

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza efektywności klinicznej preparatu
Eucreas[®] (wildagliptyna+metformina)
u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2

© Copyright by [REDACTED]

Raport wykonano na zlecenie firmy *Novartis Poland Sp. z o.o.*
Kraków 2013

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....	9
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	10
3. STRESZCZENIE	17
4. METODYKA	26
4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	26
4.2. Pytanie kliniczne	28
4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	29
4.4. Metody identyfikacji badań.....	32
4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	32
4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	34
4.4.2.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	36
4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	37
4.6. Ocena jakości danych	38
4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	38
4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	40
4.7. Analiza ilościowa	40
4.7.1. Parametry efektywności klinicznej	40
4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	40
4.7.2.1. Analiza wyników dla zdarzeń rzadkich	41
4.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	42
4.8. Porównanie pośrednie	42
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WILDAGLIPTYNY W SKOJARZENIU Z METFORMINĄ W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2 43	
5.1. Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glicypiryd w skojarzeniu z metforminą	44
5.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	47
5.1.2. Charakterystyka interwencji.....	50
5.1.3. Analiza częściowa dla 52 tygodni leczenia (<i>interim analyses</i>)	52
5.1.3.1. Skuteczność kliniczna	52
5.1.3.2. Bezpieczeństwo	59
5.1.4. Analiza dla 104 tygodni leczenia (<i>final analyses</i>)	69
5.1.4.1. Skuteczność kliniczna	69
5.1.4.2. Bezpieczeństwo	82
5.2. Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs gliklazyd w skojarzeniu z metforminą	98
5.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	100
5.2.2. Charakterystyka interwencji.....	102
5.2.3. Skuteczność kliniczna	103

5.2.3.1.	Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA _{1C}	104
5.2.3.2.	Redukcja HbA _{1C} po 52 tygodniach leczenia	105
5.2.3.3.	Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG (poziom glukozy na czczo)	107
5.2.3.4.	Masa ciała	107
5.2.3.5.	Hipoglikemia	108
5.2.4.	Bezpieczeństwo	110
5.2.4.1.	Zgony	110
5.2.4.2.	Rezygnacja z badania ogółem	110
5.2.4.3.	Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych	111
5.2.4.4.	Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia	111
5.2.4.5.	Poważne działania niepożądane	112
5.2.4.6.	Działania niepożądane ogółem	112
5.2.4.7.	Działania niepożądane związane z leczeniem.....	113
5.2.4.8.	Klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez <i>Cardiovascular and Cerebrovascular Adjudication Committee</i>	114
5.2.4.9.	Klinicznie istotne pokarmowe działania niepożądane.....	114
5.2.4.10.	Pozostałe działania niepożądane	115
5.2.4.11.	Badania laboratoryjne i parametry życiowe.....	117
6.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WILDAGLIPTYNY W SKOJARZENIU Z METFORMINĄ I GLIMEPIRYDEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ 2 TYPU	118
6.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	118
6.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	119
6.3.	Charakterystyka interwencji	122
6.4.	Skuteczność kliniczna.....	123
6.4.1.	Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA _{1C}	123
6.4.2.	Redukcja poziomu HbA _{1C} po 24 tyg. leczenia	124
6.4.2.1.	Redukcja poziomu HbA _{1C} < 7% u pacjentów z wyjściowym HbA _{1C} ≥ 7%	124
6.4.2.2.	Redukcja poziomu HbA _{1C} < 7% u pacjentów z wyjściowym HbA _{1C} ≥ 7% i ≤ 8%	125
6.4.2.3.	Redukcja poziomu HbA _{1C} ≤ 6,5% u pacjentów z wyjściowym HbA _{1C} > 6,5%	126
6.4.3.	Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG (poziom glukozy na czczo).....	127
6.4.4.	Hipoglikemia.....	128
6.4.5.	Masa ciała	129
6.5.	Bezpieczeństwo	129
6.5.1.	Zgony.....	130
6.5.2.	Rezygnacje z badania	130
6.5.3.	Poważne działania niepożądane	131
6.5.4.	Działania niepożądane zgodnie z SOC	131

6.5.5. Najczęściej występujące działania niepożądane	133
7. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WILDAGLIPTYNY Z INSULINOTERAPIĄ U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2 PRZYJMĄCYCH METFORMINĘ I POCHODNĄ SULFONYLOMOCZNIKA	136
7.1. Bezpośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej insulino-terapii z placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepirydem	136
7.1.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	136
7.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	138
7.1.3. Charakterystyka interwencji.....	140
7.1.4. Skuteczność kliniczna	141
7.1.4.1. Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA _{1C}	142
7.1.4.2. Redukcja poziomu HbA _{1C} po 26 tyg. leczenia	142
7.1.4.3. Hipoglikemia	143
7.1.4.4. Masa ciała	144
7.1.5. Bezpieczeństwo	144
7.1.5.1. Zgony	144
7.1.5.2. Rezygnacje z badania.....	145
7.1.5.3. Poważne działania niepożądane	146
7.1.5.4. Działania niepożądane ogółem	146
7.1.5.5. Działania niepożądane zgodnie z SOC	147
7.1.5.6. Pozostałe działania niepożądane.....	148
7.2. Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej wildagliptyny z insulino-terapią u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryde	149
7.2.1. Heterogeniczność metodologiczna.....	149
7.2.2. Heterogeniczność kliniczna.....	150
7.2.3. Skuteczność kliniczna	152
7.2.4. Bezpieczeństwo	154
8. DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PREPARATU EUCREAS[®]	160
8.1.1. <i>PROVIL (Blüher 2012) [2]</i>	160
8.1.2. <i>Benford 2012 [1]</i>	164
8.1.3. <i>Rombopoulos 2012 [3]</i>	166
8.1.4. Podsumowanie i wnioski.....	166
9. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	169
9.1. Cel	169
9.2. Zakres analizy bezpieczeństwa.....	169
9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL.....	170
9.3.1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	173
9.3.2. Środki ostrożności dotyczące stosowania	175

9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA	177
9.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA	177
9.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL	178
9.7. PSUR (<i>Periodic Safety Update Report</i>) [10]	178
9.8. Analiza dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych	185
9.8.1. <i>Ligueros–Saylan 2008</i> [19].....	195
9.8.2. <i>Foley 2008</i> [20]	197
9.8.3. <i>Kothny 2008</i> [21]	199
9.8.4. <i>Schweizer 2010</i> [18]	201
9.8.4.1. Charakterystyka populacji/interwencji	201
9.8.4.2. Ocena bezpieczeństwa	203
9.9. Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie <i>premarketing clinical trials</i> [22, 23]	204
9.9.1. Cel	204
9.9.2. Ocena bezpieczeństwa.....	205
9.10. Analiza bezpieczeństwa wildagliptyny na podstawie abstraktów....	206
9.10.1. <i>Suzuki 2012</i> [24]	206
9.10.2. <i>Mathieu 2012</i> [25].....	207
10. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	208
11. OCENA JAKOŚCI DANYCH WEDŁUG GRADE	233
12. WNIOSKI.....	246
12.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej.....	246
12.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	248
13. OGRANICZENIA	250
13.1. Ograniczenia wyników	252
13.1.1. Badania biorównoważności.....	255
13.1.1.1. <i>He, Paladini 2008</i> [5]	255
14. DYSKUSJA	257
14.1. Wyszukiwanie.....	257
14.2. Wybór komparatora	259
14.3. Wiarygodność zewnętrzna	261
14.4. Wiarygodność wewnętrzna	262
14.5. Dyskusja z przeglądami	263
14.6. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej	280
14.6.1. <i>Bosi 2009</i> [1].....	280
14.6.1.1. Skuteczność	282
14.6.1.2. Bezpieczeństwo	283
14.6.2. <i>Forst 2013</i> [2]	286

14.6.2.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	286
14.6.2.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	287
14.6.2.3.	Charakterystyka interwencji.....	289
14.6.2.4.	Skuteczność kliniczna	289
15.	ZAŁĄCZNIKI	291
15.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	291
15.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	292
15.3.	Diagram wyszukiwania publikacji	302
15.4.	Opis arkusza Jadad	303
15.5.	Formularze ekstrakcji danych	306
15.5.1.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	306
15.5.2.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	307
15.5.3.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)	308
15.5.4.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)	309
15.5.5.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	310
15.5.6.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	311
16.	PIŚMIENNICTWO	312
16.1.	Metodyka	312
16.2.	Badania włączone do analizy głównej	312
16.2.1.	Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą	312
16.2.2.	Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs gliklazyd w skojarzeniu z metforminą	313
16.2.3.	Analiza efektywności klinicznej wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem.....	313
16.2.4.	Analiza efektywności klinicznej insuliny glargine w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem vs placebo w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem	313
16.3.	Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej preparatu <i>Eucreas</i> [®]	314
16.4.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	314
16.5.	Ograniczenia	316
16.6.	Dyskusja	316
16.6.1.	Dyskusja z innymi przeglądami.....	317
16.6.2.	Dodatkowa analiza efektywności klinicznej	319
16.7.	Badania wyłączone z analizy głównej	319
17.	SPIS TABEL	330
18.	SPIS WYKRESÓW	339

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

[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]

Data zakończenia analizy: marzec 2013 r.

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

2. INDEKS SKRÓTÓW

ACE	inhibitory konwertazy angiotensyny (<i>angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>)
ACS	ostre zespoły wieńcowe (<i>acute coronary syndromes</i>)
AD	leki przeciwcukrzycowe (<i>antidiabetic drugs</i>)
AEs	działania niepożądane (<i>adverse events</i>)
alfa-GL	inhibitory alfa-glukozydazy
ALO	alogliptyna
ALT	aminotransaminaza alaninowa (<i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznej
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	antagonista receptora angiotensyny II (<i>angiotensin receptor blockers</i>)
AST	aminotransaminaza asparaginianowa (<i>aspartate transaminase</i>)
AUC	pole pod krzywą (<i>area under the curve</i>)
bd	brak danych
bid	2 razy dziennie
BMI	współczynnik masy ciała (<i>body mass index</i>)
CADTH	<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCAC	<i>Cardiovascular and Cerebrovascular Adjudication Committee</i>
CCDS	<i>Company Core Data Sheet</i>
CCV	sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (<i>cardiovascular and cerebrovascular</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CV	sercowo-naczyniowe (<i>cardiovascular</i>)
CVD	choroby sercowo-naczyniowe (<i>cardiovascular diseases</i>)
d	dość
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
dL	decylitr
DPP-4 / DPP-IV	inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4
DSP	<i>Adelphi Diabetes Disease Specific Programme</i>
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>Evidence Based Medicine</i>)
EED	<i>Economic Evaluation Database</i>
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	<i>The European Medicines Agency</i>
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (<i>European Public Assessment Report</i>)
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (<i>end stage renal disease</i>)
FAS	populacja <i>full analysis set</i>
FDC	połączenie leków w jednej tabletkce (<i>fixed dose combination</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FF	skojarzenie leków w osobnych tabletkach (<i>free form</i>)
FPG	stężenie glukozy w osoczu na czczo (<i>fasting plasma glucose</i>)
GFR	przepływ kłębkowy (<i>glomerular filtration rate</i>)
GIP	żołądkowy peptyd hamujący (<i>gastric inhibitory polypeptide</i>)
GLARG/MET/GLI	insulina glargine podawana w skojarzeniu z metforminą oraz glimepirydem

GLI	glimepiryd
GLI/MET	glimepiryd podawany w skojarzeniu z metforminą
GLK	gliklazyd
GLK/MET	gliklazyd podawany w skojarzeniu z metforminą
GLP-1	peptyd glukagonopodobny 1
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i>
h	godzina (<i>hour</i>)
HA	organ stanowiący (<i>Health Authority</i>)
HbA_{1c}	hemoglobina glikowana
HCP	specjaliści służby zdrowia (<i>healthcare professionals</i>)
HDL	lipoproteiny wysokiej gęstości (<i>high density lipoproteins</i>)
HMG CoA	reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A
HOMA-IR	wskaźnik insulinooporności (<i>homeostatic model assessment – insulin resistance</i>)
HR	<i>hazard ratio</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
i.v.	wstrzyknięcie dożylnie (<i>intra vene/intravenosus</i>)
IM	medycyna wewnętrzna (<i>internal medicine</i>)
IMAC	<i>Internal Medicine Adjudication Committee</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INS	insulina
IS	istotne statystycznie
ISR-G	wskaźnik poposiłkowego stężenia wydzielanej insuliny do stężenia glukozy (<i>insulin secretory rate relative to glucose</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (<i>intention-to-treat</i>)
IVRS	system odpowiedzi głosowych (<i>interactive voice response system</i>)

JADAD	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
kg	kilogram (10^3 g)
LDL	lipoproteiny niskiej gęstości (<i>low density lipoprotein</i>)
LIN	linagliptyna
LOCF	metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (<i>last observation carried forward</i>)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (<i>major cardiovascular events</i>)
MAH	podmiot odpowiedzialny za wprowadzenie do obrotu produktów leczniczych (<i>Marketing Authorisation Holder</i>)
MD	różnica średnich (<i>mean difference</i>)
MDRD	<i>Modification of Diet In Renal Disease</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MET	metformina
PL/MET/GLI	placebo podawane w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem
mg	miligram (10^{-3} g)
M-H	metoda Mantela-Heanszla
MI	zawał mięśnia sercowego (<i>myocardial infarction</i>)
mies.	miesiąc
min.	minuta
ml	mililitr (10^{-3} L)
mmol/l	miliomol (10^{-3} mol) na litr
N	liczebność grupy
n	liczba przypadków
NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NHS EED	<i>NHS Economic Evaluation Databases</i>

NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	<i>number needed to harm</i>
NNT	<i>number needed to treat</i>
non-HDL	cholesterol frakcji innej niż HDL (<i>high density lipoprotein</i>)
NS	nieistotne statystycznie
NYHA	<i>New York Hart Association</i>
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (<i>oral antydiabetics agents</i>)
OHA	doustne leki przeciwcukrzycowe/hipoglikemizujące (<i>oral hypoglycemic agents</i>)
OR	iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
p	prawdopodobieństwo testowe (<i>p-value</i>)
p.o.	podawanie leku drogą doustną (łac. <i>per os</i>)
PE	populacja <i>efficacy</i>
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania
PIO	pioglitazon
pkt.	punkt
PL	placebo
PL/MET/GLI	placebo podawane w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem
pmol/L	pikomol (10^{-9} mol) na litr
PP	<i>per-protocol</i>
PPA	<i>per-protocol analysis</i>
PPG	poziom glukozy we krwi po posiłku (<i>postprandial glucose</i>)
PPS	<i>per protocol set</i>
PSUR	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (<i>Periodic Safety Update Report</i>)
pts.	pacjenci (<i>patients</i>)

qd	raz dziennie
QT_c	skorygowana wartość długości odstępu QT (czas pełnego cyklu pobudzenia i powrotu do stanu wyjściowego mięśniówki komór serca)
QUOROM	diagram wyszukiwania publikacji
r.	rok
r. ż.	rok życia
RB	korzyści względne (<i>relative benefit</i>)
RCT	randomizowane badania kliniczne (<i>randomized clinical trials</i>)
RR	ryzyko względne (<i>risk ratio</i>)
SAX	saksagliptyna (<i>saxagliptin</i>)
SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
SD	odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (<i>standard error</i>)
SFM	sulfonylomocznik
SIT	sitagliptyna
SOC	Klasyfikacja Układów i Narządów (<i>system organ class</i>)
SPC	kombinacja leków w jednej tabletkie (<i>single pill combination</i>)
ST	faza repolaryzacji mięśnia komór serca
t_{1/2}	czas półtrwania substancji w organizmie
TEAE	<i>treatment-emergent adverse events</i>
TIA	przejściowy atak niedokrwienny (<i>transient ischemic attack</i>)
t_{max}	czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia substancji w organizmie
TSH	hormon tyreotropowy (<i>Thyroid-stimulating hormone</i>)
tyg.	tygodnie
TZD	tiazolidynodion

ULN	górna granica normy (<i>upper limit of norm</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
VLDL	<i>very-low-density lipoprotein</i>
vs	<i>versus</i>
WIL	wildagliptyna
WIL+MET	1 tabletkę leku zawierającą dwie substancje czynne: wildagliptynę i metforminę
WIL/GLI	wildagliptyna podawana w skojarzeniu z glimepirydem
WIL/MET	wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą
WIL/MET/GLI	wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem
WIL/MET/SFM	wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem
WIL/SFM	wildagliptyna podawana w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem
WMD	średnia ważona różnic (<i>weighted mean difference</i>)
ww.	wyżej wymieniony
μmol/l	mikromol (10^{-6} mol) na litr
μU/l	10^{-6} jednostki/litr
μg	mikrogram (10^{-6} gram)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem raportu jest odpowiedź na pytania:

- czy zastosowanie wildagliptyny podawanej w jednej tabletkie z metforminą (Eucreas®) u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, wykazuje: 1) nie „gorszą” (*non-inferiority*) skuteczność kliniczną oraz lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu ze standardową terapią dwulekową stosowaną w Polsce tj. pochodną sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd) + metformina; 2) porównywalną efektywność kliniczną względem insulinoterapii (schemat: insulina bazalna + metformina)?
- czy zastosowanie wildagliptyny podawanej w jednej tabletkie z metforminą (Eucreas®) w trójskładnikowej terapii doustnej z pochodną sulfonilomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano

odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku zastosowania diety, ćwiczeń fizycznych oraz maksymalnych tolerowalnych dawek dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) wykazuje: 1) lepszą skuteczność kliniczną oraz zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika + metformina + placebo; 2) porównywalną efektywność kliniczną względem insulinoterapii (schemat: insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika)?

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w dokumencie stanowiącym załącznik do niniejszego przeglądu. Celem niniejszej analizy było wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania przez płatnika publicznego technologii w omawianym wskazaniu.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Poland Sp. z o.o.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali Jadad. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*).

Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect® 2.6.8*.

W przypadku porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną wykorzystano

zmodyfikowaną metodę Buchera (1997) opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*”, *CADTH March 2009*.

