - 2 tygodnie, pojedyncze zaślepienie

- wprowadzenie placebo
- porada dotycząca diety oraz wysiłku fizycznego

Faza zasadnicza:

- **SAKSA + MET:** saksagliptyna 5 mg/d. + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d)
- **GLIP + MET:** glipizyd w dawce dopasowanej 5 - 20 mg/d + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d)

Leki przyjmowano tuż przed lub w trakcie posiłku.

Dopasowanie dawki glipizydu: dawkowanie glipizydu rozpoczynano od 5 mg/d i zwiększano do maksymalnie 20 mg/d w 3-tygodniowych odstępach; 10 mg glipizydu podawano w jednej dawce porannej, 15 mg glipizydu podawano jako 10 mg rano oraz 5 mg w godzinach popołudniowych, 20 mg w dawkach 10 mg rano i w godzinach popołudniowych; pierwszego dopasowania dokonywano w trakcie wizyty po 3 tygodniach, a następnie po 6, 9, 12, 15 oraz 18 tygodniach; po tym okresie dawka pozostawała stabilna poza przypadkami jej zredukowania spowodowanego epizodami hipoglikemii

Leczenie dodatkowe: nie sprecyzowano. Faza wydłużona – 52 tyg. aktualnie w toku

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni oraz kobiety z cukrzycą typu 2 • wiek ≥ 18 lat • zawartość HbA1c 6,5 - 10,0% • stabilna dawka metforminy ≥ 1500 mg/d przez ≥ 8 tygodni poprzedzających włączenie do badania 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • kwasica ketonowa (<i>diabetic ketoacidosis</i>) lub nieketonowa śpiączka hiperosmotyczna w wywiadzie • insulinoterapia w czasie 1 roku przed włączeniem do badania • leczenie tiazolidynodionami w czasie 12 tyg. przed włączeniem do badania • leczenie glikokortykoidami innymi niż leczenie substytucyjne • wcześniejsze leczenie antagonistami DPP-4 • oddawanie krwi, osocza lub płytek krwi w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania • zastoinowa niewydolność serca w klasie NYHA III lub IV i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory $< 40\%$ • istotny wywiad w kierunku chorób sercowo-naczyniowych z okresu ostatnich 6 miesięcy (zawał serca, przeszłorna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe, wada zastawkowa lub jej leczenie, dusznica bolesna niestabilna, przejściowy epizod niedokrwienia mózgu lub incydent naczyniowo-mózgowy) • wywiad w kierunku hemoglobinopatii • istotny wywiad w kierunku nadużywania narkotyków lub alkoholu w czasie do roku przed włączeniem do badania • przyjmowanie leków przeciwko wirusowi HIV lub induktorów cytochromu P-450 3A4 • stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl ($\geq 133 \mu\text{mol/l}$) dla mężczyzn oraz $\geq 1,4$ mg/dl ($\geq 124 \mu\text{mol/l}$) dla kobiet • aktywna choroba wątroby i/lub istotne zaburzenie czynności wątroby (aktywność AST $> 2 \times$ GGN i/lub ALT $> 2 \times$ GGN i/lub bilirubina całkowita $> 2,0$ mg/dl) • jakiegokolwiek istotne odchylenie od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m^2]	Średnie stężenie HbA1c (SD) [%]	Średni czas trwania cukrzycy typu 2 (SD) [lata]
SAKSA+MET	428	212 (49,5%)	57,5 (10,26)	31,5 (5,70)	7,7 (0,9)	5,5 (4,5)

Göke 2010

GLIP + MET	430	232 (54,0%)	57,6 (10,37)	31,3 (6,17)	7,7 (0,9)	5,4 (4,7)
------------	-----	-------------	--------------	-------------	-----------	-----------

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Włączenie do fazy wstępnej (<i>lead-in</i>)	Chorzy poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej (populacja <i>per protocol</i>)	Ocena bezpieczeństwa (którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji)	Chorzy, którzy ukończyli badanie
SAKSA+MET	-	428	293	428	312 (72,9%)
GLIP + MET	-	430	293	430	321 (74,7%)
łącznie	891	858	386	858	633 (73,8%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna (SAKSA + MET VS GLIP + MET, N = 293 vs N = 293)

- **średnia zmiana stężenia HbA1c w 52. tyg.:** -0,74% (SE: 0,038) vs -0,80% (SE: 0,038), w badaniu wykazano równoważność saksagliptyny i glimepirydu (dodanych do metforminy) we wpływie na zmianę stężenia HbA1c w 52. tygodniu leczenia, MD = 0,06 p.p.; 95% CI: (-0,05; 0,16)
- **zmiana stężenia (FPG) po 52 tygodniach** (N = 420 vs N = 420): -9 (SE: 0,1,6) mg/dl vs -16 (SE: 1,6) mg/dl; MD = 6 (SE: 2,2) mg/dl; 95% CI: (1,7; 10,5);
- **zmiana stężenia insuliny na czczo** (N = 374 vs N = 375): 1,0 (SE = 0,54) vs 1,2 (0,54) μ U/ml; MD = - 0,2 (SE = 0,76) μ U/ml; 95% CI: (-1,7; 1,3)
- **zmiana stężenia peptydu C na czczo** (N = 357 vs N = 358): 0,10 (SE = 0,065) vs 0,25 (SE = 0,064) ng/ml; MD = -0,15 (SE = 0,091) ng/ml; 95% CI: (-0,33; 0,03)
- **zmiana stężenia proinsuliny na czczo** (N = 393 vs N = 389): -1,1 (SE = 1,18) pmol/l vs 4,4 (SE = 1,19) pmol/l; MD -5,5 (1,67); 95% CI: (-8,8 ; -2,2)
- **odsetek pacjentów uzyskujących HbA1c \leq 6,5%** (N = 423 vs N = 423): 152/423 (35,9%) vs 145/423 (34,3%); MD = 1,7; 95% CI: -(4,8; 8,1)
- **zmiana masy ciała** (N = 428 vs N = 430): -1,1 kg vs +1,1 kg, p < 0,001
- **hipoglikemia** (N = 428 vs N = 430): 3,0% vs 36,3%; p < 0,001

Bezpieczeństwo (SAKSA + MET VS GLIP + MET, N = 428 vs N = 430)

- ≥ 1 AE : 260 (60,7%) vs 293 (68,1%)
- wyłączając epizody hipoglikemii **odsetek pacjentów u których stwierdzono działania niepożądane** był podobny: 60,0% vs 56,7%
- ≥ 1 AE związane z leczeniem (z ang. *related*): 9,8% vs 31,2%
- **AE prowadzące do przerwania leczenia:** 4,2% vs 4,4%
- ≥ 1 SAE (z ang. *serious*): 39 (9,1%) vs 32 (7,4%)
- **zgony:** po dwa przypadki w każdej z grup, wszystkie ocenione jako niezwiązane z leczeniem
- **najczęstsze działania niepożądane** (dotyczące $\geq 5\%$ chorych z którejkolwiek z grup): zapalenie błon śluzowych nosa i gardła – n = 41 (9,6%) vs 37 (8,6%), biegunka – n = 22 (5,1%) vs 16 (3,7%)
- **przedwczesne zakończenie leczenia** (N 428 vs N = 430):

Göke 2010

- brak spełnienia kryteriów włączenia do badania: 70 vs 66
- świadome wycofanie zgody na udział w badaniu: 19 vs 18
- AE: 10 vs 7
- nieprawidłowości w trakcie włączania do badania: 8 vs 4
- ciężkie złamanie protokołu badania (z ang. *non-compliance*): 3 vs 7
- zgon: 2 vs 2
- brak zgłoszenia się do kontroli (z ang. *lost to follow-up*): 1 vs 2
- inne: 1 vs 3
- względy bezpieczeństwa (z ang. *safety reasons*): 2 vs 0