Należy w tym miejscu wyraźnie podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

Wyniki

Do opracowania planowano włączyć badania kliniczne z randomizacją, w których ocenianą interwencją jest wildagliptyna podawana w jednej tabletkie z metforminą (preparat Eucreas®) we wnioskowanej populacji pacjentów.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono jednak badań klinicznych spełniających powyższe kryteria.

Jednakże, w oparciu o badanie *He, Paladini 2008*, w którym wykazano biorównoważność pomiędzy zastosowaniem jednej tabletki leku zawierającej substancje czynne: wildagliptynę-metforminę a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy w osobnych tabletkach, wnioskowanie dotyczące terapii skojarzonej można uogólnić na ocenianą interwencję (preparat Eucreas®).

W związku z powyższym, autorzy raportu zdecydowali się włączyć do analizy randomizowane badania kliniczne, w których interwencją ocenianą jest wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek we wnioskowanej populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby do dn. 04 lutego 2013 r. odnaleziono 3 badania typu *head-to-head* spełniające kryteria włączenia do analizy głównej: *CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010)*, *Filozof 2010* oraz *NCT 01233622* porównujące odpowiednio: WIL/MET vs GLI/MET;

WIL/MET vs GLK/MET oraz WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI.

Nie odnaleziono badań *head to head* porównujących wildagliptynę stosowaną w ocenianych schematach z insulinoterapią (insulina w skojarzeniu z metforminą oraz łącznie z metforminą i pochodną sulfonylomocznika). Autorzy opracowania przeprowadzili analizę pośrednią metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną.

W tym celu przeprowadzono kolejne wyszukiwanie (przeprowadzone do dnia 05 marca 2013 r.) celem odnalezienia badań pierwotnych z insulinoterapią. W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedynie 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy pośredniej: *Russell-Jones 2009*. Próba kliniczna *Russell-Jones 2009* porównuje skuteczność i bezpieczeństwo liraglutynu vs placebo vs insulina glargine (wszystkie substancje w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem).

A zatem, jedynie dla terapii trójlekowej (WIL/MET/GLI) będzie możliwe porównanie z insulinoterapią (GLARG/MET/GLI) przez wspólną grupę referencyjną PL/MET/GLI.

W związku z brakiem adekwatnych badań, niemożliwym było przeprowadzenie analiz pośredniej dla WIL/MET względem insuliny bazalnej podawanej odpowiednio w skojarzeniu z metforminą.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej WIL/MET z GLI/MET w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne badanie kliniczne *CLAF237A2308* typu *non-inferiority (podtyp II A)*, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną wildagliptyny WIL/MET z GLI/MET u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy w monoterapii. Do badania *CLAF237A2308* odnaleziono trzy opisujące go pełnotekstowe publikacje: *Ferrannini 2009* (52 tyg. leczenia - *interim*

analyses), *Matthews 2010*, *Ahren 2010* (104 tyg. leczenia - *final analyses*).

Hipotezę „nie gorszej” skuteczności WIL/MET vs GLI/MET testowano w ocenie poprawy kontroli glikemii: mierzonej średnią zmianą poziomu hemoglobiny glikowanej po 52 i 104 tyg. oraz średnią zmianą poziomu glukozy na czczo (FPG) po 104 tyg.

Porównywane interwencje podawane były doustnie w postaci tabletek: wildagliptyna w dawce 50 mg dwa razy dziennie natomiast glimepiryd w dawce 6 mg raz

dziennie. Dodatkowo, wszyscy pacjenci otrzymywali w stałej dawce metforminę.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą jest terapią „nie gorszą” od terapii glimepirydem podawanym również w skojarzeniu z metforminą w ocenie poprawy kontroli glikemii mierzonej średnią zmianą poziomu hemoglobiny glikowanej oraz średnią zmianą poziomu glukozy na czczo zarówno po 52 tyg. jak i 104 tyg.

Dodatkowo oceniane interwencje (WIL/MET vs GLI/MET) cechują się podobnym profilem skuteczności (wyniki nieistotne statystycznie) w przypadku redukcji poziom $HbA_{1c} < 7\%$ bez odnotowanych przypadków hipoglikemii oraz redukcji poziomu HbA_{1c} w podgrupie pacjentów z wyjściowym poziomem hemoglobiny glikowanej $> 8\%$ po 52 tyg., a także w przypadku redukcji: poziomu HbA_{1c} poniżej $< 7\%$ po 52 i 104 tyg. oraz poniżej $\leq 6,5\%$ po 104 tyg. leczenia.

Oceniana interwencja w porównaniu do grupy kontrolnej przyniosła znamienne korzystne efekty w postaci spadku masy ciała zarówno po 52 jak i 104 tyg. leczenia. Wykazano również znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w częstości występowania hipoglikemii ogółem. Należy zaznaczyć, iż w grupie leczonej WIL/MET nie odnotowano żadnych przypadków hipoglikemii ciężkiej zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg., jak i 104 tyg.

W badaniu poddano ocenie również parametry gospodarki lipidowej po 52 i 104 tyg. leczenia. Zarówno po 52 i 104 tyg. leczenia w obu grupach odnotowano nieznaczną poprawę w poziomie lipidów względem wartości wyjściowej.

Wykazano różnice znamienne statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi na korzyść wildagliptyny w zmniejszeniu udziału proinsuliny w sekcji komórek beta po 104 tygodniach obserwacji. Ponadto, w obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną redukcję poposiłkowego stężenia glukozy oraz wzrost parametru ISR-G. Dodatkowo, w grupie wildagliptyny zaobserwowano istotny spadek poposiłkowego stężenia glukagonu, podczas gdy w grupie glimepirydu zarejestrowano wzrost tego parametru.

Znamienne większy wzrost stężenia insuliny poposiłkowej odnotowano w grupie glimepirydu, natomiast w grupie wildagliptyny większy wzrost poposiłkowego stężenia peptydu glukagopodobnego.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno dla 52, jak i 104 tygodni wykazała, iż wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą w dawce 50 mg dwa razy dziennie jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa. Wyniki uzyskane po 52 tygodniach leczenia są zbieżne z wynikami uzyskanymi po 104 tygodniach.

Z przeprowadzonej analizy wynika, iż po 104 tygodniach terapii wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść wildagliptyny w ocenie następujących punktów końcowych: działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, pozostałych klinicznie istotnych działań niepożądanych ogółem oraz pozostałych klinicznie istotnych działań niepożądanych związanych z obrzękiem. Istotną informacją jest także fakt, iż częstość występowania zgonów po 2 latach zastosowanego leczenia w obu analizowanych grupach była do siebie zbliżona (brak różnic znamienych statystycznie) oraz nie przekraczała 0,5%. Dodatkowo nie odnotowano wystąpienia przypadków zgonów, które mogłyby być związane z zastosowanym leczeniem. Wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w częstości występowania zawału mięśnia serca.

Na podstawie dokonanych obliczeń (104 tyg.) wykazano ponadto znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w szansie wystąpienia takich działań niepożądanych jak: zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie oraz obrzęk obwodowy.

W przypadku pozostałych ocenianych po 104 tyg. leczenia działań niepożądanych (rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia, poważne działania niepożądane, klinicznie istotne działania niepożądane CCV oraz klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez IM) nie uzyskano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupą wildagliptyny a grupą glimepirydu.

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż preparat Galvus® można uznać za terapię o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do glimepirydu zarówno dla rocznego, jak i 2 letniego okresu

obserwacji. Wildagliptyna podawana w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa oraz tolerancji.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej WIL/MET z GLK/MET w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne (*podtyp II A*) spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: *Filozof 2010*. Włączone do analizy badanie jest wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym eksperymentem typu *non-inferiority* bezpośrednio porównującym efektywność kliniczną wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą z gliklazydem również podawanym w skojarzeniu z metforminą w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania metforminy w monoterapii. Okres leczenia w badaniu *Filozof 2010* wynosi 52 tygodnie.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że terapia wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą jest nie gorsza w redukcji HbA_{1c} niż terapia gliklazydem w skojarzeniu z metforminą po 52 tyg. leczenia. Odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję HbA_{1c} do wartości < 7% rozłożyły się równomiernie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (wynik nieistotny statystycznie).

W grupie komparatora (GLK/MET) znacząco częściej odnotowywano po 52 tyg. badania redukcję hemoglobiny glikowanej do wartości HbA_{1c} ≤ 6,5% w porównaniu do grupy ocenianej interwencji (WIL/MET). Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała znamienność statystyczną na korzyść (GLK/MET). Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności dla parametru NNH można wnioskować o braku istotności klinicznej.

Leczenie wildagliptyną jest terapią nie gorszą niż terapia gliklazydem w poprawie kontroli glikemii mierzonej FPG. W grupie interwencji wystąpił mniejszy przyrost masy ciała (+0,08 kg) w porównaniu do grupy komparatora w którym odnotowano wzrost masy ciała o 1,36 kg. Obserwacje w zakresie incydentów hipoglikemii przemawiają na korzyść interwencji metformina+wildagliptyna, gdzie odnotowano prawie dwukrotnie mniej epizodów hipoglikemii w porównaniu do grupy metformina+gliklazyd.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano statystycznie istotną zmianę masy ciała po 52 tygodniach (0,08 kg w grupie metformina+wildagliptyna oraz 1,36 kg w grupie metformina+gliklazyd). Obserwacje w zakresie incydentów hipoglikemii przemawiają na korzyść interwencji metformina+wildagliptyna, gdzie odnotowano prawie dwukrotnie mniej epizodów hipoglikemii w porównaniu do grupy metformina+gliklazyd.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż wildagliptyna cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa niż gliklazyd po 52 tygodniach leczenia (oba leki podawane z metforminą). Wykazano znamienne statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji dla takich punktów końcowych jak: działania niepożądane związane z leczeniem, astenia, drżenie oraz pocenie się. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie wykazano znamienności statystycznej.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej WIL/MET/GLI z PL/MET/GLI u pacjentów z cukrzycą typu 2

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne (*podtyp II A*) spełniające

kryteria włączenia do analizy (*NCT 01233622*). Badanie *NCT 01233622* porównuje skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny

w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (glimepirydem) względem placebo, u pacjentów, którzy nie uzyskali właściwej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy i glimepirydu. Wyniki analizy zostały przedstawione dla 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Wyniki analizy statystycznej wskazują na wyższą skuteczność wildagliptyny nad placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd. Przeprowadzona analiza skuteczności obejmowała interpretację takich punktów końcowych jak: kontrola glikemiczna mierzona poziomem HbA_{1c}, kontrola glikemiczna mierzona FPG, hipoglikemia oraz zmiana masy ciała (wyniki przedstawione w sposób opisowy).

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż terapia WIL/MET/GLI w porównaniu z PL/MET/GLI przyniosła statystycznie znamienne korzyści w następujących punktach końcowych: średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowych, redukcja HbA_{1c} do poziomu < 7% oraz redukcja poziomu HbA_{1c} ≤ 6,5%, jak również średnia zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowych.

Natomiast w szansie wystąpienia po 24-tygodniowej terapii hipoglikemii oraz hipoglikemii ciężkiej nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej wildagliptyny z insulinoterapią u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną wildagliptyny względem insulinoterapii nie zidentyfikowano żadnych prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Porównanie wykonano, zatem metodą pośrednią przez wspólny komparator (placebo + metformina + glimepiryd), wykorzystując metodę Buchera. Zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy pośredniej – *NCT 01233622* i *Russell-Jones 2009*.

Porównanie pośrednie możliwe było dzięki zbliżonej pod względem cech demograficznych (tj. płeć, wiek, masa ciała, BMI) charakterystyce wyjściowej populacji pacjentów w zidentyfikowanych próbach klinicznych

W przeprowadzonej analizie bezpieczeństwa dla 24-tygodniowego okresu leczenia WIL/MET/GLI lub PL/MET/GLI nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w szansie wystąpienia zgonów, rezygnacji pacjentów z badania ogółem, rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem oraz poważnych działań niepożądanych. Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała również znamienności statystycznej dla większości działań niepożądanych według *System Organ Class* oraz występujących u ≥ 2% pacjentów. Jedynie w przypadku zaburzeń związanych z układem nerwowym, zaburzeń skórnych oraz związanych z tkanką podskórną, jak również w szansie wystąpienia nadmiernego pocenia pomiędzy porównywanymi grupami wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej jednoznacznie wskazują, iż wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem stanowi skuteczną, a także bezpieczną terapię w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku zastosowania diety, ćwiczeń fizycznych oraz maksymalnych tolerowalnych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych (metformina i pochodna sulfonilomocznika).

włączonych do przeglądu. Także średnie wyjściowe wartości HbA_{1c} w poszczególnych analizowanych grupach pacjentów były porównywalne (8,75% vs 8,25%). W obu próbach klinicznych w grupie referencyjnej (PL/MET/GLI) analizowano zbliżone liczby pacjentów (160 i 115 pacjentów). Łącznie do analizy włączono 158 osób po stronie wildagliptyny oraz 234 chorych po stronie insulinoterapii. Czas trwania leczenia w poszczególnych badaniach wyniósł: 24 tyg. w próbie klinicznej *NCT 01233622* i 26 tyg. w badaniu *Russell-Jones 2009*.

Wyniki analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Buchera wskazują na porównywalną skuteczność pomiędzy wildagliptyną i insuliną glargine u pacjentów

z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd.

W wyniku przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej wildagliptyny względem insuliny glargine stosowanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie analizowanych punktów końcowych. Różnica średnich zmian poziomu hemoglobiny glikowanej pomiędzy pośrednio porównywaną wildagliptyną a insuliną glargine wyniosła -0,09 (95% CI: -0,28; 0,46). Iloraz szans wystąpienia poziomu $HbA_{1c} < 7\%$ w grupie pacjentów otrzymujących wildagliptynę względem pacjentów przyjmujących insulinę glargine wynosi 1,47 (95% CI: 0,53; 4,14). A obliczony iloraz szans wystąpienia hipoglikemii w grupie otrzymującej wildagliptynę względem pacjentów przyjmujących insulinę glargine równy jest 1,38 (95% CI: 0,25; 7,79).

Analiza bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny i insuliny glargine nie wykazała istotnych statystycznie

różnic w szansie wystąpienia: rezygnacji pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych, jak również większości działań niepożądanych pogrupowanych według SOC oraz poszczególnych działań niepożądanych (zawroty głowy, infekcje dróg moczowych, bóle głowy, zapalenie gardła, oraz bóle pleców). Różnice istotne statystycznie na korzyść insulinoterapii wykazano jedynie w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Natomiast w przypadku zaburzeń ze strony nerek i układu moczowego wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść terapii wildagliptyną. Należy również podkreślić, że zarówno w grupie WIL/MET/GLI, jak i w grupie GLARG/MET/GLI nie odnotowano zgonów.

Podsumowując, na podstawie analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Buchera można stwierdzić, iż wildagliptyna jest lekiem o porównywalnym profilu bezpieczeństwa jak insulina glargine.

Dodatkowe dane na temat efektywności klinicznej preparatu *Eucreas*[®]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono otwarte badanie prospektywne (*PROVIL*), retrospektywną analizę danych (*Benford 2012*) oraz abstrakt konferencyjny (*Rombopoulos 2012*), które nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy (wg PICO). Jednakże, ze względu na fakt, iż badania te zawierają istotne z klinicznego punktu widzenia dane dotyczące efektywności, zostały one włączone do analizy.

Badanie *PROVIL* dotyczyło skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w kombinacji z metforminą (w jednej tabletkie) w porównaniu do wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą oraz innych doustnych leków przeciwcukrzycowych w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Badania (*Benford 2012*, *Rombopoulos 2012*) poddają analizie preferencje pacjentów i stopień przestrzegania zaleceń lekarza (*compliance, adherence*).

W dużej prospektywnej, obserwacyjnej próbie klinicznej *PROVIL* wykazano, iż wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą (zarówno podawanych

osobno jak i w jednej tabletkie) wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu do terapii skojarzonej składającej się z połączenia dwóch innych doustnych leków przeciwcukrzycowych ($p < 0,0001$). Podobnie istotne wyniki na korzyść połączenia wildagliptyny z metforminą uzyskano dla zmian FPG (WIL/MET lub WIL + MET (SPC) vs OAD1/OAD2, $p < 0,0001$). Nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności klinicznej między terapią dwulekową w postaci dwóch osobnych tabletek wildagliptyny i metforminy a terapią dwulekową WIL i MET przyjmowanych w postaci jednej tabletki. Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Benford 2012* zbierano dane pochodzące od lekarzy pierwszego kontaktu oraz od diabetologów/endokrynologów jak również w postaci kwestionariuszy od pacjentów, dotyczące zadowolenia pacjentów z terapii oraz stopnia zachowywania dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*). W przypadku leczenia za pomocą DPP-4 FDC (wildagliptyna oraz metformina w jednej tabletkie,

ang. *fixed dose combination*) najczęstszą przyczyną wyboru tej terapii była refundacja, kolejnymi – koszt terapii oraz poprawa stopnia dyscypliny terapeutycznej (odpowiednio 59,8%, 39,0% oraz 36,3% respondentów). Lekarze pierwszego kontaktu szczególnie zalecają terapię DPP-4 FDC pacjentom, którzy mają problem z zachowaniem dyscypliny terapeutycznej (88,2% respondentów).