Uwagi

- randomizacja przeprowadzona w stosunku 1:1 przy użyciu interaktywnego systemu internetowego (IWRS, z ang. *Interactive Web Response System*)
- podwójne zaślepienie pacjentów i badaczy odnośnie stosowanych interwencji było utrzymane za pomocą techniki podwójnego maskowania (z ang. *double dummy*)
- dawkowanie metforminy pozostawało na stałym poziomie przez cały okres badania
- dawkowanie glipizydu mogło być zmniejszone po stwierdzeniu hipoglikemii a następnie mogło być jednokrotnie zwiększone
- w trakcie badania wykluczano pacjentów nie osiągających stopniowo zaostrzonych kryteriów kontroli choroby: FPG > 270 mg/dl (> 15 mmol/l) w 3. tyg., > 240 mg/dl (13,3 mmol/l) w 12 tyg., > 220 mg/dl (12.2 mmol/l) w 18 tyg. oraz > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) w 24 tyg. lub HbA1c > 8,0% w tyg. 30 lub 39.
- analizy pierwszo- oraz drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (*per protocol – PP* – pacjenci którzy ukończyli 52-tygodniowy okres leczenia, u których wykonano wyjściowy oraz końcowy pomiar HbA1c oraz którzy nie złamali w sposób istotny protokołu badania)
- wyniki pochodzące od chorych którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku oraz u których oznaczono wyjściową z a-wartość HbA1c ≥ 1 z kolejnych pomiarów wykorzystano do dodatkowej oceny potwierdzającej wyniki analiz (z ang. *full analysis set*)
- analiza bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanych leków; analiza zgodnie z przyjętą interwencją
- analizy danych ciągłych wykonano przy pomocy ANCOVA z wyjściową wartością HbA1c jako zmienną towarzyszącą
- odsetek pacjentów kończących 52-tygodniowe badanie był podobny w obydwu grupach i wyniósł odpowiednio w grupach leczonych saksagliptyną oraz glipizydem: 312 (72,9%) oraz 321 (74,7%) chorych
- mediana czasu ekspozycji na leki wyniosła w grupach przyjmujących saksagliptynę oraz glipizyd odpowiednio 363 oraz 364 dni.

Tabela 219. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nauck 2007.

Nauck 2007 (Nauck 2007, Krobot 2012, Seck 2010, Seck 2011; NCT 00094770)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	3 (R1; B1; W1)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, międzynarodowe
Okres obserwacji	52 tygodnie
Oszacowanie wielkości próby	brak danych
Analiza statystyczna	ocena równoważności (<i>non-inferiority</i>) sitagliptyny i glipizydu (oba dodane do metforminy) we wpływie na zmianę HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych; interwencje uznano za równoważne, jeżeli górny zakres 95% przedziału ufności dla różnicy średnich zmian zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych wynosił < 0,3%; wszystkie analizy wykonywano przy pomocy testów dwustronnych; p = 0,05
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena zmiany HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena zmiany stężenia glukozy w surowicy na czczo - zmiana stężenia: <ul style="list-style-type: none"> o insuliny na czczo o proinsuliny na czczo o parametrów lipidogramu (cholesterol całkowity, lipoproteiny LDL, lipoproteiny HDL,) • ocena funkcji komórek beta: <ul style="list-style-type: none"> o HOMA-β o Stosunek stężenia proinsuliny do insuliny • ocena insulinooporności: <ul style="list-style-type: none"> o zmiana wartości wskaźnika HOMA-IR o zmiana wartości wskaźnika QUICKI • ocena trwałości wyniku leczenia- zmiana stężenia HbA1c między 24 a 52. tygodniem • ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	

Faza dopasowania dawki metforminy (z ang. *titration period*):

- pacjenci nie stosujący aktualnie żadnej doustnej terapii hipoglikemizującej, stosujący doustną terapię inną niż metformina w dziennej dawce ≥ 1500 mg/d oraz chorzy przyjmujący metforminę w leczeniu

Nauck 2007 (Nauck 2007, Krobot 2012, Seck 2010, Seck 2011; NCT 00094770)

skojarzonym włączani byli początkowo do fazy dopasowania dawki metforminy, w której przyjmowali lek w stałej dawce przez co najmniej 8 tygodni

- pacjenci (którzy nie stosowali metforminy w stabilnej dawce ≥ 1500 mg/d) otrzymywali monoterapię metforminą przez co najmniej 8 tygodni w celu ustalenia dawki

Faza początkowa z placebo (z ang. placebo run-in) – 2 tygodnie:

- metformina oraz placebo (z pojedynczym zaślepieniem – z ang. single blind)
- pacjenci stosujący bezpośrednio przed włączeniem metforminę w dawce ≥ 1500 mg/d oraz z HbA1c $\geq 6,5\%$ i $\leq 10\%$ wkraczali od razu do fazy początkowej z placebo (z ang. placebo run-in period)

Faza zasadnicza (52 tyg.):

- **SITA + MET:** sitagliptyna 100 mg/d + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d)
- **GLIP + MET:** glipizyd w dawce dopasowanej 5 do 20 mg/d + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d)

Dopasowanie dawki glipizydu:

- dawkowanie glipizydu rozpoczynano od 5 mg/d i zwiększano do maksymalnie 20 mg/d w 3-tygodniowych odstępach do 18 tygodnia leczenia, dawkę zwiększano w przypadku stwierdzenia przedpościłkowej glikemii $> 6,1$ mmol/l (110 mg/dl)
- dawka glipizydu mogła nie być zwiększana, jeżeli w opinii badacza mogła doprowadzić do hipoglikemii u danego pacjenta
- przez cały okres trwania badania dawka glipizydu mogła zostać zredukowana celem zapobiegnięcia wystąpienia następnego epizodu hipoglikemii

Leczenie dodatkowe: zabronione było stosowanie jakiegokolwiek dodatkowego leczenia hipoglikemizującego; leki obniżające stężenie lipidów, leki stosowane w schorzeniach tarczycy, hormonalna terapia zastępcza, leki antykoncepcyjne mogły być stosowane dodatkowo, pod warunkiem zachowania ich stałych dawek w trakcie leczenia

- chorzy otrzymywali porady dietetyczne i dotyczące aktywności fizycznej, wg rekomendacji ADA (z ang. American Diabetes Association)

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni oraz kobiety z cukrzycą typu 2 • wiek 18 – 78 lat • brak doustnego leczenia hipoglikemizującego, leczenie jakimkolwiek lekiem hipoglikemizującym w monoterapii lub leczeniu skojarzonym • HbA1c 6,5 – 10,0% • stabilna dawka metforminy ≥ 1500 mg/d przez ≥ 8 tygodni poprzedzających włączenie do badania 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1 • insulinoterapia w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania • zaburzenia czynności nerek • stężenie glukozy w osoczu na czczo > 15 mmol/l (270 mg/dl) 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Średnie stężenie HbA1c (SD) [%]	Średni czas trwania cukrzycy typu 2 (SD) [lata]
SITA + MET	588	336 (57,1%)	56,8 (9,3)	31,2 (5,0)	7,7 (0,9)	6,5 (6,1)
GLIP + MET	584	358 (61,3%)	56,6 (9,8)	31,3 (5,2)	7,6 (0,9)	6,2 (5,4)

Nauck 2007 (Nauck 2007, Krobot 2012, Seck 2010, Seck 2011; NCT 00094770)

Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami				
Liczba chorych:	Poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej (populacja <i>per protocol</i>)	Ocena skuteczności klinicznej (populacja <i>all-patients treated</i>)	Ocena bezpieczeństwa (ITT)	Chorzy, którzy ukończyli badanie
SITA + MET	588	382	576	588	386
GLIP + MET	584	411	559	584	412
łącznie	1172	793	1135	1172	798

Wyniki

Skuteczność kliniczna (SITA + MET vs GLIP + MET)

- **średnia zmiana stężenia HbA1c [%] w 52. tyg.:** w populacji PP (N = 382 vs N = 411): -0,67 (95% CI: -0,75; -0,59) vs -0,67 (95% CI: -0,75; -0,59); MD = -0,01 (95% CI: -0,09; 0,08);
- **zmiana FPG po 52 tygodniach [mmol/l]** (N = 382 vs N = 407): -0,56 (95% CI: -0,81; -0,30) vs -0,42 (95% CI: -0,67; -0,17); MD = -0,14 (95% CI: -0,38; 0,11)
- **zmiana stężenia insuliny na czczo [pmol/l]** (N = 374 vs N = 393): 1,8 (95% CI: -4,8; 7,8) vs 6,6 (95% CI: 0,6; 12,6); MD = -5,4 (95% CI: -11,4; 0,6);
- **zmiana stężenia proinsuliny na czczo [pmol/l]:** (N = 371 vs N = 400): -2,5 (95% CI: -5,1; 0,1) vs 3,8 (95% CI: 1,3; 6,2); MD = -6,3 (95% CI: -8,7; -3,8);
- **zmiana stosunku stężenia proinsuliny do insuliny na czczo** (N = 365 vs N = 388): -0,016 (95% CI: -0,040; 0,009) vs 0,033 (95% CI: 0,009; 0,057); MD = -0,048 (95% CI: -0,072; -0,025);
- **zmiana wskaźnika HOMA-IR** (N = 368 vs N = 388): -0,1 (95% CI: -0,5; 0,4) vs 0,2 (95% CI: -0,3; 0,6); MD = -0,3 (95% CI: -0,7; 0,2);
- **zmiana masy ciała [kg]:** -1,5 (95% CI: -2,0; -0,9) kg vs +1,1 (95% CI: 0,5; 1,6) kg; MD = -2,5 kg (95% CI: -3,1; -2,0); p < 0,001

Bezpieczeństwo (SITA + MET vs GLIP + MET, N = 588 vs N = 584)

- **≥ 1 epizod hipoglikemii:** 29 (4,9%) vs 187 (32,0%);
- **liczba zdarzeń hipoglikemii:** 50 vs 657
- **≥ 1 AE:** 419 (71,3%) vs 444 (76,0%);
- **≥ 1 AE związane z leczeniem** (z ang. *drug related*): 85 (14,5%) vs 177 (30,3%);
- **≥ 1 SAE** (z ang. *serious*): 43 (7,3%) vs 44 (7,5%)
- **zgony:** 1 (0,2%) vs 2 (0,3%)
 - **przedwczesne zakończenie leczenia spowodowane:**
 - AE: 16 (2,7%) vs 21 (3,6%)
 - AE związanymi z leczeniem: 8 (1,4%) vs 8 (1,4%)
 - SAE: 6 (1,0%) vs 7 (1,2%)
 - SAE związanymi z leczeniem: 0 (0%) vs 0 (%)

Nauck 2007 (Nauck 2007, Krobot 2012, Seck 2010, Seck 2011; NCT 00094770)

Uwagi

- dawkowanie metforminy pozostawało na stałym poziomie przez cały okres badania
- u wszystkich pacjentów zastosowano dodatkowo doradztwo w kwestii żywienia oraz wysiłku fizycznego, zgodnie z zaleceniami *American Diabetes Association*
- pacjenci włączani byli do grup w stosunku 1:1
- w trakcie badania wykluczano pacjentów nie osiągniętych stopniowo zaostrzonych kryteriów kontroli choroby: FPG > 14,4 mmol/l (> 270 mg/dl) w 6. tyg. po ≥ 2 tygodniach przyjmowania maksymalnych dawek gli-pizydu lub placebo/glipizydu; FPG > 13,3 mmol/l (> 240 mg/dl) w okresie od 6. do 12. tygodnia; FPG > 12,2 mmol/l (> 220 mg/dl) w okresie od 12. do 18. tygodnia oraz FPG > 11,1 (220 mg/dl) w okresie od 18. do 30. tygodnia oraz HbA1c > 8,0% – w okresie od 30. do 52. tygodnia
- analizy głównego punktu końcowego wykonywano w populacji zgodnej z protokołem badania (PP, z ang. *per protocol*): chorzy, którzy ukończyli 52 tygodnie leczenia, nie spełniający kryteriów wykluczenia, w tym brak danych wyjściowych, brak danych dla 52. tygodnia leczenia oraz istotne złamanie protokołu badania;
- analiza dodatkowa: celem weryfikacji otrzymanych wyników przeprowadzona została analiza uwzględniająca populację chorych którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku oraz u których wykonano oznaczenia wyjściowe i ≥ 1 z kolejnych pomiarów (z ang. *all patients treated*); brakujące wartości do tej analizy imputowano metodą LOCF (z ang. *last observation carried forward*);
- ocena utrzymania odpowiedzi wykonywana została przy użyciu współczynnika COD (z ang. *Coefficient of Durability*), zdefiniowana jako stopień wzrostu HbA1c między 24. a 52. tyg. badania
- średnia dawka gli-pizydu w populacji PP wyniosła 10,3 mg/d
- analiza bezpieczeństwa uwzględniała chorych, którzy byli poddani randomizacji i otrzymali ≥ 1 dawkę leków

Tabela 220. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nauck 2011.

Nauck 2011 (Nauck 2011, doniesienia konferencyjne: Del Prato 2010, Langkilde 2012, Nauck 2011a; oraz Wygant 2012 NCT00660907)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	95 (w 10 krajach w Am PD i PN, Europie, Afryce Pn)
Okres obserwacji	52 tygodnie
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono
Analiza statystyczna	<p>ocena równoważności (<i>noninferiority</i>) dapagliflozyny dodanej do metforminy i glipizydu dodanego do metforminy we wpływie na zmianę stężenia HbA1c u chorych z cukrzycą typu 2; interwencje uznano za równoważne jeżeli dolna granica przedziału ufności dla różnicy średniej zmiany stężenia HbA1c pomiędzy grupami od wartości wyjściowej do 52. tygodnia była < 0,35%;</p> <p>dla głównego punktu końcowego przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,025$ dla testu jednostronnego, a dla dodatkowych punktów końcowych $p < 0,05$ dla testów dwustronnych;</p> <p>analiza hierarchiczna – drugorzędowe punkty końcowe oceniano kolejno (po wykazaniu istotności dla punktu stojącego wyżej w hierarchii), tylko w przypadku wykazania równoważności analizowanych interwencji dla głównego punktu końcowego</p>
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena różnicy zmian wartości HbA1c w 52. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, z uwzględnieniem dopasowania <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena zmian masy ciała (TBW, z ang. <i>total body weight</i>) w 52. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych odsetek chorych ≥ 1 zdarzeniem hipoglikemii (poważny „<i>major</i>”, łagodny „<i>minor</i>”, inny „<i>other</i>”) w trakcie 52-tygodniowego okresu podwójnie zaślepionego <ul style="list-style-type: none"> poważna hipoglikemia – epizod objawowej hipoglikemii wymagający interwencji osób trzecich w związku ze znacznym ograniczeniem świadomości, cechujący się stężeniem glukozy w surowicy krwi lub w krwi włośniczkowej < 3 mmol/l (< 54 mg/dl) oraz ustępujący po zastosowaniu glukozy lub glukagonu łagodna hipoglikemia – epizod objawowej hipoglikemii cechujący się stężeniem glukozy w surowicy krwi lub w krwi włośniczkowej < 3,5 mmol/l (< 63 mg/dl), bez względu czy była konieczna interwencja osób trzecich, lub epizod bezobjawowej hipoglikemii cechujący się stężeniem glukozy w surowicy krwi lub w krwi włośniczkowej < 3,5 mmol/l (< 63 mg/dl) nie kwalifikujący się jako poważny epizod