W abstrakcie konferencyjnym *Rombopoulos 2012* opisano badanie obserwacyjne, którego celem była analiza stosowania się do zaleceń lekarskich (*compliance*) wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 otrzymujących terapię wildagliptyną skojarzoną z metforminą w jednej tabletkie (*fixed combination*) lub w osobnych tabletkach (*free combination therapy*). 56% pacjentów otrzymujących

wildagliptynę i metforminę osobno stosowało się do zaleceń lekarza, natomiast odsetek ten wyniósł 68% w grupie pacjentów stosujących leki połączone w jednej tabletkie ($p < 0,005$). Różnice w zmianie poziomu HbA_{1c} pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Podsumowując, na podstawie przytoczonych publikacji można stwierdzić, iż kombinacja wildagliptyny z metforminą w jednej tabletkie jest terapią równie efektywną i bezpieczną, co podawanie wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2. Ponadto, podawanie leku w jednej tabletkie sprzyja stosowaniu się pacjenta do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) a co za tym idzie, może wpływać pozytywnie na wyniki leczenia.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Eucreas® (wildagliptyna + metformina) jest lekiem dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Eucreas® do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zalicza się: hipoglikemię, drżenie, ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, nudności. Natomiast u pacjentów stosujących preparat Eucreas® w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem jako częste działania niepożądane wymienia się: hipoglikemię, zawroty głowy, drżenie, astenię.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Eucreas® do chwili obecnej nie przeprowadzono badań klinicznych nad leczniczym podawaniem produktu leczniczego Eucreas®. Wykazano jednak biorównoważność pomiędzy produktem leczniczym Eucreas® a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dane, które odnoszą się do jednoczesnego podawania wildagliptyny i metforminy, gdy wildagliptynę dołączono do leczenia metforminą.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, będących podstawą profilu bezpieczeństwa przedstawionego w ChPL nie zgłoszono żadnego przypadku przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ani w grupie

pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę podawaną w skojarzeniu z metforminą, ani w grupie otrzymującej WIL/MET/GLI.

Nie przeprowadzono również oficjalnych badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Eucreas® (następujące dostępne dane dotyczą każdej substancji czynnej z osobna). Należy jednak zwrócić uwagę, iż potencjalne oddziaływanie wildagliptyny z równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie. Ponieważ wildagliptyna nie jest substratem enzymu cytochromu P (CYP) 450 i nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450 prawdopodobieństwo, by wildagliptyna wchodziła w interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów jest niewielkie. Ponadto, istotnym jest fakt, iż nie ma konieczności dostosowywania dawki wildagliptyny u pacjentów w podeszłym wieku oraz z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min).

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Eucreas® można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych za niską oraz przemijającą.

WNIOSKI

Cukrzyca typu 2 jest wieloczynnikową chorobą przewlekłą, która w zdecydowanej większości dotyka osób dorosłych, głównie powyżej 30 r.ż. Ze względu na związane z nią przewlekłe powikłania makroangiopatyczne i mikroangiopatyczne, często powoduje niezdolność do pracy zawodowej oraz może prowadzić do inwalidztwa fizycznego. Sprawia ona wiele trudności i znacznie obniża jakość życia pacjentów.

Preparat Eucreas® jest złożonym, doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, zawierającym dwie substancje czynne wildagliptynę i metforminę. Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym i selektywnym inhibitorem peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4). Natomiast działanie metforminy polega głównie na zmniejszaniu endogennego wątrobowego wytwarzania glukozy. Preparat Eucreas® wskazany jest w leczeniu pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną glikemią, u których stosowano wcześniej metforminę w monoterapii lub w terapii dwulekowej w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem. Lek Eucreas® można stosować również u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek.

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną preparatu Eucreas® we wnioskowanej populacji pacjentów oraz fakt, iż dowody naukowe wykazują biorównoważność pomiędzy preparatem Eucreas® (jedna tabletką leku zawierającą substancje czynne: wildagliptyna–metformina) a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy w osobnych tabletkach, wnioskowanie dotyczące terapii

skojarzonej można uogólnić na ocenianą interwencję (preparat Eucreas®).

Zastosowanie wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 przynosi nie „gorszą” (*non-inferiority*) skuteczność kliniczną oraz lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd) podawaną również w skojarzeniu z metforminą zarówno dla rocznego, jak i dwuletniego okresu obserwacji.

Należy podkreślić, iż WIL/MET zarówno w porównaniu do GLI/MET, jak również GLK/MET przyniosła znamienne korzystne efekty w postaci spadku masy ciała oraz niższego odsetka wystąpienia epizodów hipoglikemii dla analizowanych okresów obserwacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej w oparciu o badanie *NCT 01233622* jednoznacznie wskazują na wyższą skuteczność wildagliptyny nad placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd. Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa dla krótkiego okresu obserwacji (24 tyg.) można stwierdzić, iż porównywane opcje terapeutyczne tj. WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.

Na podstawie przeprowadzonej pośredniej analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (glimepiryd) względem terapii trójskładnikowej z zastosowaniem insulinoterapii można stwierdzić, że podawanie wildagliptyny w trzecim rzucie leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 jest interwencją o porównywalną do podawania insuliny bazalnej (glargine).

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że preparat Eucreas® jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych związanych z jej stosowaniem jest niska.

Warto podkreślić fakt, iż w leczeniu cukrzycy bardzo istotne jest przestrzeganie przez pacjentów dyscypliny terapeutycznej oraz zaleceń lekarzy. Obniżone *compliance* i *adherence* może prowadzić do mniejszej kontroli glikemii oraz braku redukcji poziomu HbA_{1c}. Wykazano, że poziom *compliance* jest wyższy u pacjentów przyjmujących jedną tabletkę niż u tych, którzy przyjmowali dwie tabletki. Ponadto udowodnione zostało, że im liczba przyjmowanych leków w pojedynczych tabletkach większa tym *adherence* niższe. Zalety przyjmowania jednej tabletki obserwuje się także w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Wynika to przede wszystkim z poprawy *compliance*, braku istotnych klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi oraz łagodzenia i zmniejszenia częstości odnotowanych działań niepożądanych oraz różnego rodzaju powikłań. Możliwość ograniczenia podaży tabletek w tej grupie wiekowej, ze względu na liczne choroby towarzyszące i konieczność podawania wielu różnych leków, jest szczególnie istotna.

Należy tu dodatkowo podkreślić, iż dnia 05 maja 2010 r. Rada Konsultacyjna AOTM wydała pozytywną rekomendację dotyczącą w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Eucreas® (*vildagliptin* + *metformin hydrochloride*) w leczeniu cukrzycy typu

2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, jako świadczenia gwarantowanego. Pozytywną rekomendację refundacyjną dla ocenianego leku odnaleziono również w Australii (PBAC), Francji (HAS), Szkocji (SMC), Danii (DHMA) oraz Hiszpanii (OSTEBA, AVALIA-T, CAHTA).

Ponadto należy wziąć pod uwagę fakt, zastosowanie leczenia z udziałem inhibitorów DPP-4 pozwoli odsunąć w czasie bardzo kosztownego leczenia insulinoterapią (obecnie w Polsce pochłania ona około 30% wszystkich wydatków związanych z leczeniem pacjentów z cukrzycą typu 2). Mając powyższe na uwadze, wprowadzenie refundacji leku Eucreas® wpłynie na zmniejszenie zużycia insuliny i takich wyrobów medycznych jak: testy paskowe i lancety do nakłuwaczy (insulinoterapia wymaga częstszych oznaczeń glukozy we krwi) oraz igły do piór insulinowych.

Wprowadzenie preparatu Eucreas® na wykaz leków refundowanych zwiększy liczbę dostępnych farmakoterapii stosowanych w cukrzycy typu 2, czego następstwem może być uzyskanie dodatkowych korzyści zdrowotnych. Refundacja preparatu Eucreas® może ponadto, wpłynąć pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, z uwagi na odsunięcie w czasie konieczności rozpoczęcia insulinoterapii.

4. METODYKA

4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA* – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

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

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

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę

skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);

8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].

9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

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

4.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest odpowiedź na pytania:

- czy zastosowanie wildagliptyny podawanej w jednej tabletkie z metforminą (*Eucreas*[®]) u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, wykazuje: 1) nie „gorszą” (*non-inferiority*) skuteczność kliniczną oraz lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu ze standardową terapią dwulekową stosowaną w Polsce tj. pochodną sulfonilomocznika (glipepiryd, gliklazyd) + metformina; 2) porównywalną efektywność kliniczną względem insulinoterapii (schemat: insulina bazalna + metformina)?
- czy zastosowanie wildagliptyny podawanej w jednej tabletkie z metforminą (*Eucreas*[®]) w trójskładnikowej terapii doustnej z pochodną sulfonilomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku zastosowania diety, ćwiczeń fizycznych oraz maksymalnych tolerowanych dawek dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) wykazuje: 1) lepszą skuteczność kliniczną oraz zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika + metformina + placebo; 2) porównywalną efektywność kliniczną względem insulinoterapii (schemat: insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika)?

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Poland Sp. z o.o.*

4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Systematyczne wyszukiwanie badań dla preparatu Eucreas® rozpoczęto od próby odnalezienia prób klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy głównej w postaci:

- **Populacja (P):** dorośli (powyżej 18 r.ż.) pacjenci z cukrzycą typu 2, u których:
 - nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek;
 - nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku zastosowania diety, ćwiczeń fizycznych oraz maksymalnych tolerowalnych dawek dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika).
- **Interwencja (I):** wildagliptyna podawana w jednej tabletkce z metforminą (Eucreas®) oraz preparat Eucreas® w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika;
- **Komparator (C):** terapia metforminą i pochodną sulfonilomocznika, terapia insuliną bazalną w skojarzeniu z metforminą oraz łącznie z metforminą i pochodną sulfonilomocznika;
- **punkty końcowe (O):** zgony, sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (działania niepożądane CCV), jakość życia, kontrola glikemiczna mierzona HbA_{1c} (hemoglobina glikowana), kontrola glikemiczna mierzona FPG (poziom glukozy na czczo), epizody hipoglikemii, zmiany masy ciała, rezygnacje z leczenia, poważne działania niepożądane, klinicznie istotne działania niepożądane, działania niepożądane;
- **badania (S):** *head-to-head* typu RCT.

Do opracowania planowano włączyć badania kliniczne z randomizacją, w których interwencją ocenianą byłoby połączenie wildagliptyny i metforminy w postaci jednej tabletki (preparat Eucreas®) we wnioskowanej populacji pacjentów. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono jednak badań spełniających powyższe kryterium. Jednakże, w oparciu o badanie *He, Paladini 2008*, w którym wykazano biorównoważność pomiędzy zastosowaniem jednej tabletki leku zawierającej substancje czynne: wildagliptyna–metforminę a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy w osobnych tabletkach, wnioskowanie dotyczące terapii skojarzonej można uogólnić na ocenianą interwencję (preparat Eucreas®). W związku z powyższym, autorzy raportu zdecydowali się włączyć do analizy randomizowane badania kliniczne, w których interwencją ocenianą jest wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek we wnioskowanej populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. Poniżej przedstawiono zmodyfikowane (w zakresie ocenianej interwencji) kryteria włączenia do raportu:

- **populacja:** dorośli (powyżej 18 r.ż.) pacjenci z cukrzycą typu 2¹;

¹1) u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii 2) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

- **interwencja:** wildagliptyna (*Galvus*[®]) podawana w dwulekowej (WIL/MET) oraz trzylekowej (WIL/MET/SFM) terapii doustnej. Zalecana dawka dobową wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą oraz łącznie w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem wynosi 100 mg (podawana w dawce pojedynczej 50 mg rano i w dawce pojedynczej 50 mg wieczorem);
- **komparator:** terapia metforminą i pochodną sulfonilomocznika, terapia insuliną bazalną w skojarzeniu z metforminą oraz łącznie z metforminą i pochodną sulfonilomocznika;
- **punkty końcowe:** zgony, sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (działania niepożądane CCV), jakość życia, kontrola glikemiczna mierzona HbA_{1c} (hemoglobina glikowana), kontrola glikemiczna mierzona FPG (poziom glukozy na czczo), epizody hipoglikemii, zmiany masy ciała, rezygnacje z leczenia, poważne działania niepożądane, klinicznie istotne działania niepożądane, działania niepożądane;
- okres obserwacji ≥ 12 tygodni;
- liczba pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych > 25 osób;
- badania *head-to-head* typu RCT.

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku niezgodny z wnioskowanym wskazaniem;
- nieadekwatna populacja: mała populacja (poniżej 25 osób w każdej z analizowanych grup); populacja niezgodna z ChPL, pacjenci z: cukrzycą typu 1; pacjenci *naïve*; pacjenci poniżej 18 r.ż.;
- nieadekwatny sposób przedstawienia danych: wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku, wyniki podane jedynie po okresie *cross-over*;
- brak adekwatnej grupy kontrolnej;
- brak RCT;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biodostępności leku, biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- badania wtórne;
- publikacje dostępne w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

Do analizy włączono tylko publikacje w pełnej wersji tekstowej lub w postaci protokołu z badania. Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono:

- Dla wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą (WIL/MET): dwa randomizowane, podwójnie zaślepione badania *head-to-head* porównujące: WIL/MET z GLI/MET (badanie CLAF237A2308: publikacja Ferrannini 2009 wyniki dla 52 tyg. – *interim analysis*, publikacja Matthews 2010 – wyniki dla 104 tyg.) oraz WIL/MET z GLK/MET (*Filozof 2010* – wyniki dla 52 tyg.). Ponadto odnaleziono jeszcze 1 randomizowane badanie typu *open-label* – Forst 2013, w którym bezpośrednio porównywano WIL/MET z GLI/MET dla 12- i 24-tygodniowego okresu obserwacji. Powyższa próba kliniczna nie została włączona do analizy głównej niniejszego raportu z uwagi na nieadekwatną populację tj. małą liczbę pacjentów (łącznie liczba pacjentów w obu grupach wynosiła 44 pts, brak danych po ile pacjentów zostało przypisanych na grupę). Eksperyment Forst 2013 był badaniem o niskiej wiarygodności (1 punkt w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia), w którym nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Powyższe heterogeniczności uniemożliwiają również przeprowadzenie statystycznej agregacji danych z badaniem CLAF237A2308. Eksperyment ten zostanie opisany w dyskusji, jako dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej.
- Dla terapii trójlekowej WIL/SFM/MET: 1 badanie RCT o numerze NCT 01233622 (nieopublikowane, dane ze streszczenia protokołu zamieszczonego na stronie Firmy Zlecającej oraz posteru Lukashevich 2012): WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań *head to head* porównujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą oraz łącznie metforminą i pochodną sulfonylomocznika względem insulinoterapii (insulina w skojarzeniu z metforminą oraz metforminą i pochodną sulfonylomocznika). Autorzy przeglądu zdecydowali o wykonaniu analizy pośredniej poprzez wspólną referencję.

Do wyszukiwania badań do analizy pośredniej, oceniających efektywność wildagliptyny, użyto strategii zaprezentowanych w załączniku 13.2. Przy włączaniu badań do porównania pośredniego przez wspólny komparator posłużono się następującymi kryteriami:

- populacja: dorośli (powyżej 18 r.ż.) pacjenci z cukrzycą typu 2²;
- interwencja: 1) insulina bazalna podawana w skojarzeniu z metforminą; 2) insulina bazalna podawana w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (glimepiryd);
- wspólny komparator: terapia skojarzeniem doustnych leków przeciwcukrzycowych (w przypadku porównania dla WIL/MET: poszukiwaną grupą referencyjną mogą być następujące skojarzenia: placebo+metformina, glimepiryd+metformina, gliklazyd+metformina, pioglitazon+metformina; w przypadku porównania dla WIL/MET/SFM, gdzie SFM = glimepiryd, wspólną grupą referencyjną może być placebo+glimepiryd+metformina);

² 1) u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii (kwalifikacja do dwulekowej terapii doustnej WIL/MET); 2) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (kwalifikacja do trzylekowej terapii doustnej WIL/MET/SFM).

- punkty końcowe: kontrola glikemii mierzona HbA_{1c}, kontrola glikemii mierzona FPG, zmiana masa ciała, działania niepożądane, epizody hipoglikemii;
- badania pierwotne typu RCT;
- okres obserwacji ≥ 12 tygodni;
- liczba pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych > 25 osób;

W wyniku systematycznego wyszukiwania celem przeprowadzenia analiz pośredniej dla ocenianej interwencji względem insulinoterapii odnaleziono jedynie 1 badanie spełniające ww. kryteria włączenia: *Russell-Jones 2009*. Próba kliniczna *Russell-Jones 2009* porównuje skuteczność i bezpieczeństwo liraglutytu vs placebo vs insulina glargine (wszystkie substancje w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem). Należy podkreślić, iż możliwe było wyekstrahowanie danych dla ramienia placebo i insuliny. W badaniu tym testowano wyższą skuteczność (*superiority*) insuliny glargine w porównaniu z placebo. A zatem, jedynie dla terapii trójlekowej (WIL/MET/GLI) będzie możliwe porównanie z insulinoterapią (GLARG/MET/GLI) przez wspólną grupę referencyjną PL/MET/GLI.

Zgodnie z wytycznymi AOTM (Rozdział 3.3 *Ocena bezpieczeństwa*) [1] kryteria włączenia badań do dodatkowej oceny bezpieczeństwa można rozszerzyć o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie ChPL, URPL, EMA i FDA. Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączano dalsze fazy badań RCT i próby obserwacyjne. Należy jednak pamiętać, iż niektóre działania niepożądane mogą pojawić się w dłuższym okresie obserwacji, dlatego w niniejszym przeglądzie umieszczono dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa pochodzące z okresowego rejestru działań niepożądanych PSUR. A zatem, badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, ale oceniające istotne dane z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji zostały uwzględnione w Rozdziale 9: „*Dodatkowa ocena bezpieczeństwa*”.

4.4. Metody identyfikacji badań

4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano wildagliptynę w połączeniu z metforminą w jednej tabletkie (preparat Eucreas®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

o elektroniczne bazy danych:

- Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
 - NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database*;

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

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

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: Medline (przez PubMed) oraz EMBASE.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 04-02-2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

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

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (I.C-O, J.J.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (M.B.).

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania wildagliptyny podawanej w jednej tabletkie z metforminą (*Eucreas*[®]). Odszukano natomiast 29 publikacji spełniających formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym, w których oceniano efektywność kliniczną wildagliptyny lub grupy inhibitorów DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów. Wnioski płynące z najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych (2011 r. – 2013 r.) przedstawiono w rozdziale 12.5 „*Dyskusja z przeglądami*” oraz częściowo w rozdziale 7.8 „*Dodatkowa ocena bezpieczeństwa*”.