Nauck 2011 (Nauck 2011, doniesienia konferencyjne: Del Prato 2010, Langkilde 2012, Nauck 2011a; oraz Wygant 2012 NCT00660907)

- inne – epizod z objawami wskazującymi na hipoglikemię, ale bez potwierdzenia w pomiarach
- odsetek chorych uzyskujących zmniejszenie TBW $\geq 5\%$ w 52. tygodniu względem wartości wyjściowych
- eksploracyjne punkty końcowe: zmiana masy ciała w 52. tygodniu względem wartości wyjściowych w podgrupach z wyjściowo BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, ze względu na obwód talii, zmiana stężenia HbA1c u chorych z wyjściowym HbA1c $\geq 7\%$ i FGP
- odsetek chorych z HbA1c $< 7\%$ w 52. tygodniu u chorych z wyjściowo HbA1c $\geq 7\%$ i odsetek chorych z HbA1c $\leq 6,5\%$ w 52. tygodniu
- zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 52. tygodniu względem wartości wyjściowych
- procentowa zmiana stężenie całkowitego cholesterolu, LDL, HDL, trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w 52. tygodniu względem wartości wyjściowych
- ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

Faza stabilizacji dawki metforminy – 8 tygodni

- chorzy spełniający kryteria włączenia otrzymujący monoterapię metforminy w stabilnej dawce $< 1500 \text{ mg/dzień}$ lub w dawce zmiennej, lub w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym (OAD, z ang. *oral antidiabetic drug*)
- wycofanie OADs innych niż metformina
- stabilizacja dawki metforminy do $1500\text{-}2500 \text{ mg/dzień}$ u wszystkich chorych
- etap ten pomijano u chorych otrzymujących stabilną dawkę monoterapii metforminą ($1500\text{-}2500 \text{ mg/dziennie}$) przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem
- po ustabilizowaniu dawki metforminy zabroniona była jakakolwiek zmiana
- chorzy otrzymali porady dotyczące diety i stylu życia

Okres wprowadzający (*lead-in*) – 2 tygodnie

- wprowadzenie placebo

Faza podwójnie zaślepią (52 tygodnie): randomizacja do grup: **dapagliflozyna vs glipizyd**

- **faza zwiększania dawki – 18 tygodni**
 - kontynuacja metforminy w ustalonej dawce $1500\text{-}2500 \text{ mg/dzień}$
 - dapagliflozyna $2,5 \text{ mg}$ lub glipizyd 5 mg
 - zwiększanie dawki dapagliflozyny i glipizydu w 21-dniowych okresach, gdy stężenie FPG $\geq 6,1 \text{ mmol/l}$
 - dawki 2. etapu zwiększenia: dapagliflozyna 5 mg , glipizyd 10 mg
 - dawki 3. etapu zwiększenia: dapagliflozyna 10 mg , glipizyd 20 mg
 - zwiększanie dawek leków kontynuowano do uzyskania maksymalnej tolerowanej dawki (dla glipizydu przyjęto maksymalną dawkę 20 mg ze względu korzyści glikemicznych, wyższe dawki nie są rekomendowane)
- **faza podtrzymania dawki – 34 tygodnie**
 - zabronione było dalsze zwiększanie dawek leków
 - dozwolone było zmniejszenie dawek (aż do 0, wtedy podawano placebo) w przypadku nawracającej hipoglikemii

Faza dodatkowa: 156 tygodni

- od 31 marca 2008, w momencie daty publikacji obserwacja była kontynuowana

Leczenie dodatkowe: zabronione było stosowanie OADs innych niż metformina

Populacja

Kryteria włą-

- chorzy obu płci z cukrzycą typu 2
- niewystarczająca kontrola choroby (HbA1c $> 6,5\%$ i $\leq 10\%$) w trakcie stosowania met-

Nauck 2011 (Nauck 2011, doniesienia konferencyjne: Del Prato 2010, Langkilde 2012, Nauck 2011a; oraz Wygant 2012 NCT00660907)

czenia	formy lub metforminy i jednego innego OAD w dawce wynoszącej max połowę największej tolerowanej dawki, przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem do badania					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • FPG ≤ 15 mmol/l • stężenie peptydu C $\geq 0,33$ nmol/l <p><u>Kryteria wykluczenia związane z cukrzycą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1 • moczówka prosta (<i>diabetes insipidus</i>) • cukrzyca typu 2 wywołana kortykosteroidami • kwasica ketonowa (<i>diabetic ketoacidosis</i>) lub hiperosmotyczna nieketonowa śpiączka cukrzycowa w wywiadzie • słabo kontrolowana cukrzyca charakteryzująca się poliurią/polidypsją z $> 10\%$ utratą masy ciała • stosowanie insuliny w ciągu 1 roku przed włączeniem, z wyjątkiem hospitalizacji lub użycia w cukrzycy ciężarnych <p><u>Ogólne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI $> 45,0$ kg/m² • klirens kreatyniny < 60 ml/min • stosunek albuminy w moczu do kreatyniny $> 203,4$ mg/mmol • aktywność AST i/lub ALT i/lub kinazy kreatynowej $\geq 3 \times$ GGN • całkowite stężenie bilirubiny w osoczu > 34 μmol/l • całkowite stężenie hemoglobiny (Hb) ≤ 11 g/dl dla mężczyzn i ≤ 10 g/dl dla kobiet • nieprawidłowe stężenie tyreotropiny (TSH) • skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 110 mmHg • zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem • zastoinowa niewydolność serca • wrodzony cukromocz nerkowy • istotne zaburzenia nerek, wątroby, oddechowe, hematologiczne, onkologiczne, endokrynne, immunologiczne (włącznie z nadwrażliwością na leki badane), nadużywanie alkoholu i/lub substancji psychoaktywnych • ciąża i/lub karmienie piersią • stosowanie systemowych kortykosteroidów w dawce > 10 mg prednizolonu lub jego ekwiwalent w ciągu 30 dni przed włączeniem • operacyjne zmniejszenie żołądka w wywiadzie • stosowanie preparatów odchudzających w ciągu 30 dni przed włączeniem 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m ²]	Średnie stężenie HbA1c (SD) [%]	Średni czas trwania cukrzycy typu 2 (SD) [lata]
DAPA + MET	400	221 (55,3%)	58 (9)	31,7 (5,1)	7,7 (0,9)	6 (5)
GLIP + MET	401	220 (54,9%)	59 (10)	31,2 (5,1)	7,7 (0,9)	7 (6)
Wyjściowe różnice między	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					

Nauck 2011 (Nauck 2011, doniesienia konferencyjne: Del Prato 2010, Langkilde 2012, Nauck 2011a; oraz Wygant 2012 NCT00660907)

grupami				
Liczba chorych:	Włączeni / etap stabilizacji dawki metforminy / etap wprowadzający / poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej (z pomiarem początkowym i ≥ 1 późniejszym)	Ocena bezpieczeństwa (chorzy, którzy otrzymali leczenie)	Chorzy, którzy ukończyli badanie
DAPA + MET	-	400	406	322
GLIP + MET	-	401	408	314
łącznie	1217/996/922/816	801 (98,2%)	814 (99,8%)	636 (77,9%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (DAPA + MET VS GLIP + MET, N = 400 vs N = 401)