4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - *Medline* przez *PubMed*;
 - *Cochrane Library* (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
 - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);

- INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (analiza bezpośrednia) nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

Jedynie na etapie projektowania strategii wyszukiwania celem przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną zastosowano ograniczenie dotyczące jednostki chorobowej (wszystkie przeszukiwane bazy danych) oraz co do rodzaju badań (zawężenie na badania RCT zastosowano jedynie w bazie Embase z uwagi na znaczną liczbę odnalezionych rekordów).

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

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (I.C-O., J.J. – analiza bezpośrednia; J.J., W.M. – analiza pośrednia) a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – I.K.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono do dnia 04-02-2013 r. (analiza bezpośrednia) oraz do dnia 05-03-2013 r. (analiza pośrednia). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

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

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (I.C-O. i J.J. – analiza bezpośrednia, J.J. i W.M. – analiza pośrednia), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej (M.B.) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas

selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [4].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 7425 publikacji (2286 do analizy bezpośredniej oraz 5135 do analizy pośredniej, w tym odpowiednio w bazach: *Pubmed*: 434 i 2629, *Embase*: 1692 i 1569, *Cochrane*: 91 i 937, *CRD*: 18, *clinicaltrials.gov*: 50, inne: 5), z których wyodrębniono cztery badania RCT (11 opisujących je publikacji) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej.

4.4.2.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „*vildagliptin*” AND „*metformin*”.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 50 badań: 17 otwartych i 33 zamkniętych prób klinicznych. Spośród badań otwartych, odnaleziono 13 prób klinicznych na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*) oraz 4 próby kliniczne z nierozpoczętym jeszcze procesem rekrutacji (*not yet recruiting*). Natomiast wśród badań zamkniętych wymieniono: 28 zakończonych prób klinicznych (*completed*), 2 aktywne próby kliniczne z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*) oraz 3 próby kliniczne, których status nie został zweryfikowany od ponad 2 lat (*unknown*). Należy podkreślić fakt, iż w ramach odnalezionych prób klinicznych, nie odnalezionych eksperymentów z przedstawionymi wynikami. Szczegółowe dane dotyczące odnalezionej próby klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Charakterystyka badań nieopublikowanych (data ostatniego wyszukiwania: 12.02.2013 r.)

Numer badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
Wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą*					
NCT01565096	<i>Effect of Adding Vildagliptin on Beta Cell Function and Cardiovascular Risk Markers in Patients With Moderate Metabolic Control During Metformin Monotherapy</i>	Cukrzyca 2 typu	WIL/MET vs GLI/MET	RCT, <i>open label</i>	na etapie rekrutacji pacjentów

Numer badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT01404676	<i>The Effect of Vildagliptin Based Treatment Versus Sulfonyleurea on Glycemic Variability, Oxidative Stress, GLP-1, and Endothelial Function in Patients With Type 2 Diabetes</i>	Cukrzyca 2 typu	WIL/MET vs GLI/MET	RCT, open label	na etapie rekrutacji pacjentów
Wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem**					
NCT01233622	<i>Safety and Efficacy of Galvus as add-on Therapy to Metformin Plus Glimepiride (Vildagliptin)</i>	Cukrzyca 2 typu	WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI	RCT, double blind	zakończone

WIL – wildagliptyna; MET – metformina; GLI – glimepiryd

* u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;

** w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

W przypadku zakończonych, nieopublikowanych prób klinicznych podjęto próbę odnalezienia protokołów powyższych eksperymentów na stronie Firmy Zlecającej (www.novartis.com/innovation/research-development/clinical-trials). Dodatkowo, kontaktowano się z Firmą Zlecającą celem uzyskania dostępu do wyników z ww. badań.

W wyniku zastosowanego wyszukiwania udało się odnaleźć wyniki do badania *NCT01233622* (streszczenie protokołu opublikowane na stronie Firmy Zlecającej) i włączone do analizy głównej niniejszego raportu.

Autorzy niniejszego raportu odnaleźli publikację do badania *NCT01565096 - Forst 2013*. Należy jednak podkreślić, iż w bazie badań nieopublikowanych ww. eksperyment w dalszym ciągu widnieje, jako próba kliniczna będąca na etapie rekrutacji pacjentów. Powyższa próba kliniczna nie została włączona do analizy głównej niniejszego raportu z uwagi na nieadekwatną populację tj. małą liczbę pacjentów (łącznie liczba pacjentów w obu grupach wynosiła 44 pts, brak danych po ile pacjentów zostało przypisanych na grupę). Eksperyment ten zostanie opisany w dyskusji, jako dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej.

4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;

- metoda oceny punktu końcowego;
- okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

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

4.6. Ocena jakości danych

4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;

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

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [6].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

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

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [5].

4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

4.7. Analiza ilościowa

4.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB– *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego

w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

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

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

4.7.2.1. Analiza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku badania włączonego do analizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń, lub liczba zdarzeń była równa (lub bliska) liczbie osób w grupie pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszla.

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

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

W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie (lub, analogicznie, zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów) procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pół zerowych), zaś za podstawową przyjęto:

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

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

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

- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

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

4.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

4.8. Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator planowano wykorzystać uogólnioną metodę Buchera opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*” CADTH March 2009 [7].

Aby przeprowadzić analizę pośrednią należy wykonać analizę statystyczną efektu dla dwóch porównań bezpośrednich ocenianych leków A i C w odniesieniu do wspólnego komparatora B. W celu obliczenia wartości oczekiwanej rozkładu OR_{AC} porównania pośredniego obliczono ilorzec wartości oczekiwanych OR_{AB} przez OR_{CB} . Przedział ufności dla OR_{AC} obliczono przy użyciu podstawowych wzorów w oparciu o założenie, że logarytmy naturalne z OR_{AB} oraz OR_{CB} mają rozkłady normalne [8].

Natomiast w celu obliczenia wartości oczekiwanej WMD_{AC} porównania pośredniego obliczono różnicę zmetaanalizowanych wartości oczekiwanych rozkładów WMD dla interwencji A vs B i C vs B oraz sumę wariancji tych rozkładów (zakładamy, że są to rozkłady normalne) w celu obliczenia przedziałów ufności. Ze względu na poprawkę stosowaną przez program statystyczny przy obliczaniu przedziałów ufności dla pojedynczego badania w porównaniu pośrednim uwzględniano wartość przedziału ufności obliczoną bez poprawki [8].

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WILDAGLIPTYNY W SKOJARZENIU Z METFORMINĄ W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2

W procesie wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne z grupami równoległymi (*podtyp II A*), w których porównano efektywność kliniczną wildagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z:

- Glimepirydem stosowanym w skojarzeniu z metforminą (*CLAF237A2308*);
- Gliklazydem stosowanym w skojarzeniu z metforminą (*Filozof 2010*).

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *CLAF237A2308* interwencją alternatywną dla skojarzenia WIL/MET stanowił glimepiryd (GLI) stosowany w skojarzeniu z metforminą (MET), natomiast w badaniu *Filozof 2010* interwencją alternatywną stanowił gliklazyd (GLK) stosowany w skojarzeniu z metforminą.

Należy podkreślić, iż do badania *CLAF237A2308* odnaleziono trzy opisujące go publikacje: *Ferrannini 2009*, *Matthews 2010*, *Ahren 2010*.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianych interwencji w badaniu *Ferrannini 2009* dotyczą 52-tygodni leczenia (*interim analyses*). Wyniki dla 104-tygodniowej terapii zostały zaczerpnięte z publikacji *Matthews 2010* oraz *Ahren 2010*, stanowiącej *final analyses* do badania *Ferrannini 2009*. Mając powyższe na uwadze, autorzy niniejszego przeglądu zdecydowali się na oddzielnie przedstawienie wyników pochodzących z ww. publikacji.

Okres leczenia w badaniu *Filozof 2010* wynosi 52 tygodnie.

Autorzy raportu nie przeprowadzili metaanalizy dla 52-tygodniowego okresu obserwacji (wyniki z *Ferrannini 2009* i *Filozof 2010*) ze względu na różne grupy kontrolne:

- *Ferrannini 2009*: GLI/MET
- *Filozof 2010*: GLK/MET

Wyniki dla każdego z badań zostały przedstawione oddzielnie.

Ponadto odnaleziono jeszcze 1 randomizowane badanie typu *open-label* – *Forst 2013*, w którym bezpośrednio porównywano WIL/MET z GLI/MET dla 12- i 24-tygodniowego okresu obserwacji. Powyższa próba kliniczna nie została włączona do analizy głównej niniejszego raportu z uwagi na nieadekwatną populację tj. małą liczbę pacjentów (łącznie liczba pacjentów w obu grupach wynosiła 44 pts, brak danych po ile pacjentów zostało przypisanych na grupę). Eksperyment *Forst 2013* był badaniem o niskiej wiarygodności (1 punkt w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia), w którym nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Powyższe heterogeniczności uniemożliwiają również przeprowadzenie statystycznej agregacji danych z badaniem *CLAF237A2308*. Eksperyment ten zostanie opisany w dyskusji, jako dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej.

5.1. Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne *CLAF237A2308*, w którym oceniano efektywność kliniczną wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z glimepirydem również podawanym w skojarzeniu z metforminą w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Włączone do analizy badanie jest wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym eksperymentem typu *non-inferiority*.

Szczegółową charakterystykę badania *CLAF237A2308* w oparciu o dane dostępne w publikacjach *Ferrannini 2009* oraz *Matthews 2010* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Ferrannini 2009, Matthews 2010*)

Badanie		<i>CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010)</i>
Ocena w skali Jadad		5 [#]
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe
Metodyka	Rodzaj badania	Randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>).
	Opis randomizacji	Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie (co może sugerować utajnienia kodu randomizacji) w stosunku 1:1 przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (<i>interactive voice response system</i>).
	Zaślepienie	W protokole <i>CLAF237A2308</i> do ocenianego badania przedstawiono pełny opis zastosowanej metody zaślepienia. Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnej imitacji (<i>double-dummy</i>) w stosunku 1:1. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczonej wildagliptyną w dawce 50 mg podawaną dwa razy dziennie w tabletkach oraz grupy otrzymującej glimepiryd w dawce 6 mg raz dziennie w postaci doustnych kapsułek. Analizowane leki były podawane w skojarzeniu z metforminą podawaną w stałej dawce. W każdej grupie pacjentom podawano placebo mające taki sam wygląd jak lek aktywny. Dodatkowo podano informację, iż w analizowanym badaniu procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.), badaczami (<i>investigator staff</i>) oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Celem zastosowania zaślepienia, zarówno wobec pacjentów, jak i wobec personelu medycznego jest uniknięcie błędu wykonania. Celem zaślepienia badacza jest uniknięcie błędu detekcji - badacz, który wie czy dany pacjent otrzymuje placebo, czy aktywne leczenie, może świadomie i nieświadomie wpływać na związek przyczynowo skutkowy między interwencją, a uzyskiwanym punktem końcowym.
	Hipoteza badawcza	Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy <i>non-inferiority</i> wildagliptyny podawanej w dawce 50 mg 2 razy dziennie w porównaniu do glimepirydu dla następujących punktów końcowych: redukcja poziomu HbA _{1c} po 52 i 104 tygodniach leczenia oraz poprawa kontroli glikemii mierzonej na czczo (FPG) po 104 tyg. leczenia. Margines nie mniejszej skuteczności dla redukcji HbA _{1c} dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 0,3% (górną granicą 97,5% przedziału ufności musi wynosić < 0,3%). Natomiast w celu spełnienia hipotezy <i>non-inferiority</i> dla FPG po 104 tygodniach leczenia wartość <i>margin</i> określono na poziomie 0,6%. A zatem powyższe badanie ma na celu wykazanie, że testowana interwencja lekowa jest nie gorsza od

Badanie	CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010)
	<p>komparatora.</p> <p>Wielkość próby włączonego do analizy badania została określona jedynie dla 104 tygodni zastosowanego leczenia (<i>final analyses</i>). Oceniona wielkość próby wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone poprawnie. W celu wykazania mocy statystycznej badania na poziomie powyżej 95% oszacowana wielkość próby dla 104 tygodni leczenia wynosiła 3120 pacjentów (po 1560 pacjentów na grupę) z 20% wskaźnikiem rezygnacji i została osiągnięta. Badanie zaprojektowano tak, aby testem jednostronnym ($p = 0,125$) z mocą statystyczną powyżej 95% wykryć 0,1% różnice na korzyść glimepirydu w zmianie poziomu HbA_{1c} (przy wartości <i>margin</i> równej 0,4% i SD =1,25%). Dodatkowo moc statystyczna badania została określona na poziomie 96% w przypadku gdy wartość <i>margin</i> dla testowanej hipotezy była na poziomie 0,3%.</p>
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p><u>Interim oraz final analysis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poprawa kontroli glikemii mierzonej HbA_{1c}; ▪ Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG; ▪ Masa ciała; ▪ Hipoglikemia; ▪ Badania laboratoryjne i parametry życiowe; ▪ Zmiany aktywności komórek beta (stosunek proinsuliny do insuliny na czczo); ▪ Insulinooporność (poziom insuliny na czczo, wskaźnik HOMA-IR); ▪ Poposiłkowe (2 godziny po posiłku) stężenie: glukozy, insuliny, glukagonu, peptydu glukagonopodobnego (GLP-1); ▪ Wskaźnik poposiłkowego stężenia wydzielanej insuliny do stężenia glukozy (<i>insulin secretory rate relative to glucose, ISR-G</i>) ▪ Stosunek poposiłkowego stężenia insuliny do glukagonu; ▪ Zgony; ▪ Rezygnacja z badania ogółem; ▪ Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych; ▪ Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia; ▪ Poważne działania niepożądane; ▪ Działania niepożądane ogółem; ▪ Działania niepożądane związane z leczeniem; ▪ Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (działania niepożądane CCV); ▪ Pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane; ▪ Pozostałe działania niepożądane.
<p>Populacja ITT</p>	<p>W ocenie skuteczności* oraz bezpieczeństwa** nie zachowano</p>
<p>Informacje o utracie pacjentów z badania</p>	<p><u>Interim analyses (Ferrannini 2009)*</u> - spośród pacjentów zrandomizowanych do grupy wildagliptyny (WIL/MET) 222 nie ukończyło badania (9- nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych, 5-powody administracyjne; 67- działania niepożądane; 2- zgony; 83- wycofanie zgody na udział w badaniu; 1- stan pacjenta nie pozwalający na dalsze przyjmowanie badanych leków; 18- naruszenie protokołu; 17- brak skuteczności leczenia; 20- utrata z okresu follow up), z kolei w grupie otrzymującej glimepiryd (GLI/MET) 275 osób nie ukończyło badania, (3 nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych; 1- nieprawidłowe wyniki testów proceduralnych; 4- powody administracyjne; 107- działania niepożądane; 3- zgony; 13- naruszenie protokołu; 5 stan pacjenta nie pozwalający na dalsze przyjmowanie badanych leków; 101- wycofanie zgody na udział w badaniu; 15- brak skuteczności leczenia; 23- utrata z okresu follow-up).</p> <p><u>Final analyses (Matthews 2010)**</u> - spośród pacjentów zrandomizowanych do grupy WIL (WIL/MET) 568 nie ukończyło badania (14-nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych, 131-powody administracyjne, 123-działania niepożądane, 6-zgon, 51- utrata z okresu follow-up, 33-naruszenie protokołu, 3-stan pacjenta niepozwalający na dalsze przyjmowanie badanych leków, 45-brak skuteczności</p>

Badanie	<i>CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010)</i>
	leczenia, 161- wycofanie zgody na udział w badaniu), z kolei w grupie otrzymującej GLI/MET 603 nie ukończyło badania (24-nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych, 122-powody administracyjne, 160-działania niepożądane, 7-zgon, 51- utrata z okresu follow-up, 26-naruszenie protokołu, 9-stan pacjenta niepozwalający na dalsze przyjmowanie badanych leków, 46-brak skuteczności leczenia, 172- wycofanie zgody na udział w badaniu, 1-nieprawidłowości w zasadach postępowania).
Źródła finansowania	<i>Novartis Pharmaceuticals</i>
Publikacje do badania	<i>Ferrannini 2009, Matthews 2010, Ahren 2010, Ferrannini 2011 (abstrakt), Bader 2011 (abstrakt), [data on file]^, EASD 2008^^</i>
Identyfikator badania	<i>NCT 00106340, CLAF237A2308, EudraCT no. 2004-004559-21</i>

Włączone do analizy badanie *CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010)* cechuje się wysoką wiarygodnością i uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad;

*Za wyjątkiem zmiany masy ciała, redukcji poziomu HbA_{1c} < 7% bez odnotowanej hipoglikemii; zmiany FPG dla 52 tygodni leczenia, w których zastosowano analizę ITT;

**Za wyjątkiem rezygnacji z leczenia (ogółem, z powodu działań niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności), w których zachowano zasadę ITT;

^Protokół badania o numerze *CLAF237A2308* nadesłany przez Firmę Zlecającą [data on file];

^^ Materiały nadesłane przez Firmę Zlecającą „*Islet enhancer vildagliptin: a powerful partner with metformin for the treatment of patients with type 2 diabetes-EASD 2008*”;

§ Okres obserwacji równy 52 tygodnie (*interim analyses*);

\$\$ Leczenie trwające 104 tygodnie (*final analysis*).

Włączone do analizy badanie *CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010)* cechuje się wysoką wiarygodnością i uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad. Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie (co może sugerować utajenie kodu randomizacji) w stosunku 1:1 przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*interactive voice response system*). W protokole *CLAF237A2308* do ocenianego badania przedstawiono pełny opis zastosowanej metody zaślepienia. Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnej imitacji (*double-dummy*) w stosunku 1:1. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczonej wildagliptyną w dawce 50 mg podawaną dwa razy dziennie w tabletkach oraz grupy otrzymującej glimepiryd w dawce 6 mg raz dziennie w postaci doustnych kapsułek. Analizowane leki były podawane w skojarzeniu z metforminą podawaną w stałej dawce. W każdej grupie pacjentom podawano placebo mające taki sam wygląd jak lek aktywny. Dodatkowo podano informację, iż w analizowanym badaniu procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.), badaczami (*investigator staff*) oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Celem zastosowania zaślepienia, zarówno wobec pacjentów, jak i wobec personelu medycznego jest uniknięcie błędu wykonania. Celem zaślepienia badacza jest uniknięcie błędu detekcji - badacz, który wie czy dany pacjent otrzymuje placebo, czy aktywne leczenie, może świadomie i nieświadomie wpływać na związek przyczynowo skutkowy między interwencją, a uzyskiwanym punktem końcowym.

Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia tezy *non-inferiority* wildagliptyny podawanej w dawce 50 mg 2 razy dziennie w porównaniu do glimepirydu dla następujących punktów końcowych: redukcja poziomu HbA_{1c} po 52 i 104 tygodniach leczenia oraz poprawa kontroli glikemii mierzonej na czczo (FPG) po 104 tyg. leczenia. Margines nie mniejszej

skuteczności dla redukcji HbA_{1c} dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 0,3% (górną granicą 97,5% przedziału ufności musi wynosić < 0,3%). Natomiast w celu spełnienia hipotezy *non-inferiority* dla FPG po 104 tygodniach leczenia wartość *margin* określono na poziomie 0,6%. A zatem powyższe badanie ma na celu wykazanie, że testowana interwencja lekowa jest nie gorsza od komparatora.

Wielkość próby włączonego do analizy badania została określona jedynie dla 104 tygodni zastosowanego leczenia (*final analyses*). Oceniona wielkość próby wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone poprawnie. W celu wykazania mocy statystycznej badania na poziomie powyżej 95% oszacowana wielkość próby dla 104 tygodni leczenia wynosiła 3120 pacjentów (po 1560 pacjentów na grupę) z 20% wskaźnikiem rezygnacji i została osiągnięta. Badanie zaprojektowano tak, aby testem jednostronnym ($p = 0,125$) z mocą statystyczną powyżej 95% wykryć 0,1% różnice na korzyść glimepirydu w zmianie poziomu HbA_{1c} (przy wartości *margin* równej 0,4% i SD = 1,25%). Dodatkowo moc statystyczna badania została określona na poziomie 96% w przypadku gdy wartość *margin* dla testowanej hipotezy była na poziomie 0,3%.

Zaprezentowane w powyższej publikacji wyniki dotyczą okresu obserwacji równego 52 tygodnie (*interim analyses*) oraz 104 tygodni (*final analyses*). Istotnym jest fakt, iż wyniki dla 104 tygodni okresu obserwacji pochodzą z materiałów udostępnionych przez firmę zlecającą: [data on file].

Spośród około 6000 chorych poddanych badaniom przesiewowym kryteria włączenia do badania spełniało 3000 pacjentów. Efektywność kliniczną po 52 tygodniach oceniono na podstawie analizy wykonanej w okresie trwania badania (*interim analysis*) w momencie gdy około 2800 pacjentów ukończyło 52 tydzień leczenia. Łącznie do analizy dla 52 tyg. włączono 2789 pacjentów, natomiast do analizy dla 104 tygodni (*final analyses*) włączono 3118 pacjentów. Rozbieżność w liczbie pacjentów włączonych do analizy statystycznej dla dwóch okresów badania wynika z faktu, iż proces losowej alokacji pacjentów przebiegał w sposób ciągły, a zatem w momencie przeprowadzania analizy statystycznej dla okresu *interim* dla części pacjentów niedostępne były wyniki spełniające podstawowe kryterium włączenia do analizy *interim* (52 tyg. leczenia).

5.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010) przedstawiono poniżej.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010)

CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010) (II A)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku 18-73 r.ż. z rozpoznaniem cukrzycy typu 2; terapia metforminą przez co najmniej 3 miesiące (metformina stosowana od ≥ 3 miesięcy w stałej dawce ≥ 1500 mg /dzień przez co najmniej 4 tyg. przed pierwszą wizytą); poziom hemoglobiny glikowanej w przedziale 6,5 – 8,5%; BMI w przedziale 22-45 kg/m²; stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 lub cukrzyca o znanej etiologii w wywiadzie; ostre powikłania metaboliczne cukrzycy w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ostre infekcje, które mogą wpływać na kontrolę glikemii w ciągu 4 tyg. przed pierwszą wizytą; poważne incydenty sercowe (<i>torsades de pointes</i> lub częstoskurcz komorowy w historii choroby, koronarografia w ciągu ostatnich 3 miesięcy, zawał mięśnia sercowego, zabieg założenia bypassów w ciągu ostatnich 6 miesięcy na tętnicy wieńcowej, niestabilna dusznica bolesna, zawał, niewydolność zastoinowa serca wymagająca leczenia farmakologicznego, blok przedsionkowo-komorowy stopnia drugiego lub trzeciego, przedłużony odstęp QTc); choroby wątroby i nerek; niepoprawne wyniki badań laboratoryjnych: ALT lub AST > 3 x górnej granicy normy, sprzężona bilirubina $> 1,3$ x górnej granicy normy, poziom kreatyniny ≥ 132 $\mu\text{mol/l}$ u mężczyzn oraz ≥ 123 $\mu\text{mol/l}$ u kobiet, klinicznie znamienne odchylenia poziomu TSH lub poziomu trójglicerydów na czczo $> 7,9$ mmol/l; choroby nowotworowe włączając: leukemię oraz chłoniaki (bez nowotworu skóry) w ciągu ostatnich 5 lat; * leczenie hormonami wzrostu lub podobnymi lekami;* wrażliwość na glimapizyd lub inne sulfonilomoczniki;* leczenie doustnym lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż metformina w ciągu 3 mies. przed pierwszą wizytą;* przewlekłe leczenie insuliną w ciągu ostatnich 6 mies.;* przewlekłe leczenie kortykosterydami podawanymi doustnie lub pozajelitowo (> 7 dni leczenia z rzędu) w ciągu 8 tyg. przed pierwszą wizytą;* leczenie lekami antyarytmicznymi klasy Ia, Ib, Ic lub III;*

*Kryteria włączenia i wykluczenia z badania zaczerpnięte z protokołu CLAF237A2308 [data on file]

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów badania CLAF237A2308 (Ferrannini 2009; Matthews 2010)

Parametr	Ferrannini 2009 (IIA)		Matthews 2010 (IIA)	
	WIL/MET	GLI/MET	WIL/MET	GLI/MET
Liczebność populacji zrandomizowanej, N	1396	1393	1562	1556
Wiek w latach, średnia (SD)	57,5 (9,06)	57,46 (9,28)	57,5 (9,07)	57,5 (9,19)
Grupa wiekowa,	< 65 r.ż.	1045 (74,9)	1032 (74,1)	1170 (74,9)
				1159 (74,5)

Parametr		Ferrannini 2009 (IIA)		Matthews 2010 (IIA)	
		WIL/MET	GLI/MET	WIL/MET	GLI/MET
n (%)	≥ 65 r.ż.	351 (25,1)	361 (25,9)	392 (25,1)	397 (25,5)
Mężczyźni, n (%)		737 (52,8)	753 (54,1)	829 (53,1)	838 (53,9)
Kobiety, n (%)		659 (47,2)	640 (45,9)	733 (46,9)	718 (46,1)
Rasa, n (%)	Kaukaska	1205 (86,3)	1187 (85,2)	1364 (87,3)	1343 (86,3)
	Czarna	18 (1,3)	19 (1,4)	18 (1,2)	19 (1,2)
	Azjatycka	44 (3,2)	44 (3,2)	44 (2,8)	46 (3,0)
	Łatynoska	124 (8,9)	129 (9,3)	129 (8,3)	133 (8,5)
	Inna	5 (0,4)	14 (1,0)	7 (0,4)	15 (1,0)
BMI w kg/m ² , średnia (SD)		31,8 (5,27)	31,69 (5,25)	31,9 (5,33)	31,7 (5,26)
HbA _{1c} w %, średnia (SD)		7,31 (0,64)	7,30 (0,65)	7,30 (0,65)	7,30 (0,66)
FPG (mmol/l), średnia (SD)		9,16 (2,29)	9,16 (2,23)	9,2 (2,25)	9,2 (2,22)
Czas trwania cukrzycy typu 2 w latach, średnia (SD)		5,71 (5,18)	5,75 (5,03)	5,7 (5,20)	5,7 (5,04)
Czas trwania terapii metforminą do czasu randomizacji w miesiącach, średnia (SD)		35,83 (34,66)	36,04 (35,35)	35,6 (34,58)	35,4 (34,85)
Średnia dzienna dawka przyjmowanej metforminy do czasu randomizacji w mg/dzień, (SD)		1903,90 (413,47)	1892,64 (408,0)	1901,5 (412,94)	1887,2 (407,82)
Sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, n (%)	Otyłość (BMI > 30 kg/m ²)	822 (58,9)	798 (57,3)	930 (59,5)	899 (57,8)
	Znaczna otyłość (BMI ≥ 35 kg/m ²)	381 (27,3)	352 (25,3)	432 (27,2)	396 (25,4)
	Mężczyźni z otyłością brzuszną > 102 cm	447 (32,0)	434 (31,2)	-	-
	Kobiety z otyłością brzuszną > 88 cm	561 (40,2)	535 (38,4)	-	-
	Palenie	235 (16,8)	219 (15,7)	263 (16,8)	255 (16,4)
	Łagodna niewydolność nerek: GFR: 60-90 ml/min/1,73 m ²	624 (44,7)	600 (43,1)	482 (30,9) [^]	485 (31,2) [^]
	Umiarkowana niewydolność nerek: GFR: 30-60 ml/min/1,73 m ²	65 (4,7)	69 (5,0)	14 (0,9) [^]	11 (0,7) [^]

Parametr		<i>Ferrannini 2009 (IIA)</i>		<i>Matthews 2010 (IIA)</i>	
		WIL/MET	GLI/MET	WIL/MET	GLI/MET
	Nadciśnienie	902 (64,6)	954 (68,5)	-	-
	Dyslipidemia	688 (49,3)	696 (50,0)	-	-
	Wcześniejsze incydenty sercowe	268 (19,2)	273 (19,6)	-	-

^GFR od ≥ 50 do ≤ 80 (łagodne); GFR $\geq 30 < 50$ (umiarkowane).

Spółród około 6000 chorych poddanych badaniom przesiewowym kryteria włączenia do badania spełniało 3000 pacjentów. Efektywność kliniczną po 52 tygodniach oceniono na podstawie analizy wykonanej w okresie trwania badania (*interim analysis*) w momencie, gdy około 2800 pacjentów ukończyło 52 tydzień leczenia. Łącznie do analizy dla 52 tyg. włączono łącznie 2789 pacjentów, których przydzielono do dwóch grup terapeutycznych, 1396 chorym podawano wildagliptynę, natomiast 1393 osoby otrzymywały glimepiryd, dodatkowo wszyscy pacjenci przyjmowali metforminę w stałej dawce. W przypadku analizy dla 104 tygodni (*final analyses*) łącznie włączono 3118 pacjentów (1562 z grupy WIL/MET oraz 1556 z grupy GLI/MET).

Rozbieżność w liczbie pacjentów włączonych do analizy statystycznej dla dwóch okresów badania wynika z faktu, iż proces losowej alokacji pacjentów przebiegał w sposób ciągły, a zatem w momencie przeprowadzania analizy statystycznej dla okresu *interim* dla części pacjentów niedostępne były wyniki spełniające podstawowe kryterium włączenia do analizy *interim* (52 tyg. leczenia).

Zamieszczone w badaniach *Ferrannini 2009* oraz *Matthews 2010* charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizowanych grup terapeutycznych są do siebie zbliżone. Ponad 70% uczestniczących w eksperymencie było w wieku < 65 roku życia ze średnim BMI powyżej 31,7 kg/m² zarówno w grupie WIL/MET jak i GLI/MET. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła około 57,5 lat. Nie odnotowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami w średnim czasie trwania cukrzycy w latach, czasu trwania terapii metforminą przed randomizacją do badania, średniej dziennej dawki meforminy przyjmowanej przed randomizacją, w wskaźnikach biochemicznych (HbA1c, FPG). Najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych odnotowanym u pacjentów włączonych do badania była otyłość z BMI > 30 kg/m², w obydwu porównywalnych grupach terapeutycznych, odsetek osób z BMI > 30 kg/m² wynosił około 59%.

Należy zaznaczyć, że charakterystyka wyjściowa pacjentów została podana dla populacji losowo zakwalifikowanej do badania (randomizowanej).

5.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu włączonym do analizy.

We włączonej próbie klinicznej *CLAF237A2308* (*Ferrannini 2009, Matthews 2010*), pacjentów zrandomizowano do 2 grup: jedną poddano terapii wildagliptyną w dawce 50 mg dwa razy dziennie, druga otrzymywała glimepiryd w dawce do 6 mg/dzień w zależności od poziomu FPG oraz powtarzających się hipoglikemii.

Dodatkowo wszyscy uczestnicy eksperymentu przyjmowali stałą dawkę metforminy (średnia dawka 1898 mg/dzień). W każdej grupie pacjentom podawano placebo mające taki sam wygląd jak lek aktywny.

Tabela 5.
Charakterystyka interwencji *CLAF237A2308* (*Ferrannini 2009; Matthews 2010*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
<i>CLAF237A2308</i> (<i>Ferrannini 2009,</i> <i>Matthews 2010</i>) (II A)	WIL/MET	WIL: wildagliptyna w dawce 100 mg/dzień podawana w postaci dwóch dawek po 50 mg; MET: metformina podawana w stałej dawce \geq 1500 mg /dzień	doustnie	52 tygodnie* 104 tygodnie**
	GLI/MET	GLI: glimepiryd w dawce do 6 mg/dzień ^ MET: metformina podawana w stałej dawce \geq 1500 mg /dzień		

* *Interim analyses*

** *Final analyses*

^ Średnia dawka GLI w tyg 104 wyniosła 4,6 mg/dzień

Pacjenci mogli również przyjmować leki doraźne, jednak odsetek ich był niewielki i wyniósł odpowiednio dla pacjentów poddanych terapii wildagliptyną 5,1%, z kolei dla pacjentów leczonych glimepirydem był równy 3,7%. Również w trakcie obserwacji pacjenci mogli stosować dodatkowe leki. Odsetek pacjentów, którzy przyjmowali dodatkowe terapie w analizie *interim* był porównywalny w obu grupach i wyniósł odpowiednio 93,1% w grupie wildagliptyny oraz 93,9% w grupie glimepirydu. W przypadku leczenia po 104 tygodniach (*final analyses*) odsetek pacjentów przyjmujących leki doraźne również był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi i wynosił 94,6% w grupie WIL/MET i 95,6% w grupie GLI/MET. Dodatkowo autorzy publikacji *Matthews 2010* zamieścili informacje, iż odsetek pacjentów, którzy stosowali leki przeciwcukrzycowe 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania był porównywalny i wynosił odpowiednio dla pacjentów poddanych terapii wildagliptyną 15%, z kolei dla pacjentów leczonych glimepirydem był równy 16,8%.

Poniżej zestawienie leków dozwolonych w trakcie badania.

Tabela 6.
Zestawienie leków dozwolonych podczas trwania badania CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010)

Badanie	Leki dozwolone
CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010) (II A)	<ul style="list-style-type: none">▪ Leki przeciwnadciśnieniowe (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora II angiotensyny, β-blokery, diuretyki)▪ Leki hipolipemizujące▪ Inhibitory agregacji płytek (w szczególności kwas acetylosalicylowy*)▪ Pochodne dihydropirydyny*▪ Leki obniżające lipidy, inhibitory reduktazy (HMG CoA), fibraty*

*Dane zaczerpnięte z protokołu CLAF237A2308 nadesłanego przez Firmę Zlecającą [data on file];

5.1.3. Analiza częściowa dla 52 tygodni leczenia (*interim analyses*)

5.1.3.1. Skuteczność kliniczna

We włączonym do przeglądu badaniu CLAF237A2308 (dotyczy analizy *interim* w oparciu o publikację Ferrannini 2009) jako główny punkt końcowy oceniano średnią zmianę poziomu hemoglobiny glikowanej względem wartości wyjściowej. Dodatkowo, autorzy badania analizowali: zmianę poziomu glukozy we krwi na czczo po 52 tyg. leczenia, zmianę masy ciała (BMI) w 52 tyg. badania oraz częstość wystąpienia hipoglikemii po 52 tyg. obserwacji.

Ocenę skuteczności przeprowadzano, przy każdej wizycie w 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 46 oraz w 52 tyg., podczas której badano u pacjentów poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glukozy na czczo oraz zmianę masy ciała.

Autorzy publikacji Ferrannini 2009 w analizie skuteczności nie zachowali zasady ITT. Do analizy włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz, u których wykonano przynajmniej jeden pomiar HbA_{1c} (z wyłączeniem oceny wyjściowej).

Analiza głównego punktu końcowego została oparta o zdefiniowaną przez autorów publikacji Ferrannini 2009 populację PP (*per-protocol*). Populację PP zdefiniowano następująco:

- ukończenie przynajmniej 48 tyg. leczenia bez konieczności stosowania leków doraźnych (*rescue medication*) oraz poważnego odstępstwa od protokołu;
- rozpoczęcie terapii lekami doraźnymi z powodu braku skuteczności leczenia po 24 tyg. trwania badania bez odstępstwa od protokołu;
- rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia bez istotnego odstępstwa od protokołu.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe analizowane w publikacji Ferrannini 2009.

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych w publikacji Ferrannini 2009 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Ferrannini 2009)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
Poprawa kontroli glikemii mierzonej HbA_{1c}	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia - analiza w podgrupach z uwzględnieniem wyjściowego poziomu HbA_{1c} 	WIL/MET vs GLI/MET	MD (95% CI)
Redukcja poziomu HbA_{1c}	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA_{1c} < 7% po 52 tyg. leczenia; 		OR (95% CI)
Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia. 		MD (95% CI)
Masa ciała	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia. 		MD (95% CI)
Profil lipidowy	<ul style="list-style-type: none"> Procentowa średni zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w parametrach lipidowych na czczo. 		Opisowo
Hipoglikemia	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił przynajmniej 1 epizod hipoglikemii po 52 tyg. leczenia. 		OR (95% CI)

5.1.3.1.1 Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA_{1c}

Autorzy publikacji *Ferrannini 2009*, jako główny punkt końcowy analizowali poziom hemoglobiny glikowanej we krwi. Przedstawione wyniki dotyczą populacji PP.

Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia wartość wyjściowa HbA _{1c} , % (SD)	Średnia zmiana HbA _{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SD)*	Różnica średnich zmian* (95% CI)
Ferrannini 2009 (II A)	WIL/MET	52 tyg.	1118	7,31 (0,64)	-0,44 (0,67)	0,09 (0,03; 0,15)
	GLI/MET		1072	7,30 (0,65)	-0,53 (0,65)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W publikacji *Ferrannini 2009* średnią redukcję poziomu HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej zaobserwowano zarówno w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą (-0,44), jak i wśród pacjentów otrzymujących glimepiryd (-0,53). Obliczona na podstawie wyników badania różnica średnich zmian dla porównania WIL/MET vs GLI/MET wynosi 0,09 (95% CI: 0,03; 0,15). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść glimepirydu.

W związku z faktem, iż górna granica przedziału dla różnicy średnich zmian nie przekracza wartości *margin* (< 0,3%), możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*. A zatem terapia wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą jest nie gorsza od terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą. Analiza ITT wykazała podobne wyniki.

5.1.3.1.2 Redukcja HbA_{1c} po 52 tygodniach leczenia

5.1.3.1.2.1 Redukcja HbA_{1c} < 7% u pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} > 8%

W publikacji *Ferrannini 2009* oszacowano redukcję HbA_{1c} w podgrupie pacjentów z wyjściowym poziomem hemoglobiny glikowanej > 8%.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 9.
Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia- analiza w podgrupach z uwzględnieniem wyjściowego poziomu HbA_{1c}; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Wartość wyjściowa HbA _{1c} , %	Średnia zmiana HbA _{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SD)*	Różnica średnich zmian* (95% CI)
<i>Ferrannini 2009 (II A)</i>	WIL/MET	52 tyg.	149	> 8%	-0,92 (0,98)	0,03 (-0,18; 0,24)
	GLI/MET		169		-0,95 (0,91)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, że w przypadku pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} > 8% w obu grupach terapeutycznych wartości redukcji HbA_{1c} były do siebie zbliżone. Obliczona na podstawie danych zawartych w badaniu różnica średnich zmian wynosi 0,03 (95% CI: -0,18; 0,24) i jest ona nieistotna statystycznie.

Redukcja HbA_{1c} < 7% (populacja ogółem)

W poniższej tabeli przeanalizowano liczby i odsetki pacjentów, których poziom hemoglobiny glikowanej po 52 tyg. badania wyniósł < 7%. W związku, z faktem, iż w analizowanej publikacji nie została podana liczba pacjentów (N), informacje na temat liczby i odsetka pacjentów włączonych do ocenianego punktu końcowego zostały zaczerpnięte z materiałów nadesłanych przez firmę zlecającą „ *Islet enhancer vildagliptin: a powerful partner with metformin for the treatment of patients with type 2 diabetes-EASD 2008*”.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA_{1c} < 7% po 52 tyg. leczenia wraz z obliczonym OR; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Ferrannini 2009 (II A)	WIL/MET	52 tyg.	789	427* (54,1)	0,94 (0,77; 1,16)
	GLI/MET		748	415* (55,5)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Pacjenci z wyjściowym HbA_{1c} >7%

Analizując powyższą tabelę możemy stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których poziom HbA_{1c} po 52 tyg. badania wyniósł < 7% były do siebie zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Należy zaznaczyć, iż odsetek pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy zamieszczony w publikacji Ferrannini 2009 był zgodny z zaprezentowanym w materiałach nadesłanych przez firmę zlecającą (*data on file*).

Obliczony na podstawie wyników z badania Ferrannini 2009 iloraz szans wystąpienia poziomu hemoglobiny glikowanej < 7% w 52 tyg. wynosi 0,94 (95% CI: 0,77; 1,16), wynik ten jest nieistotny statystycznie.

Redukcja HbA_{1c} < 7% bez odnotowanej hipoglikemii

Autorzy badania Ferrannini 2009 analizowali również liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA_{1c} < 7% bez odnotowanej hipoglikemii. W związku z faktem, iż w analizowanej publikacji nie została podana liczba pacjentów (N), na którą przedstawiono omawiany punkt końcowy, autorzy niniejszego raportu zdecydowali się uwzględnić w analizie statystycznej populację ITT (podejście konserwatywne).

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 11.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA_{1c} < 7% bez odnotowanej hipoglikemii wraz z obliczonym OR; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Ferrannini 2009 (II A)	WIL/MET	52 tyg.	1396	711* (50,9)	0,88 (0,76; 1,02)
	GLI/MET		1393	754* (44,3)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu HbA_{1c} bez hipoglikemii był wyższy w grupie wildagliptyny w porównaniu do glimepirydu.

Obliczony na podstawie danych iloraz szans wynosi 0,88 (95% CI: 0,76; 1,02), oznacza to, że szansa wystąpienia redukcji hipoglikemii < 7% bez odnotowanej hipoglikemii w grupie wildagliptyny stanowi 88% tej szansy w grupie glimepirydu. Otrzymany wynik jest na pograniczu istotności statystycznej.

Dla analizowanego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNH (*number needed-to-harm*).

Tabela 12.
Obliczone parametry EBM dla punktu końcowego: redukcja HbA_{1c} < 7% bez odnotowanej hipoglikemii; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)

Parametr	WIL/MET vs GLI/MET
RB (95% CI)	0,94 (0,88; 1,01)
NNH (95% CI)	32 (15; 196)

Obliczona korzyść względna wynosi 0,94 (95% CI: 0,88; 1,01), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia redukcji HbA_{1c} < 7% bez odnotowanej hipoglikemii w grupie leczonej wildagliptyną stanowi 94% tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. NNH jest równe 32 (95% CI: 15; 196) co oznacza, iż podając 32 pacjentom glimepiryd przez 52 tygodnie zamiast wildagliptyny należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku redukcji poziomu HbA_{1c} < 7% bez odnotowanej hipoglikemii. Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności można wnioskować o braku istotności klinicznej.

5.1.3.1.3 Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG

W publikacji *Ferrannini 2009* ocenianym punktem końcowym był poziom glukozy we krwi na czczo po 52 tyg. leczenia. W związku, z faktem, iż w analizowanej publikacji nie została podana liczba pacjentów (N), autorzy niniejszego raportu zdecydowali się przedstawić wyniki dla populacji *per-protocol* (dane zaczerpnięte z prezentacji „*Islet enhancer vildagliptin: a powerful partner with metformin for the treatment of patients with type 2 diabetes-EASD 2008*”). Ze względu na niską wiarygodność tego typu badań (doniesienia konferencyjne), autorzy raportu postanowili uwzględnić w analizie statystycznej również wyniki dla populacji ITT (podejście konserwatywne).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)

Badanie	Rodzaj analizy	Interwencja	Okres obserwacji	N**	Średnia wartość wyjściowa FPG mmol/l (SD)	Średnia zmiana FPG [^] , mmol/l (SD)*	Różnica średnich zmian* (95% CI)
Ferrannini 2009 (II A)	ITT	WIL/MET	52 tyg.	1396	9,16 (2,29)	-1,01 (2,24)	0,13 (-0,04; 0,30)
		GLI/MET		1393	9,16 (2,23)	-1,14 (2,24)	
	PP**	WIL/MET		1118	9,16 (2,29)	-1,01 (2,24)	0,13 (-0,06; 0,32)
		GLI/MET		1072	9,16 (2,23)	-1,14 (2,24)	

[^]Względem wartości wyjściowej

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

** Dane zaczerpnięte z prezentacji *Roma 2008 EASD*

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, w obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną redukcję poziomu FPG. Obliczone różnice średnich zmian zarówno dla populacji ITT jak i PP wynoszą odpowiednio: 0,13 (95% CI: -0,04; 0,30) oraz 0,13 (95% CI: -0,06; 0,32) i są nieistotne statystycznie.

5.1.3.1.4 Masa ciała

Jednym z analizowanych punktów końcowych w publikacji *Ferrannini 2009* była zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia. W związku, z faktem, iż w analizowanej publikacji nie została podana liczba pacjentów (N), autorzy niniejszego raportu zdecydowali się przedstawić wyniki dla populacji *per-protocol* (dane zaczerpnięte z prezentacji „*Islet enhancer vildagliptin: a powerful partner with metformin for the treatment of patients with type 2 diabetes-EASD 2008*”). Ze względu na niską wiarygodność tego typu badań (doniesienia konferencyjne), autorzy raportu postanowili uwzględnić w analizie statystycznej również wyniki dla populacji ITT (podejście konserwatywne).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 14.
Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)

Badanie	Rodzaj analizy	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia wartość wyjściowa masy ciała, kg	Średnia zmiana [^] , kg (SD) [*]	Różnica średnich zmian [*] (95% CI)
Ferrannini 2009 (II A)	ITT	WIL/MET	52 tyg.	1396	89,01	-0,23 (4,11)	-1,79 (-2,11; -1,47)
		GLI/MET		1393	88,62	1,56 (4,48)	
	PP**	WIL/MET		1118	89,01	-0,23 (4,11)	-1,79 (-2,15; -1,54)
		GLI/MET		1072	88,62	1,56 (4,48)	

[^]Względem wartości wyjściowej

^{*} Obliczono na podstawie dostępnych danych

^{**} Dane zaczerpnięte z prezentacji *Roma 2008 EASD*

Na podstawie tabeli możemy stwierdzić, iż w grupie wildagliptyny wystąpiła redukcja masy ciała (-0, 23) kg, z kolei w grupie pacjentów, którym podawano glimepiryd odnotowano wzrost masy ciała o (1, 56) kg. Obliczone na podstawie dostępnych danych różnice średnich zmian dla porównania WIL/MET vs GLI/MET w analizie ITT oraz PP wynoszą odpowiednio: -1,79 (95% CI: -2,11; -1,47) oraz -1,79 (95%CI: -2,15; -1,54). Otrzymane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

5.1.3.1.5 Profil lipidowy

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 15.
Badania laboratoryjne i parametry życiowe WIL/MET vs GLI /MET (Ferrannini 2009)

Punkt końcowy	Wyniki
Profil lipidowy	<p>W próbie klinicznej <i>Ferrannini 2009</i> analizowano zmiany w parametrach lipidowych na czczo. Autorzy publikacji podają informację, iż wyjściowe poziomy lipidów na czczo zarówno w grupie wildagliptyny jak i glimepirydu były do siebie zbliżone. Po 52 tyg. badania w obu grupach odnotowano nieznaczną poprawę (< 10%) w poziomie lipidów względem wartości wyjściowej.</p> <p>Należy jednak podkreślić, iż jedynie w grupie wildagliptyny w przypadku trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, non-HDL oraz VLDL cholesterolu odnotowano znamienne statystycznie redukcje względem wartości wyjściowej na poziomie istotności $p < 0,001$.</p>

5.1.3.1.6 Hipoglikemia

W opracowaniu *Ferrannini 2009* analizowano odsetki pacjentów, u których wystąpił przynajmniej 1 epizod hipoglikemii w trakcie 52-tygodniowego okresu obserwacji. Ocena powyższego punktu końcowego została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i poddani zostali przynajmniej jednemu badaniu kontrolnemu (z wyłączeniem badania wstępnego). A zatem nie zachowano zasady ITT.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Liczby i odsetki pacjentów oraz obliczony OR wystąpienia przynajmniej 1 epizodu hipoglikemii; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Ferrannini 2009 (II A)	WIL/MET	52 tyg.	1389	23 (1,7)	0,09 (0,05; 0,14)
	GLI/MET		1383	224 (16,2)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zawartych w tabeli można stwierdzić, iż ten punkt końcowy występował 10-krotnie częściej w grupie pacjentów leczonych glimepirydem (16,2%) w porównaniu do grupy wildagliptyny (1,7%).

Obliczony na podstawie wyników badania *Ferrannini 2009* iloraz szans wystąpienia przynajmniej 1 epizodu hipoglikemii dla porównania WIL/MET vs GLI/MET wynosi 0,09 (95% CI: 0,05; 0,14) oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 9% tej szansy w grupie glimepirydu. Uzyskany wynik jest znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dla analizowanego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR) oraz NNT (*number needed-to-treat*).

Tabela 17.
Obliczone parametry EBM dla punktu końcowego: wystąpienie hipoglikemii; WIL/MET vs GLI/MET
(Ferrannini 2009)

Parametr	WIL/MET vs PL/MET
RR (95% CI)	0,10 (0,07; 0,16)
NNT (95% CI)	7 (6; 8)

Obliczone ryzyko względne wynosi 0,10 (95% CI: 0,07; 0,16), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia przynajmniej 1 epizodu hipoglikemii w grupie leczonej wildagliptyną stanowi 10% tego prawdopodobieństwa w grupie poddanej terapii glimepirydem. Wartość parametru NNT wynosi 7 (95% CI: 6; 8), oznacza to, że lecząc 7 pacjentów wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą zamiast glimepirydem w skojarzeniu z metforminą przez okres 52 tyg., można uniknąć 1 dodatkowego przypadku hipoglikemii. Wynik ten świadczy o istotności klinicznej.

Autorzy badania odnotowali także istotną statystycznie różnicę ($p < 0,001$) w liczbie epizodów hipoglikemii, których w grupie WIL/MET wystąpiło 39, natomiast w grupie GLI/MET - 554.

Dodatkowo w publikacji zamieszczono informację, iż w grupie glimepirydu u 10 pacjentów stwierdzono hipoglikemię w stopniu ciężkim, natomiast w grupie wildagliptyny żaden z zaobserwowanych przypadków nie został zakwalifikowany do stopnia ciężkiego oraz żaden nie był przyczyną rezygnacji z badania.

Hipoglikemia była przyczyną rezygnacji z badania w przypadku 11 uczestników z grupy komparatora. W podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli redukcję $HbA_{1c} < 7\%$, 1,9% z grupy wildagliptyny i 18,9% z grupy glimepirydu doświadczyło przynajmniej 1 epizodu hipoglikemii. Na podstawie analizy *post hoc* przeprowadzonej przez autorów badania stwierdzono, że w grupie pacjentów liczącej 712 osób, których średnia wieku wyniosła 68,4 lat 1,7% w grupie wildagliptyny i 16,4% doświadczyło hipoglikemii.

5.1.3.2. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą została wykonana w oparciu o takie punkty końcowe jak: zgony, rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z powodu działań niepożądanych, rezygnację z powodu braku skuteczności leczenia, a także występowanie działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych działań niepożądanych, sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych oraz innych działań niepożądanych. W trakcie badania monitorowano wystąpienie wszystkich działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych, a także badano ich związek ze stosowanymi lekami. Dodatkowo oceniano niektóre badania laboratoryjne oraz parametry życiowe.

W publikacji *Ferrannini 2009* analiza bezpieczeństwa została wykonana dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i poddani zostali przynajmniej jednemu badaniu kontrolnemu (z wyłączeniem badania wstępnego).

Analiza ITT zatem nie została zachowana. Jedynie w przypadku oceny rezygnacji

z zastosowanego leczenia (rezygnacje ogółem, z powodu działań niepożądanych, z powodu braku skuteczności zachowano ITT).

5.1.3.2.1 Zgony

W czasie badania *Ferrannini 2009* odnotowano 2 przypadki zgonu w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną oraz 1 przypadek zgonu w grupie glimepirydu, które autorzy badania zaliczyli do sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych. Wśród pacjentów leczonych glimepirydem odnotowano dodatkowo 2 zgony z innej przyczyny. Autorzy badania stwierdzili, iż żaden ze zgonów nie był związany ze stosowanym leczeniem.

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 18.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI /MET (*Ferrannini 2009*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI) [^]
<i>Ferrannini 2009</i> (II A)	WIL/MET	52 tyg.	1389	2 (0,1)*	0,67 (0,12; 3,86)
	GLI/MET		1383	3 (0,2)*	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^]Obliczono metodą Peto

Obliczony na podstawie pojedynczego badania *Ferrannini 2009* iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 0,67 (95% CI: 0,12; 3,86). Otrzymany wynik nie jest znamieny statystycznie.

5.1.3.2.2 Rezygnacja z badania ogółem

W eksperymencie *Ferrannini 2009* populację badaną tworzyło 2789 pacjentów, z których 17 nie rozpoczęło badania: 7 w grupie wildagliptyny oraz 10 w grupie glimepirydu.

Autorzy opracowania *Ferrannini 2009* analizowali liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 19.
Liczby i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem; WIL/MET vs GLI /MET (*Ferrannini 2009*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Ferrannini 2009</i> (II A)	WIL/MET	52 tyg.	1396	222 (15,9)*	0,77 (0,63; 0,94)
	GLI/MET		1393	275 (19,7)*	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość rezygnacji ogółem była wyższa w grupie pacjentów leczonych GLI/MET w porównaniu do WIL/MET. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,77 (95% CI: 0,63; 0,94) oznacza to, iż szansa wystąpienia

rezygnacji z badania ogółem w grupie wildagliptyny stanowi 77% tej szansy w grupie glimepirydu. Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dla rezygnacji z badania ogółem obliczono dodatkowo wartość parametru NNT.

Tabela 20.
Obliczona wartość parametru NNT (Ferrannini 2009)

Parametr	WIL/MET vs GLI/MET
NNT (95% CI)	27 (15; 100)

Wartość NNT jest równa 27 (95% CI: 15; 100). W związku z tym, podając 27 chorym wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą zamiast glimepirydu w skojarzeniu z metforminą przez okres 52 tyg., należy spodziewać się, iż uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku rezygnacji z badania ogółem. Biorąc, pod uwagę szeroką, górną granicę przedziału ufności dla parametru NNT należy wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

5.1.3.2.3 Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych

We włączonym do analizy eksperymencie oceniano również częstość rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych.

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy.

Tabela 21.
Liczby i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z powodu działań niepożądanych; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Ferrannini 2009 (II A)	WIL/MET	52 tyg.	1396	67 (4,8)*	0,60 (0,44; 0,84)
	GLI/MET		1393	107 (7,7)*	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość rezygnacji z powodu działań niepożądanych była większa w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w porównaniu do wildagliptyny (7,7% vs 4,8%). Jednak należy zaznaczyć, iż częstość rezygnacji z ww. powodu jest niska w obu analizowanych grupach terapeutycznych i nie przekracza 10%.

Obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych wynosi 0,60 (95% CI: 0,44; 0,84), oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 60% analogicznej szansy w grupie glimepirydu. Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Dodatkowo dla rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych obliczono wartość parametru NNT.

Tabela 22.
Obliczona wartość parametru NNT (*Ferrannini 2009*)

Parametr	WIL/MET vs GLI/MET
NNT (95% CI)	35 (22; 92)

Wartość parametru NNT wynosi 35 (95% CI: 22; 92), zatem podając 35 pacjentom wildagliptynę zamiast glimepiryd przez 52 tyg., można uniknąć 1 dodatkowego przypadku rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych.

5.1.3.2.4 Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia

W publikacji *Ferrannini 2009* oceniono, jako punkt końcowy częstość rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia.

Dane dotyczące tego punktu końcowego zamieszczono poniżej.

Tabela 23.
Liczby i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (*Ferrannini 2009*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)*	OR* (95% CI)
<i>Ferrannini 2009</i> (II A)	WIL/MET	52 tyg.	1396	17 (1,2)*	1,13 (0,53; 2,44)
	GLI/MET		1393	15 (1,1)*	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując powyższe dane można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności były do siebie bardzo zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,13 (95% CI: 0,53; 2,44). Wynik jest nie istotny statystycznie.

5.1.3.2.5 Poważne działania niepożądane

W eksperymencie *Ferrannini 2009* analizowano również częstość występowania poważnych działań niepożądanych.

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy.

Tabela 24.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (*Ferrannini 2009*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Ferrannini 2009</i> (II A)	WIL/MET	52 tyg.	1389	99 (7,1)	0,73 (0,55; 0,96)
	GLI/MET		1383	132 (9,5)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie tabeli możemy stwierdzić, iż w grupie wildagliptyny odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane był o 2,4% niższy w porównaniu do grupy pacjentów poddanych terapii glimepirydem.

Obliczony na podstawie wyników z badania iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych dla porównania WIL/MET i GLI/MET wynosi 0,73 (95% CI: 0,55; 0,96), oznacza to, iż szansa wystąpienia poważnych działań niepożądanych w grupie wildagliptyny stanowi 73% tej szansy w grupie glimepirydu. Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Tabela 25.
Obliczona wartość parametru NNT (*Ferrannini 2009*)

Parametr	WIL/MET vs GLI/MET
NNT (95% CI)	42 (23; 277)

Obliczony na podstawie danych parametr NNT wynosi 42 (95% CI: 23; 277), oznacza to, że lecząc 42 osoby wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą zamiast glimepirydem w skojarzeniu z metforminą przez okres 52 tyg., pozwoli to uniknąć 1 dodatkowego przypadku poważnych działań niepożądanych.

Biorąc, pod uwagę szeroką, górną granicę przedziału ufności dla parametru NNT należy wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

5.1.3.2.6 Działania niepożądane ogółem

Autorzy eksperymentu *Ferrannini 2009* analizowali także działania niepożądane ogółem.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 26.
Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym OR wystąpienia działań niepożądanych ogółem; WIL/MET vs GLI/MET (*Ferrannini 2009*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Ferrannini 2009</i> (II A)	WIL/MET	52 tyg.	1389	1035 (74,5)	0,68 (0,57; 0,82)
	GLI/MET		1383	1121 (81,1)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując powyższe dane można stwierdzić, iż częstość występowania działań niepożądanych ogółem była większa w grupie pacjentów leczonych glimepirydem i wyniosła 81,1% w porównaniu do grupy uczestników poddanych terapii wildagliptyną – 74,5%.

Obliczony w oparciu o dane zamieszczone w tabeli iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie leczonej wildagliptyną w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących glimepiryd wynosi 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82), zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 68% analogicznej szansy w grupie glimepirydu. Otrzymany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dodatkowo dla punktu końcowego, jakim były działania niepożądane ogółem obliczono wartość parametru NNT.

Tabela 27.
Obliczona wartość parametru NNT (Ferrannini 2009)

Parametr	WIL/MET vs GLI/MET
NNT (95% CI)	16 (11; 29)

Wartość parametru NNT wynosi 16 (95% CI: 11; 29), zatem podając 16 pacjentom wildagliptynę zamiast glimepiryd przez okres 52 tyg., można uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku działań niepożądanych ogółem.

5.1.3.2.7 Działania niepożądane związane z leczeniem

W próbie klinicznej *Ferrannini 2009* oceniano, jako punkt końcowy częstość występowania działań niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem.

Dane dotyczące tego punktu końcowego zamieszczono poniżej.

Tabela 28.
Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym OR wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Ferrannini 2009 (II A)	WIL/MET	52 tyg.	1389	244 (17,6)	0,38 (0,32; 0,46)
	GLI/MET		1383	494 (35,7)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zawartych w tabeli powyżej możemy stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem był dwukrotnie wyższy w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą.

Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego jest równy 0,38 (95% CI: 0,32; 0,46), zatem szansa wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem w grupie WIL/MET stanowi 38% tej szansy w grupie GLI/MET. Wynik ten charakteryzuje się istotnością statystyczną na korzyść wildagliptyny.

Dla omawianego punktu końcowego obliczono dodatkowo wartość parametru NNT.

Tabela 29.
Obliczona wartość parametru NNT (Ferrannini 2009)

Parametr	WIL/MET vs GLI/MET
NNT (95% CI)	6 (5; 7)

Wartość NNT jest równa 6 (95% CI: 5; 7). W związku z tym podając 6 chorym wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą zamiast glimepiryd w skojarzeniu z metforminą przez okres 52 tyg., można uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku działań niepożądanych związanych z leczeniem.

5.1.3.2.8 Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane

Autorzy eksperymentu *Ferrannini 2009* analizowali także sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (CCV).

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 30.
Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym OR wystąpienia działań niepożądanych CCV ogółem; WIL/MET vs GLI/MET (*Ferrannini 2009*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR ^{^*} (95% CI)
<i>Ferrannini 2009 (II A)</i>	WIL/MET	52 tyg.	1389	12 (0,9)	0,55 (0,28; 1,08)
	GLI/MET		1383	22 (1,6)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^]Iloraz szans obliczony metodą Peto

Analizując powyższą tabelę możemy stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane CCV w obu grupach były do siebie zbliżone. Obliczony na podstawie danych zawartych w badaniu iloraz szans wynosi 0,55 (95% CI: 0,28; 1,08) i jest nieistotny statystycznie.

W tabeli poniżej zawarto poszczególne działania niepożądane CCV.

Tabela 31.
Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym OR wystąpienia działań niepożądanych CCV; WIL/MET vs GLI/MET (*Ferrannini 2009*)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)
<i>Ferrannini 2009 (II A)</i>	Ostre objawy wieńcowe	WIL/MET	52 tyg.	1389	5 (0,4)	0,71 (0,23; 2,21) [^]
		GLI/MET		1383	7 (0,5)	
	Arytmia	WIL/MET		1389	3 (0,3)	0,60 (0,15; 2,42) [^]
		GLI/MET		1383	5 (0,4)	
	Zastoinowa niewydolność krążenia	WIL/MET		1389	2 (0,1)	1,0 (0,14; 7,08) [^]
		GLI/MET		1383	2 (0,1)	
	Obwodowe choroby naczyniowe	WIL/MET		1389	0 (0,0)	0,135 (0,003; 6,791) [^]
		GLI/MET		1383	1 (0,1)	
	Zawał mięśnia sercowego[^]	WIL/MET		1389	0 (0,0)	0,07 (0,00; 0,69) ^{^^}
		GLI/MET		1383	7 (0,5)	

	Omdlenia[^]	WIL/MET	1389	1 (0,1)	7,36 (0,15; 370,78) ^{^^}
		GLI/MET	1383	0 (0,0)	

[^]Iloraz szans obliczony metodą Peto

^{^^}Obliczono metodą M-H z korektą

Na podstawie danych dostępnych w publikacji *Ferrannini 2009* możemy stwierdzić, iż najczęściej odnotowywanymi w obu grupach terapeutycznych sercowo-naczyniowym i mózgowo-naczyniowym działaniami niepożądanymi były ostre objawy wieńcowe. Należy podkreślić, że w przypadku obwodowych chorób naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego nie odnotowano żadnego przypadku w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną. Omdlenie natomiast stwierdzono jedynie u 1 pacjenta z grupy wildagliptyny.

Obliczony iloraz szans dla punktu końcowego, jakim był zawał mięśnia sercowego wynosi 0,07 (95% CI: 0,00; 0,69), co oznacza, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 7% analogicznej szansy w grupie glimepirydu. Wynik ten jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Wartość parametru NNT dla punktu końcowego zawał mięśnia sercowego ma wartość 200 (95% CI: 100; 500), co oznacza, iż lecząc 200 osób wildagliptyną, zamiast glimepirydem przez okres 52 tyg. uniknie się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zawału mięśnia sercowego.

5.1.3.2.9 Pozostałe działania niepożądane

Autorzy badania *Ferrannini 2009* analizowali wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych. Oceniano działania niepożądane, których częstość występowania wynosiła co najmniej 5% w jednej z obserwowanych grup.

Zestawienie liczb i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych, zamieszczono poniżej.

Tabela 32.
Liczy i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania badania wystąpiły pozostałe działania niepożądane; WIL/MET vs GLI/MET (*Ferrannini 2009*)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Ferrannini 2009 (II A)</i>	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	WIL/MET	52 tyg.	1389	131 (9,4)	1,01 (0,78; 1,32)
		GLI/MET		1383	129 (9,3)	
	Ból głowy	WIL/MET		1389	106 (7,6)	0,97 (0,72; 1,29)
		GLI/MET		1383	109 (7,9)	
	Zawroty głowy	WIL/MET		1389	91 (6,6)	0,45 (0,34; 0,58)
		GLI/MET		1383	188 (13,6)	
	Grypa	WIL/MET		1389	79 (5,7)	1,33

	Biegunka	GLI/MET	1383	60 (4,3)	(0,93; 1,91)
		WIL/MET	1389	76 (5,5)	1,07 (0,76; 1,51)
	GLI/MET	1383	71 (5,1)		
	Ból pleców	WIL/MET	1389	75 (5,4)	1,05 (0,75; 1,49)
		GLI/MET	1383	71 (5,1)	
	Zmęczenie	WIL/MET	1389	57 (4,1)	0,61 (0,43; 0,87)
		GLI/MET	1383	90 (6,5)	
	Nudności	WIL/MET	1389	56 (4,0)	0,78 (0,53; 1,13)
		GLI/MET	1383	71 (5,1)	
	Oslabienie	WIL/MET	1389	53 (3,8)	0,34 (0,24; 0,48)
		GLI/MET	1383	144 (10,4)	
	Drżenie	WIL/MET	1389	52 (3,7)	0,16 (0,11; 0,21)
		GLI/MET	1383	276 (20,0)	
	Nadmierne pocenie	WIL/MET	1389	46 (3,3)	0,16 (0,12; 0,23)
		GLI/MET	1383	240 (17,4)	
	Nadmierne łaknienie	WIL/MET	1389	10 (0,7)	0,13 (0,06; 0,26)
GLI/MET		1383	71 (5,1)		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując powyższą tabelę można stwierdzić, iż działania niepożądane tj.: zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie oraz nadmierne łaknienie znacznie częściej odnotowywano w grupie komparatora w porównaniu do grupy pacjentów poddanych terapii wildagliptyną. Z kolei w przypadku pozostałych działań niepożądanych odsetki w obu grupach były do siebie zbliżone.

W przypadku wszystkich analizowanych działań niepożądanych z wyłączeniem zawrotów głowy, zmęczenia, osłabienia, drżenia, nadmiernego pocenia oraz łaknienia nie uzyskano statystycznie znamienych wyników między porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Obliczony na podstawie danych iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy ma wartość 0,45 (95% CI: 0,34; 0,58) oznacza to, że szansa wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą stanowi 45% tej szansy w grupie pacjentów poddanych terapii glicypiridem w skojarzeniu z metforminą. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Iloraz szans wystąpienia punktu końcowego, jakim było zmęczenie jest równy 0,61 (95% CI: 0,43; 0,87) co oznacza, że szansa wystąpienia zmęczenia w grupie WIL/MET stanowi 61% tej szansy w grupie GLI/MET. Wynik ten jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Z kolei obliczony iloraz szans wystąpienia drżenia jest równy 0,16 (95% CI: 0,11; 0,21), oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych wildagliptyną stanowi 16% analogicznej szansy w grupie komparatora. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczony iloraz szans nadmiernego pocenia dla porównania WIL/MET vs GLI/MET wynosi 0,16 (95% CI: 0,12; 0,23) oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 16% tej szansy w grupie glimepirydu. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Iloraz szans wystąpienia punktu końcowego, jakim było nadmierne łaknienie wynosi 0,13 (95% CI: 0,06; 0,26) zatem szansa wystąpienia nadmiernego łaknienia w grupie wildagliptyny stanowi 13% tej szansy w grupie glimepirydu. Wynik ten jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dla działań niepożądanych tj. zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie oraz nadmierne łaknienie obliczono parametr NNT.

Tabela 33.
Obliczona wartość parametru NNT/NNH (*Ferrannini 2009*)

Badanie	Działania niepożądane	NNT (95% CI)
<i>Ferrannini 2009 (II A)</i>	Zawroty głowy	15 (11; 21)
	Zmęczenie	42 (25; 135)
	Oslabienie	16 (12; 22)
	Drżenie	7 (6; 8)
	Nadmierne pocenie	8 (7; 9)
	Nadmierne łaknienie	23 (18; 31)

Wartość parametru NNT dla punktu końcowego zawroty głowy ma wartość 15 (95% CI: 11; 21), co oznacza, iż lecząc 15 osób wildagliptyną, zamiast glimepirydem przez okres 52 tyg. uniknie się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zawrotów głowy. Wynik ten świadczy o istotności klinicznej.

W przypadku działania niepożądanego, jakim było zmęczenie wartość parametru NNT jest równa 42 (95% CI: 25; 135), co oznacza, iż lecząc pacjentów WIL/MET zamiast GLI/MET przez 52 tyg. uniknie się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia tego działania niepożądanego.

Obliczony dla punktu końcowego osłabienie parametr NNT wynosi 16 (95% CI: 12; 22), oznacza to, iż lecząc 16 pacjentów wildagliptyną zamiast glimepirydem przez okres 52 tyg. uniknie się jednego dodatkowego przypadku wystąpienia osłabienia. Wynik ten świadczy o istotności klinicznej.

Z kolei dla działania niepożądanego, jakim było drżenie parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 6; 8) zatem lecząc 7 pacjentów ocenianą interwencją zamiast komparatorem przez 52 tyg. można uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia tego działania niepożądanego. Wynik ten świadczy o istotności klinicznej.

Wartość parametru NNT dla punktu końcowego nadmierne pocenie wynosi 8 (95% CI: 7; 9) oznacza to, że lecząc 8 pacjentów wildagliptyną zamiast glimepirydem przez 52 tyg. można uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia nadmiernego pocenia. Wynik ten świadczy o istotności klinicznej.

Obliczona na podstawie danych wartość parametru NNT dla działania niepożądanego, jakim było nadmierne łaknienie wynosi 23 (95% CI: 18; 31) zatem lecząc 23 pacjentów wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą zamiast glimepirydem w skojarzeniu z metforminą przez okres 52 tyg. można uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia nadmiernego łaknienia. Wynik ten świadczy o istotności klinicznej.

5.1.4. Analiza dla 104 tygodni leczenia (*final analyses*)

5.1.4.1. Skuteczność kliniczna

We włączonej do analizy publikacji *Matthews 2010*, jako główny punkt końcowy oceniano średnią zmianę poziomu hemoglobiny glikowanej względem wartości wyjściowej po 104 tygodniach leczenia. Dodatkowo przeanalizowano: redukcję HbA_{1c} po 104 tygodniach leczenia (analiza w podgrupach), zmianę poziomu glukozy we krwi na czczo po 104 tygodniach leczenia, zmianę masy ciała w 104 tygodniu leczenia oraz częstość wystąpienia przynajmniej 1 epizodu hipoglikemii po 104 tyg. leczenia.

Ocenę skuteczności przeprowadzano, na każdej wizycie w 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 46, 52 tyg. oraz co każde 3 miesiące do 104 tygodnia trwania badania.

Poniżej przedstawiono definicję ocenianych punktów końcowych analizowanych w eksperymencie klinicznym *Matthews 2010*.

Tabela 34.
Zestawienie punktów końcowych analizowanych we włączonym badaniu (*Matthews 2010*)

Badanie	Punkt końcowy	Sposób przedstawienia wyników
Matthews 2010 (II A)	Poprawa kontroli glikemii mierzonej HbA_{1c}	<ul style="list-style-type: none">Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia
	Redukcja poziomu HbA_{1c}	<ul style="list-style-type: none">Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA_{1c} < 7% oraz ≤ 6,5% po 104 tyg. leczenia.
	Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG	<ul style="list-style-type: none">Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia.
	Masa ciała	<ul style="list-style-type: none">Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia.

Badanie	Punkt końcowy	Sposób przedstawienia wyników
	Profil lipidowy	<ul style="list-style-type: none"> Procentowa średni zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w parametrach lipidowych na czczo.
	Hipoglikemia	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił przynajmniej 1 epizod hipoglikemii po 104 tyg. leczenia; Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem, łagodna, umiarkowana, ciężka.
	Zmiany aktywności komórek β	<ul style="list-style-type: none"> Stosunek proinsuliny do insuliny.
	Insulinooporność	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana poziomu insuliny na czczo względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia; Średni wskaźnik HOMA-IR
	Poposiłkowe stężenie: glukozy, insuliny, glukagonu, GLP-1 etc.	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana poposiłkowego stężenia (2 godziny po posiłku) glukozy względem wartości wyjściowych po 104 tyg. leczenia; Średnia zmiana poposiłkowego stężenia (2 godziny po posiłku): insuliny względem wartości wyjściowych po 104 tyg. leczenia; Średnia zmiana poposiłkowego stężenia (2 godziny po posiłku): glukagonu względem wartości wyjściowych po 104 tyg. leczenia; Średnia zmiana poposiłkowego stężenia (2 godziny po posiłku): peptydu glukagonopodobnego (GLP-1) względem wartości wyjściowych po 104 tyg. leczenia; Wskaźnik poposiłkowego stężenia wydzielanej insuliny do stężenia glukozy (<i>insulin secretory rate relative to glucose, ISR-G</i>); Stosunek poposiłkowego stężenia insuliny do stężenia glukagonu.