- zmiana stężenia HbA1c w 52. tyg.: -0,52 (95% CI: -0,60; -0,44) vs -0,52 (95% CI: -0,60; -0,44), MD = 0,00 (95% CI: -0,11; 0,11), w badaniu wykazano równoważność dapagliflozyny i glipizydu (dodanych do metforminy) we wpływie na zmianę stężenia HbA1c w 52. tygodniu leczenia
- zmiana TBW w 52. tyg.: -3,22 (95% CI: -3,56; -2,87) vs 1,44 (95% CI: 1,09; 1,78), MD = -4,65 (95% CI: -5,14; -4,17), p < 0,0001
- odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem hipoglikemii w okresie 52 tyg.: 3,5% vs 40,8%, różnica -37,2% (95% CI: -42,3%; -21,2%), p < 0,0001
- odsetek chorych z $\geq 5\%$ redukcją TBW w 52. tyg.: 33,3% vs 2,5%, różnica 30,8% (95% CI: 26,0%; 35,7%), p < 0,0001
- odsetek chorych kończących leczenie z powodu braku kontroli glikemicznej: 0,2% vs 3,6%, różnica -3,6% (95% CI: -5,3%; -1,5%)
- zmiana TBW u chorych z wyjściowym BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (N = 228 vs N = 222): -3,60 (95% CI: -4,12; -3,09) vs 1,55 (95% CI: 1,03; 2,07), MD = -5,15 (95% CI: -5,8; -4,42)
- zmiana TBW u chorych z wyjściowym BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (N = 331 vs N = 317): -3,35 (95% CI: -3,75; -2,95) vs 1,09 (95% CI: 1,00; 1,81), MD = -4,76 (95% CI: -5,3; -4,19)
- zmiana w obwodzie talii [cm] (N = 368 vs N = 379): -2,33 (95% CI: -2,85; -1,81) vs 1,09 (95% CI: 0,58; 1,60), MD = -3,42 (95% CI: -4,14; -2,69)
- zmiana stężenia HbA1c u chorych z wyjściowym HbA1c $\geq 7\%$ (N = 316 vs N = 323): -0,65 (95% CI: -0,74; -0,56) vs -0,63 (95% CI: -0,73; -0,54), MD = -0,02 (95% CI: -0,15; 0,11)
- odsetek chorych uzyskujących HbA1c < 7% w 52. tyg. u chorych z wyjściowym HbA1c $\geq 7\%$: 67/400 vs 109/401, 16,5% (95% CI: 13,0%; 20,1%) vs 27,5% (95% CI: 23,3%; 31,7%), różnica -11,0% (95% CI: -16,6%; -5,3%)
- zmiana FPG [mmol/l] (N = 399 vs N = 394): -1,24 (95% CI: -1,42; -1,07) vs -1,04 (95% CI: -1,22; -0,98), MD = -0,20 (95% CI: -0,44; 0,05)
- zmiana SBP w 52. tyg. [mmHg]: -4,3 vs 0,8, MD = -5,0 (95% CI: -6,7; -3,4)
- zmiana DBP w 52. tyg. [mmHg]: -1,6 vs -0,4, MD = -1,2 (95% CI: -2,3; -0,2)
- zmiana stężenie cholesterolu HDL w 52. tyg. [mmol/l]: 5,88 vs -0,16, MD = 0,156 (95% CI: 0,104; 0,210)

Del Prato 2010 i Nauck 2011a (104 tygodnie leczenia):

- zmiana stężenia HbA1c: -0,32 (95% CI: -0,42; -0,21) vs -0,14 (95% CI: -0,25; -0,03)
- zmiana TBW: -3,70 (95% CI: -4,16; -3,24) vs 1,36 (95% CI: 0,88; 1,84)

Wygant 2012

Nauck 2011 (Nauck 2011, doniesienia konferencyjne: Del Prato 2010, Langkilde 2012, Nauck 2011a; oraz Wygant 2012 NCT00660907)

- **odsetek chorych z kontrolą glikemii, zmniejszeniem masy ciała oraz brakiem hipoglikemii:** 20,6% vs 1,9%, różnica 18,7 (95% CI: 14,3; 23,8) punktów procentowych.

Bezpieczeństwo (DAPA + MET VS GLIP + MET, N = 406 vs N = 408)

- ≥ 1 AE: 318 (78,3%) vs 318 (77,9%)
- ≥ 1 AE związane z leczeniem: 110 (27,1%) vs 110 (27,0%)
- AE prowadzące do zakończenia badania: 37 (9,1%) vs 24 (5,9%)
- ≥ 1 SAE: 35 (8,6%) vs 46 (11,3%)
- ≥ 1 SAE związane z leczeniem: 6 (1,5%) vs 4 (1,0%)
- SAE prowadzące do zakończenia badania: 9 (2,2%) vs 8 (2,0%)
- zgony: 0 vs 3 (0,7%)
- najczęstsze AEs: zapalenie śluzówki nosa i gardła (10,6% vs 15,0%), nadciśnienie tętnicze (7,4% vs 8,6%), grypa (7,4% vs 7,4%), zakażenie dróg moczowych (7,4% vs 4,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (5,9% vs 7,6%)
- AEs specjalnego znaczenia: zdarzenia hipoglikemii ogółem 14 (3,4%) vs 162 (39,7%)
 - poważne: 0 vs 3 (0,7%)
 - łagodne: 7 (1,7%) vs 147 (36,0%)
 - inne: 7 (1,7%) vs 40 (9,8%)
 - prowadzące do zakończenia badania: 0 vs 6 (1,5%)
 - zaklasyfikowane jako SAE: 0 vs 3 (0,7%)
- przedwczesne zakończenie leczenia: 84 (20,1%) vs 94 (23,0%)
 - błędne włączenie: n = 1 vs n = 1
 - AEs: n = 33 vs n = 19
 - wystąpienie niezgodności z kryteriami włączenia: n = 6 vs n = 27
 - wycofanie zgody: n = 23 vs n = 32
 - utrata z obserwacji: n = 3 vs n = 3
 - słabe/brak przestrzegania zaleceń (*compliance*): n = 5 vs n = 1
 - zgony: n = 1 vs n = 3
 - inne: n = 11 vs n = 8

Del Prato 2010 i Nauck 2011a (104 tygodnie leczenia): Po 2 latach leczenie nie odnotowano istotnych różnic w częstości jakichkolwiek działań niepożądanych pomiędzy grupami. Większość obserwowanych Aes wystąpiła w 1. roku terapii, miała charakter łagodny do umiarkowanego oraz ustępowała po zastosowaniu leczenia standardowego.

Uwagi

- max 25% włączonych chorych miało stężenie HbA1c < 7%
- chorzy z niewystarczającą kontrolą glikemiczną w trakcie 52-tygodniowego okresu podwójnie zaślepionego byli wycofywani zgodnie z przyjętymi kryteriami: po stosowaniu maksymalnej wprowadzonej lub tolerowanej dawki przez ≥ 2 tygodnie, chorzy kończyli badanie jeśli ich FGP wynosiło:
 - > 15 mmol/l w tygodniach 3, 6 lub 9
 - > 13,3 mmol/l w tygodniach 12, 15 lub 18
 - > 12,2 mmol/l w tygodniach 26 lub 34
 - > 11,1 mmol/l w tygodniu 42
- ponieważ terapia metforminą jest przeciwwskazana u chorych z upośledzeniem czynności nerek, chorzy byli wycofywani w którymkolwiek momencie badania jeśli klirens kreatyniny obliczony wg równania Cockcroft-Gault'a wynosił < 60 ml/min
- randomizacja sekwencyjna za pomocą schematu generowanego komputerowo dostarczonego przez AstraZeneca; przydział badanych interwencji za pomocą interaktywnego systemu internetowego (IWRS,

Nauck 2011 (Nauck 2011, doniesienia konferencyjne: Del Prato 2010, Langkilde 2012 , Nauck 2011a; oraz Wygant 2012 NCT00660907)

z ang. *Interactive Web Response System*) w zbalansowanych blokach po 4, w celu zapewnienia odpowiedniego zbalansowania grup

- podwójne zaślepienie pacjentów i badaczy odnośnie stosowanych interwencji było utrzymane za pomocą techniki podwójnego maskowania (z ang. *double dummy*); metformina podawana była bez zaślepienia
- analiza bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji
- analiza skuteczności – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji i mieli dane dla pomiaru wyjściowego i ≥ 1 pomiaru z późniejszego okresu dla ≥ 1 punktu końcowego
- brakujące dane z 52. tygodnia imputowano metodą LOCF
- w trakcie podwójnie zaślepionego etapu (fazy zwiększania i podtrzymania dawki) ogółem 2,7% chorych otrzymujących dapagliflozynę i 15,9% stosujących glipizyd miało zmniejszoną dawkę stosowanego leku

3.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.8 Spis tabel

<i>Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	24
<i>Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.</i>	26
<i>Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.</i>	26
<i>Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	29
<i>Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.</i>	29
<i>Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.</i>	30
<i>Tabela 7. Opis przeglądu systematycznego Anderson 2012.</i>	34
<i>Tabela 8. Opis przeglądu systematycznego Brooks 2009.</i>	36
<i>Tabela 9. Opis przeglądu systematycznego Clar 2012.</i>	36
<i>Tabela 10. Opis przeglądu systematycznego Esther 2012.</i>	37
<i>Tabela 11. Opis przeglądu systematycznego Jabbour 2008.</i>	38
<i>Tabela 12. Opis przeglądu systematycznego Kim 2012.</i>	39
<i>Tabela 13. Opis przeglądu systematycznego Musso 2012.</i>	40
<i>Tabela 14. Opis przeglądu systematycznego Paisley 2013.</i>	41
<i>Tabela 15. Opis przeglądu systematycznego Plosker 2012.</i>	43
<i>Tabela 16. Opis przeglądu systematycznego Shah 2012.</i>	43
<i>Tabela 17. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do monoterapii metforminą; badania Bailey 2012 i Bolinder 2012.</i>	53
<i>Tabela 18. Wynik oceny jakości badań porównujących dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą z monoterapią metforminą według skali Jadad; badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.</i>	54
<i>Tabela 19. Opis utraty pacjentów w badaniach Bailey 2010 i Bolinder 2012, porównujących dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą z monoterapią metforminą.</i>	55
<i>Tabela 20. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań Bailey 2010 i Bolinder 2012.</i>	56
<i>Tabela 21. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów włączonych do badań Bailey 2010 i Bolinder 2012.</i>	58
<i>Tabela 22. Charakterystyki procedur (w czasie fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem), którym zostały poddane osoby badane w próbach Bailey 2010 i Bolinder 2012.</i>	60
<i>Tabela 23. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.</i>	63
<i>Tabela 24. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w populacji chorych z wyjściowym stężeniem HbA1c $\geq 9,0\%$; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.</i>	65
<i>Tabela 25. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w populacji chorych z wyjściowym wartością BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.</i>	65
<i>Tabela 26. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono HbA1c $< 7\%$ w 24. tygodniu badania; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.</i>	66

Tabela 27. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono HbA1c \leq 6,5% w 24. tygodniu badania; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.	67
Tabela 28. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	67
Tabela 29. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne rodzaje hipoglikemii; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	70
Tabela 30. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne rodzaje hipoglikemii w 50-tygodniowym okresie obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012 (publikacja Ljunggren 2012).	70
Tabela 31. Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w 24. i 102. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	71
Tabela 32. Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w 1. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.	73
Tabela 33. Średnia zmiana masy ciała w 24. i 102. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	73
Tabela 34. Średnia zmiana masy ciała w 24. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej w populacji chorych z wyjściową wartością BMI \geq 27 kg/m ² ; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.	75
Tabela 35. Liczba i odsetek chorych, u których zaobserwowano redukcję masy ciała \geq 5%; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	76
Tabela 36. Średnia zmiana obwodu talii w 24. i 102. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	77
Tabela 37. Średnia zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej w 24. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	78
Tabela 38. Średnia zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej w 24. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	79
Tabela 39. Średnia zmiana całkowitej gęstości mineralnej kości w 24. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	80
Tabela 40. Średnia zmiana gęstości mineralnej kości w 50. i 102. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej (kręgosłup lędźwiowy, szyjka kości udowej, staw biodrowy); dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	80
Tabela 41. Liczba i odsetek chorych, którzy wymagali terapii ratunkowej lub zakończyli leczenie z powodu słabej kontroli glikemii w okresie 102 tygodni obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	81
Tabela 42. Średnia zmiana punktacji skali EQ-5D i EQ-5D VAS w 24. tygodniu badania; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	82
Tabela 43. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności dapagliflozyny w porównaniu do glipizydu (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	83

Tabela 44. Wynik oceny jakości badania porównującego dapagliflozynę i glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą) według skali Jadad; badanie Nauck 2011.	84
Tabela 45. Opis utraty pacjentów w badaniu Nauck 2011, porównującym dapagliflozynę z glipizydem (oba w skojarzeniu z metforminą).	84
Tabela 46. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania Nauck 2011.	86
Tabela 47. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów włączonych do badania Nauck 2011.	87
Tabela 48. Charakterystyki procedur (w czasie fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem), którym zostały poddane osoby badane w próbie Nauck 2011.	88
Tabela 49. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	90
Tabela 50. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w podgrupie chorych z wyjściowym HbA1c $\geq 7,0\%$; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	91
Tabela 51. Liczba i odsetek chorych z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 7\%$, u których stwierdzono HbA1c $< 7\%$ w 52. tygodniu próby; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	92
Tabela 52. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono HbA1c $\leq 6,5\%$ w 52. tygodniu badania; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	92
Tabela 53. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	93
Tabela 54. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne rodzaje hipoglikemii; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	93
Tabela 55. Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w 52. i 104. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	94
Tabela 56. Średnia zmiana masy ciała w 52. i 104. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	95
Tabela 57. Średnia zmiana masy ciała w 52. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej w podgrupie chorych z wyjściową wartością BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ lub $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	96
Tabela 58. Liczba i odsetek chorych, u których zaobserwowano redukcję masy ciała $\geq 5\%$; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	96
Tabela 59. Średnia zmiana obwodu talii w 52. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowej; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	97
Tabela 60. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu braku kontroli glikemii; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	97
Tabela 61. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali złożony punkt końcowy; badanie Nauck 2011 (doniesienie konferencyjne Wygant 2012).	98
Tabela 62. Podsumowanie częstości działań niepożądanych na podstawie charakterystyki produktu (ChPL Forxiga 2012).	100
Tabela 63. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	108

Tabela 64. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	109
Tabela 65. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	111
Tabela 66. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	113
Tabela 67. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	114
Tabela 68. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	115
Tabela 69. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zakażenie górnych dróg oddechowych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.	116
Tabela 70. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	117
Tabela 71. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.	118
Tabela 72. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła grypa; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.	119
Tabela 73. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie płuc; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	119
Tabela 74. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła dławica piersiowa; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	120
Tabela 75. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	120
Tabela 76. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	121
Tabela 77. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zakażenie dróg moczowych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	123
Tabela 78. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie pęcherza; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	124
Tabela 79. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból pleców; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.	124
Tabela 80. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	125
Tabela 81. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły złamania; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	125
Tabela 82. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zgon; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.	126
Tabela 83. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	127

<i>Tabela 84. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.</i>	130
<i>Tabela 85. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.</i>	130
<i>Tabela 86. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bolinder 2012.</i>	133
<i>Tabela 87. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło niedociśnienie tętnicze; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.</i>	133
<i>Tabela 88. Zmiany parametrów laboratoryjnych; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.</i>	135
<i>Tabela 89. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej w 24. tygodniu próby; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.</i>	138
<i>Tabela 90. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali prawidłową wartość ciśnienia krwi w 24. tygodniu badania; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.</i>	141
<i>Tabela 91. Zmiana tętna w 24. tygodniu próby; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Bailey 2010.</i>	142
<i>Tabela 92. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.</i>	143
<i>Tabela 93. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.</i>	143
<i>Tabela 94. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.</i>	144
<i>Tabela 95. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane związane z prowadzonym leczeniem; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.</i>	144
<i>Tabela 96. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.</i>	145
<i>Tabela 97. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.</i>	145
<i>Tabela 98. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły najczęstsze działania niepożądane; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.</i>	146
<i>Tabela 99. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zgon; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.</i>	147
<i>Tabela 100. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.</i>	148
<i>Tabela 101. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.</i>	149
<i>Tabela 102. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.</i>	151

Tabela 103. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.....	152
Tabela 104. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło niedociśnienie tętnicze, odwodnienie lub hipowolemia; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011....	153
Tabela 105. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło upośledzenie czynności lub niewydolność nerek; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	154
Tabela 106. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia dotyczące upośledzenia czynności lub niewydolności nerek; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	154
Tabela 107. Średnie zmiany parametrów laboratoryjnych w czasie; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.....	156
Tabela 108. Średnie zmiany parametrów laboratoryjnych w 104 tyg. badania; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011 (doniesienie konferencyjne Langkilde 2012).	159
Tabela 109. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej w 52. tygodniu próby; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.	159
Tabela 110. Zmiana tętna serca w pozycji siedzącej w 52. tygodniu próby; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.....	160
Tabela 111. Zestawienie metodyki poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	163
Tabela 112. Zestawienie definicji populacji w których przedstawiono wynik dla poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	165
Tabela 113. Zestawienie ważniejszych kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	167
Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych ramion porównania pośredniego.	170
Tabela 115. Charakterystyka interwencji stosowanych u chorych włączonych do poszczególnych ramion porównania pośredniego.	171
Tabela 116. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian zawartości HbA1c podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji.	174
Tabela 117. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian zawartości HbA1c podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji – uwzględnienie wyników w populacji mITT badań Göke 2010 oraz Nauck 2007.....	175
Tabela 118. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian masy ciała podczas 52 tygodniowego okresu obserwacji.	177
Tabela 119. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania hipoglikemii podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji.	178
Tabela 120. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania hipoglikemii podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji.	180
Tabela 121. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych.....	182
Tabela 122. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania poważnych działań niepożądanych.....	184

Tabela 123. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem.....	185
Tabela 124. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem.....	187
Tabela 125. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych.....	188
Tabela 126. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych.	190
Tabela 127. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła.....	192
Tabela 128. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania grypy.	193
Tabela 129. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zapalenie oskrzeli.	195
Tabela 130. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania bólu głowy.....	196
Tabela 131. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zawrotów głowy.	198
Tabela 132. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania bólu pleców.	199
Tabela 133. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nudności.	200
Tabela 134. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania biegunki.....	202
Tabela 135. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia tętniczego.....	203
Tabela 136. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zgonów.....	204
Tabela 137. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny.	208
Tabela 138. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; dapagliflozyna (w skojarzeniu z metforminą) vs metformina; badania Bailey 2010 i Bolinder 2012.	222
Tabela 139. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; dapagliflozyna vs glipizyd (oba w skojarzeniu z metforminą); badanie Nauck 2011.....	224
Tabela 140. Charakterystyka metodyki badania Göke 2010.....	242
Tabela 141. Wynik oceny jakości badania Göke 2010 wg skali Jadad.....	243
Tabela 142. Opis utraty pacjentów w próbie klinicznej Göke 2010.	243
Tabela 143. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania Göke 2010.	244
Tabela 144. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Göke 2010.	245
Tabela 145. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie Göke 2010 – opis interwencji.....	247
Tabela 146. Średnia zmiana zawartości HbA1c po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.	248
Tabela 147. Liczba i odsetek chorych z zawartością HbA1c $\leq 6,5\%$; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.....	248
Tabela 148. Średnia zmiana masy ciała po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.	249
Tabela 149. Liczba i odsetek chorych z ≥ 1 epizodem hipoglikemii; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.....	249
Tabela 150. Liczba i odsetek chorych z ciężką hipoglikemią; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.....	250
Tabela 151. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.....	250

<i>Tabela 152. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.</i>	251
<i>Tabela 153. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.</i>	251
<i>Tabela 154. Liczba i odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.</i>	252
<i>Tabela 155. Średnia zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.</i>	253
<i>Tabela 156. Liczba i odsetek chorych u których odnotowano poszczególne działania niepożądane; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.</i>	253
<i>Tabela 157. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zgony; saksagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Göke 2010.</i>	255
<i>Tabela 158. Charakterystyka metodyki badania Nauck 2007.</i>	255
<i>Tabela 159. Wynik oceny jakości badania Nauck 2007 wg skali Jadad.</i>	256
<i>Tabela 160. Opis utraty pacjentów w próbie klinicznej Nauck 2007.</i>	257
<i>Tabela 161. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania Nauck 2007.</i>	257
<i>Tabela 162. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Nauck 2007.</i>	258
<i>Tabela 163. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie Nauck 2007 – opis interwencji.</i>	259
<i>Tabela 164. Średnia zmiana zawartości HbA1c po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.</i>	260
<i>Tabela 165. Średnia zmiana masy ciała po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.</i>	261
<i>Tabela 166. Liczba i odsetek chorych z ≥ 1 epizodem hipoglikemii; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.</i>	262
<i>Tabela 167. Liczba i odsetek chorych z ciężką hipoglikemią; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.</i>	262
<i>Tabela 168. Liczba i odsetek chorych u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.</i>	263
<i>Tabela 169. Liczba i odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.</i>	263
<i>Tabela 170. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.</i>	264
<i>Tabela 171. Liczba i odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.</i>	265
<i>Tabela 172. Liczba i odsetek chorych u których odnotowano poszczególne działania niepożądane; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.</i>	265
<i>Tabela 173. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił zgon; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą); badanie Nauck 2007.</i>	267
<i>Tabela 174. Charakterystyka metodyki badania Ferrannini 2009.</i>	268
<i>Tabela 175. Wynik oceny jakości badania Ferrannini 2009 wg skali Jadad.</i>	268
<i>Tabela 176. Opis utraty pacjentów w próbie klinicznej Ferrannini 2009.</i>	269
<i>Tabela 177. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania Ferrannini 2009.</i>	271
<i>Tabela 178. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ferrannini 2009.</i>	271

Tabela 179. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie Ferrannini 2009 – opis interwencji.	273
Tabela 180. Średnia zmiana zawartości HbA1c po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; sitagliptyna vs glipizyd (skojarzone z metforminą).	273
Tabela 181. Średnia zmiana masy ciała po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.	274
Tabela 182. Liczba i odsetek chorych z ≥ 1 epizodem hipoglikemii; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.	274
Tabela 183. Liczba i odsetek chorych z ciężką hipoglikemią; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.	275
Tabela 184. Liczba i odsetek chorych z jakimkolwiek działaniem niepożądanym; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.	275
Tabela 185. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.	276
Tabela 186. Liczba i odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.	277
Tabela 187. Liczba i odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.	277
Tabela 188. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z układem CCV; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.	278
Tabela 189. Liczba i odsetek chorych u których odnotowano poszczególne działania niepożądane; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.	278
Tabela 190. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił zgon; wildagliptyna vs glimepiryd (skojarzone z metforminą); badanie Ferrannini 2009.	280
Tabela 191. Charakterystyka metodyki badania Filozof 2010.	281
Tabela 192. Wynik oceny jakości badania Filozof 2010 wg skali Jadad.	281
Tabela 193. Opis utraty pacjentów w próbie klinicznej Filozof 2010.	282
Tabela 194. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania Filozof 2010.	283
Tabela 195. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Filozof 2010.	284
Tabela 196. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie Filozof 2010 – opis interwencji.	285
Tabela 197. Średnia zmiana zawartości HbA1c po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą), badanie Filozof 2010.	285
Tabela 198. Średnia zmiana masy ciała po 52 tygodniach terapii w odniesieniu do wartości początkowych; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie Filozof 2010.	286
Tabela 199. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiekolwiek działania niepożądane; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie Filozof 2010.	286
Tabela 200. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie Filozof 2010.	287
Tabela 201. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie Filozof 2010.	287
Tabela 202. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano klinicznie istotne działania niepożądane związane z układem CCV; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie Filozof 2010.	288

<i>Tabela 203. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono klinicznie istotne działania niepożądane związane z układem pokarmowym; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie Filozof 2010.</i>	<i>288</i>
<i>Tabela 204. Liczba i odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie Filozof 2010.</i>	<i>289</i>
<i>Tabela 205. Liczba i odsetek chorych u których odnotowano poszczególne działania niepożądane; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie Filozof 2010.</i>	<i>289</i>
<i>Tabela 206. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił zgon; wildagliptyna vs gliklazyd (skojarzone z metforminą); badanie Filozof 2010.</i>	<i>291</i>
<i>Tabela 207. Wyniki analizy wrażliwości wykonanej w ramach porównania pośredniego (badania tworzące sieć).</i>	<i>303</i>
<i>Tabela 208. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	<i>317</i>
<i>Tabela 209. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.</i>	<i>318</i>
<i>Tabela 210. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.</i>	<i>319</i>
<i>Tabela 211. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	<i>319</i>
<i>Tabela 212. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.</i>	<i>320</i>
<i>Tabela 213. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.</i>	<i>320</i>
<i>Tabela 214. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bailey 2010.</i>	<i>321</i>
<i>Tabela 215. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bolinder 2012.</i>	<i>325</i>
<i>Tabela 216. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ferrannini 2009.</i>	<i>330</i>
<i>Tabela 217. Charakterystyka (critical appraisal) badania Filozof2010.</i>	<i>334</i>
<i>Tabela 218. Charakterystyka (critical appraisal) badania Göke 2010.</i>	<i>338</i>
<i>Tabela 219. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nauck 2007.</i>	<i>342</i>
<i>Tabela 220. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nauck 2011.</i>	<i>346</i>

3.9 Spis wykresów

Wykres 1. Sieć zależności pomiędzy lekami biologicznymi wykorzystanymi w niniejszej analizie.	33
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji pierwotnych.	50
Wykres 3. Metaanaliza różnicy średnich zmian zawartości HbA1c po 24. tygodniach obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą).	64
Wykres 4. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipoglikemii ogółem w okresie 24 tygodni leczenia; dapagliflozyna vs placebo.	68
Wykres 5. Metaanaliza ryzyka wystąpienia hipoglikemii ogółem w okresie 102 tygodni leczenia; dapagliflozyna vs placebo.	69
Wykres 6. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia glukozy na czczo po 24. tygodniach obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą).	72
Wykres 7. Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała po 24. tygodniach obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą).	75
Wykres 8. Metaanaliza różnicy średnich zmian obwodu talii po 24. tygodniach obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą).	78
Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego; dapagliflozyna vs placebo.	109
Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego związanego z leczeniem; dapagliflozyna vs placebo.	110
Wykres 11. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych; dapagliflozyna vs placebo.	112
Wykres 12. Metaanaliza ryzyka zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; dapagliflozyna vs placebo.	114
Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; dapagliflozyna vs placebo.	116
Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; dapagliflozyna vs placebo.	118
Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego; dapagliflozyna vs placebo.	121
Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; dapagliflozyna vs placebo.	122
Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia dróg moczowych; dapagliflozyna vs placebo.	123
Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych w czasie 24 tygodni obserwacji; dapagliflozyna vs placebo.	128
Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych w czasie 102 tygodni obserwacji; dapagliflozyna vs placebo.	129
Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych w czasie 24 tygodni leczenia; dapagliflozyna vs placebo.	131
Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych w czasie 102 tygodni leczenia; dapagliflozyna vs placebo.	132
Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niedociśnienia; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą); dapagliflozyna vs placebo.	134
Wykres 23. Metaanaliza różnicy średnich zmian skurczowego ciśnienia tętniczego po 24. tygodniach obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą).	140

Wykres 24. Metaanaliza różnicy średnich zmian rozkurczowego ciśnienia tętniczego po 24. tygodniach obserwacji; dapagliflozyna vs placebo (oba w skojarzeniu z metforminą).	140
Wykres 25. Schemat zależności w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.	163
Wykres 26. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian zawartości HbA1c podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji.	175
Wykres 27. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian zawartości HbA1c podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji – uwzględnienie wyników w populacji MITT badań Göke 2010 oraz Nauck 2007.	176
Wykres 28. Wyniki porównania pośredniego dla oceny zmian masy ciała podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji.	178
Wykres 29. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania hipoglikemii podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji.	180
Wykres 30. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii.	182
Wykres 31. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych.	183
Wykres 32. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania poważnych działań niepożądanych.	185
Wykres 33. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem.	186
Wykres 34. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem.	188
Wykres 35. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych.	190
Wykres 36. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych.	191
Wykres 37. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła.	193
Wykres 38. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania grypy.	194
Wykres 39. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zapalenia oskrzeli.	196
Wykres 40. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania bólu głowy.	197
Wykres 41. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zawrotów głowy.	199
Wykres 42. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania bólu pleców.	200
Wykres 43. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nudności.	201
Wykres 44. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania biegunki.	203
Wykres 45. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania nadciśnienia tętniczego.	204
Wykres 46. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zgonów.	206
Wykres 47. Metaanaliza zmian zawartości HbA1c; DPP-4 vs SU.	292
Wykres 48. Metaanaliza zmian masy ciała; DPP-4 vs SU.	292
Wykres 49. Metaanaliza częstości występowania hipoglikemii; DPP-4 vs SU.	293
Wykres 50. Metaanaliza częstości występowania ciężkiej hipoglikemii; DPP-4 vs SU.	293
Wykres 51. Metaanaliza częstości występowania zgonów; DPP-4 vs SU.	294
Wykres 52. Metaanaliza częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; DPP-4 vs SU.	294

Wykres 53. Metaanaliza częstości przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych; DPP-4 vs SU.	295
Wykres 54. Metaanaliza częstości występowania poważnych działań niepożądanych; DPP-4 vs SU.	296
Wykres 55. Metaanaliza częstości występowania poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem; DPP-4 vs SU.	296
Wykres 56. Metaanaliza częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem; DPP-4 vs SU.	297
Wykres 57. Metaanaliza częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych; DPP-4 vs SU.	297
Wykres 58. Metaanaliza częstości występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła; DPP-4 vs SU.	298
Wykres 59. Metaanaliza częstości występowania bólu głowy; DPP-4 vs SU.	298
Wykres 60. Metaanaliza częstości występowania biegunki; DPP-4 vs SU.	299
Wykres 61. Metaanaliza częstości występowania nudności; DPP-4 vs SU.	299
Wykres 62. Zmiana zawartości HbA1c w czasie – badanie Nauck 2011.	300
Wykres 63. Zmiana zawartości HbA1c w czasie – badanie Göke 2009.	301
Wykres 64. Zmiana zawartości HbA1c w czasie – badanie Nauck 2007.	301
Wykres 65. Zmiana zawartości HbA1c w czasie – badanie Ferrannini 2009.	302
Wykres 66. Zmiana zawartości HbA1c w czasie – badanie Filozof 2010.	302