HOMA-IR - model oceny insulinooporności HOMA (*Homeostatic Model Assessment*). W modelu tym na podstawie stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi w warunkach podstawowych oblicza się współczynnik insulinooporności według następującego wzoru: $HOMA-IR (mmol/L \times \mu U/ml) = \text{stężenie glukozy na czczo} (mmol/L) \times \text{stężenie insuliny na czczo} (\mu U/ml) / 22,5$. Wartość tego współczynnika w warunkach fizjologicznych wynosi 1,0. Wyższe wartości przemawiają za insulinoopornością obwodową lub pochodzenia wątrobowego.

Analiza dla następujących punktów końcowych: średnia zmiana HbA_{1c} , redukcja HbA_{1c} po 104 tygodniach leczenia (analiza w podgrupach), zmiana FPG została przedstawiona dla zdefiniowanej przez autorów badania populacji PP (*per-protocol*). Dodatkowo przedstawiono wyniki powyższych punktów końcowych dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz u których wykonano przynajmniej jeden pomiar HbA_{1c} (z wyłączeniem oceny wyjściowej).

Populacja *efficacy* wynosi 1539 pacjentów w grupie WIL/MET oraz 1520 w grupie GLI/MET. Istotną informacją jest jednak fakt, iż analizowane wyniki nie zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention to treat*).

Populacja *per-protocol* (WIL/MET: 1051 vs GLI/MET: 1009), musiała spełniać następujące warunki określone przez autorów włączonego do analizy badania:

- ukończenie 96 tyg. leczenia bez poważnego odstępstwa od protokołu; ostatni pomiar HbA_{1c} zmierzony w momencie nie otrzymywania leków doraźnych (*rescue medication*) w ciągu 7 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku;
- ukończenie 24 tyg. leczenia bez otrzymywania leków doraźnych, rozpoczęcie terapii lekami doraźnymi z powodu braku skuteczności leczenia po 24 tyg. trwania badania bez odstępstwa od protokołu;

- rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia; ostatni pomiar HbA_{1c} zmierzony w momencie nie otrzymywania leków doraźnych (*rescue medication*) w ciągu 7 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku oraz brak poważnych odstępstw od protokołu przed rezygnacją z badania;

Także w przypadku hipoglikemii analiza ITT nie została zachowana. Wyniki analizy dla hipoglikemii zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz, u których przeprowadzono pomiary wyjściowe i przynajmniej jeden dodatkowy pomiar w czasie badania.

5.1.4.1.1 Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA_{1c}

Autorzy próby klinicznej *Matthews 2010* jako główny punkt końcowy analizowali poziom hemoglobiny glikowanej we krwi (HbA_{1c}) w porównaniu do wartości wyjściowej po 104 tygodniach leczenia. Ocenę omawianego punktu końcowego przedstawiono dla populacji PP (*per protocol*) oraz PE (*populacja efficacy*), a zatem analiza ITT nie została zachowana. Rozbieżności w liczbie pacjentów dla powyższych populacji wynikają z faktu, iż analizowano liczbę tylko tych pacjentów, u których przeprowadzono pomiary zarówno wyjściowe, jak i po 104 tygodniach leczenia.

Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej obliczone przez autorów przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia wartość wyjściowa HbA _{1c} , % (SD*)	Średnia zmiana HbA _{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SD*)	Różnica średnich zmian (95% CI)*
Matthews 2010 (II A)	Populacja <i>per-protocol</i> (PP)					
	WIL/MET	104 tyg.	1050	7,32 (0,65)	-0,06 (0,97)	0,08 (-0,01; 0,16)
	GLI/MET		1008	7,32 (0,63)	-0,14 (0,95)	
	Populacja <i>efficacy</i> (PE)					
	WIL/MET	104 tyg.	1518	7,31 (0,78)	-0,03 (0,78)	0,10 (0,04; 0,16)
	GLI/MET		1476	7,31 (0,77)	-0,13 (0,77)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Matthews 2010* średnią redukcję poziomu HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej zaobserwowano w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą jak i wśród pacjentów otrzymujących glimepiryd zarówno w populacji *efficacy* jak i *per-protocol*.

Obliczona na podstawie wyników badania różnica średnich zmian dla porównania WIL/MET vs GLI/MET dla populacji PP oraz PE wynosi odpowiednio: 0,08 (95% CI: -0,01; 0,16) oraz 0,10

(0,04; 0,16). Wyniki są znamienne statystycznie w przypadku populacji *efficacy* na korzyść glimepirydu, natomiast w populacji PP uzyskane wyniki nie wykazały istotności statystycznej.

Górna granica przedziału dla różnicy średnich zmian zarówno dla populacji PP oraz populacji *efficacy* nie przekracza wartości margin (< 0,3%), stąd możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*. A zatem 104-tygodniowa terapia wildagliptyna podawaną w skojarzeniu z metforminą jest nie gorsza od terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą.

Wyniki zaprezentowane w protokole *CLAF237A2308* są zgodne z danymi obliczonymi przez autorów niniejszego przeglądu

Dodatkowo, w obu porównywanych grupach terapeutycznych (WIL/MET vs WIL/GLI) odnotowano wyższą redukcję HbA_{1c} u pacjentów ≥ 65 roku życia w porównaniu z pacjentami < 65 roku życia (p < 0,005 w porównaniu z grupą pacjentów < 65 lat).

Dodatkowo autorzy badania ocenili średnią redukcję poziomu HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej w zależności od BMI pacjentów (BMI < 30 kg/m² oraz BMI ≥ 30 kg/m²). W subpopulacji pacjentów z BMI < 30 kg/m² oraz BMI ≥ 30 kg/m² zaobserwowano, że w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą odnotowano większą redukcję poziomu HbA_{1c} po 104 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej niż w grupie pacjentów przyjmujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą.

W obu porównywanych grupach terapeutycznych (WIL/MET vs WIL/GLI) odnotowano wyższą redukcję HbA_{1c} u pacjentów ≥ 65 roku życia w porównaniu z pacjentami < 65 roku życia (p < 0,005 w porównaniu z grupą pacjentów < 65 lat).

Dodatkowo autorzy badania ocenili średnią redukcję poziomu HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej w zależności od BMI pacjentów (BMI < 30 kg/m² oraz BMI ≥ 30 kg/m²).

W subpopulacji pacjentów z BMI < 30 kg/m² oraz BMI ≥ 30 kg/m² zaobserwowano, że w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą odnotowano większą redukcję poziomu HbA_{1c} po 104 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej niż w grupie pacjentów przyjmujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą.

5.1.4.1.2 Redukcja HbA_{1c} (analiza w podgrupach)

Autorzy próby klinicznej *Matthews 2010* analizowali, jako punkt końcowy odsetek pacjentów, którzy w 104 tyg. badania uzyskali redukcję poziomu HbA_{1c} < 7,0% oraz ≤ 6,5%. Oceniany punkt końcowy oszacowano w podgrupie pacjentów z wyjściowym poziomem hemoglobiny glikowanej odpowiednio ≥ 7% oraz > 6,5%.

Analiza została przedstawiona dla populacji PP oraz dla populacji *efficacy*. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 36.

Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia redukcji poziomu HbA_{1c} < 7% (podczas gdy wyjściowe HbA_{1c} było ≥ 7%) oraz ≤ 6,5% (podczas gdy wyjściowe HbA_{1c} było > 6,5%) po 104 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Wyjściowe HbA _{1c}	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)*
Matthews 2010 (IIA)	Populacja per-protocol (PP)					
	≥ 7%	WIL/MET	104 tyg.	734	271 (36,9)	0,94 (0,76; 1,18)
		GLI/MET		692	265 (38,3)	
	> 6,5%	WIL/MET		975	231 (23,7)	0,90 (0,72; 1,11)
		GLI/MET		948	244 (25,7)	
	Populacja efficacy (PE)**					
	≥ 7%	WIL/MET	104 tyg.	1036	361 (34,8)	0,89 (0,74; 1,07)
		GLI/MET		980	368 (37,6)	
	> 6,5%	WIL/MET		1377	304 (22,1)	0,88 (0,74; 1,06)
		GLI/MET		1347	327 (24,3)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Dane zaczerpnięte z protokołu CLAF237A2308 nadesłanego przez Firmę Zlecającą [data on file];

PP – populacja *per-protocol*

PE – populacja *efficacy*

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że w analizie PE największą redukcję poziomu hemoglobiny glikowanej odnotowano w grupie pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} ≥ 7% zarówno w grupie leczonej WIL/MET oraz GLI/MET. Obliczone ilorazy szans wystąpienia poziomu HbA_{1c} < 7% oraz ≤ 6,5% w populacji efficacy wynoszą odpowiednio: 0,89 (95% CI: 0,74; 1,07) oraz 0,88 (95% CI: 0,74; 1,06). Wyniki te jednak są nieistotne statystycznie.

W przypadku populacji *per-protocol* również największą redukcję hemoglobiny glikowanej w 104 tyg. badania odnotowano w grupie pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} ≥ 7% zarówno w grupie otrzymującej WIL/MET jak i w grupie GLI/MET. Obliczone ilorazy szans wystąpienia poziomu HbA_{1c} < 7% oraz ≤ 6,5% w populacji PP wynoszą odpowiednio: 0,94 (95% CI: 0,76; 1,18) i 0,90 (95% CI: 0,72; 1,11). Wyniki nie są istotne statystycznie.

5.1.4.1.3 Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG

W badaniu *Matthews 2010* ocenianym punktem końcowym był poziom glukozy we krwi na czczo po 104 tygodniach. Ocenę omawianego punktu końcowego przedstawiono dla populacji PP (*per protocol*) oraz PE (*populacja efficacy*), a zatem analiza ITT nie została zachowana.

Rozbieżności w liczbie pacjentów dla powyższych populacji wynikają z faktu, iż analizowano liczbę tylko tych pacjentów, u których przeprowadzono pomiary zarówno wyjściowe, jak i po 104 tygodniach leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowych po 104 tygodniach; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia wartość wyjściowa FPG, mmol/L (SD)*	Średnia zmiana FPG w porównaniu do wartości wyjściowej, mmol/L (SD)*	Różnica średnich zmian (95% CI)*
Matthews 2010 (II A)	Populacja per-protocol (PP)					
	WIL/MET	104 tyg.	1048	9,12 (1,94)	-0,54 (1,94)	0,16 (-0,01; 0,33)
	GLI/MET		1009	9,16 (2,22)	-0,70 (1,91)	
	Populacja efficacy (PE)					
	WIL/MET	104 tyg.	1524	9,15 (2,34)	-0,47 (1,95)	0,17 (0,03; 0,31)
	GLI/MET		1491	9,18 (2,32)	-0,64 (1,93)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

PP – populacja *per-protocol*

PE – populacja *efficacy*

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano redukcję poziomu FPG po 104 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej (populacja PP jak i PE).

Obliczona na podstawie wyników badania różnica średnich zmian dla porównania WIL/MET vs GLI/MET dla populacji PE wynosi: 0,17 (95% CI: 0,03; 0,31). Obliczona różnica średnich zmian jest znamienna statystycznie na korzyść glicypirylu. Natomiast różnica średnich zmian dla populacji PP wynosi 0,16 (95% CI: -0,01; 0,33) i jest nieistotna statystycznie.

Górna granica przedziału dla różnicy średnich zmian dla populacji PP oraz PE nie przekracza wartości margin (< 0,6%), stąd możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*.

5.1.4.1.4 Masa ciała

Jednym z analizowanych punktów końcowych w badaniu *Matthews 2010* była zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 104 tygodniach. W ocenie powyższego punktu końcowego nie zachowano analizy ITT, a oceniana populacja została przedstawiona dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz u których wykonano przynajmniej jeden pomiar HbA_{1c} (z wyłączeniem oceny wyjściowej).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 38.
Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia wartość wyjściowa masy ciała, kg (SD) *	Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej, kg (SD)*	Różnica średnich zmian* (95% CI)
<i>Matthews 2010 (IIA)</i>	WIL/MET	104 tyg.	1539	89,42 (18,0)	-0,26 (4,32)	-1,45 (-1,76; -1,14)
	GLI/MET		1520	88,76 (17,9)	1,19 (4,29)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie tabeli możemy stwierdzić, że w grupie wildagliptyny wystąpiła redukcja masy ciała o -0,26 kg, z kolei w grupie pacjentów, którym podawano glimepiryd odnotowano wzrost masy ciała o 1,19 kg. Obliczona na podstawie dostępnych danych różnica średnich zmian dla porównania WIL/MET vs GLI/MET wynosi -1,45 (95% CI: -1,76; -1,14). Otrzymany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

5.1.4.1.5 Profil lipidowy

Autorzy badania *Matthews 2010* oceniali również parametry gospodarki lipidowej. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 39.
Profil lipidowy, okres obserwacji 104 tygodnie; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Punkt końcowy	WIL/MET vs GLI/MET
Profil lipidowy	<p>W protokole <i>CLAF237A2308</i> do próby klinicznej <i>Matthews 2010</i> analizowano procentową średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowych w parametrach lipidowych na czczo (wyrażone w mmol/L): trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, HDL non-HDL oraz VLDL. Autorzy protokołu <i>CLAF237A2308</i> podają informację, iż wyjściowe poziomy lipidów na czczo zarówno w grupie wildagliptyny jak i glimepirydu były do siebie zbliżone.</p> <p>Po 104 tygodniach leczenia znamienne statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji uzyskano w ocenie trójglicerydów ($p = 0,039$), cholesterolu całkowitego ($p < 0,001$) oraz cholesterolu non-HDL ($p < 0,001$). Procentowe różnice średnich zmian wynoszą odpowiednio: -3,43 (95% CI: -6,68; -0,18) dla trójglicerydów, -2,41 (95% CI: -3,55; -1,27) dla cholesterolu całkowitego oraz -3,29 (95% CI: -4,86; -1,73) dla cholesterolu non-HDL. Wyniki prezentowanego badania sugerują, że u chorych z cukrzycą typu 2, u których glikemia była niewystarczająco kontrolowana pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy kombinacja wildagliptyny i metforminy jest terapią skutecznie wpływającą na profil lipidowy. W przypadku pozostałych parametrów lipidowych nie uzyskano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.</p>

5.1.4.1.6 Hipoglikemia

W opracowaniu *Matthews 2010* analizowano odsetki pacjentów, u których wystąpił przynajmniej 1 epizod hipoglikemii w trakcie 104-tygodniowego okresu obserwacji.

Analiza ocenianego punktu końcowego została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz, u których przeprowadzono pomiary wyjściowe i przynajmniej jeden dodatkowy pomiar w czasie badania, zatem nie zachowano zasady ITT.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia przynajmniej 1 epizodu hipoglikemii; WIL/MET vs GLI/MET (Matthews 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (IIA)	WIL/MET	104 tyg.	1553	35 (2,3)	0,10 (0,07; 0,15)
	GLI/MET		1546	281 (18,2)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników badania *Matthews 2010* iloraz szans wystąpienia przynajmniej 1 przypadku hipoglikemii dla porównania WIL/MET vs GLI/MET wynosi 0,10 (95% CI: 0,07; 0,15) oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 10% tej szansy w grupie glimepirydu. Uzyskany wynik jest znamiennej statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dla analizowanego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR) oraz NNT (*number needed-to-treat*).

Tabela 41.
Obliczone parametry EBM dla punktu końcowego: wystąpienie hipoglikemii; WIL/MET vs GLI/MET (Matthews 2010)

Parametr	WIL/MET vs PL/MET
RR (95% CI)	0,12 (0,09; 0,17)
NNT (95% CI)	7 (6; 8)

Obliczone ryzyko względne wynosi 0,12 (95% CI: 0,09; 0,17), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia przynajmniej 1 epizodu hipoglikemii w grupie leczonej wildagliptyną stanowi 12% tego prawdopodobieństwa w grupie poddanej terapii glimepirydem. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie.

Wartość parametru NNT wynosi 7 (95% CI: 6; 8), oznacza to, że lecząc 7 pacjentów wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą zamiast glimepirydem w skojarzeniu z metforminą przez okres 52 tyg., można uniknąć 1 dodatkowego przypadku hipoglikemii. Wynik ten świadczy o istotności klinicznej.

Dodatkowo w publikacji *Matthews 2010* zamieszczono informacje, iż hipoglikemia była przyczyną rezygnacji z badania w przypadku 13 uczestników z grupy GLI/MET. Nie odnotowano żadnych rezygnacji z powodu wystąpienia hipoglikemii z grupy leczonej WIL/MET.

U pacjentów ≥ 65 roku życia leczonych wildagliptyną w skojarzeniu metforminą odnotowano 18 przypadków hipoglikemii, natomiast wśród pacjentów leczonych schematem z glimepirydem obserwowano 202 przypadki wystąpienia ocenianego działania niepożądanego.

Odsetek pacjentów ≥ 65 roku życia leczonych WIL/MET, u których wystąpiła hipoglikemia wynosił 2,1% w porównaniu do 17,5% w grupie kontrolnej. Obliczona przez autorów badania *Matthews 2010* różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,001$).

W grupie GLI/MET 130 pacjentów doświadczyło jednego epizodu hipoglikemii w porównaniu do grupy WIL/MET, gdzie wystąpienie jednego epizodu hipoglikemii odnotowano tylko u 28 pacjentów. Ponadto, po 104 tygodniach terapii liczba pacjentów, u których wystąpiły więcej niż 2 epizody hipoglikemii była wyższa w grupie osób otrzymujących GLI/MET (104 przypadki) w porównaniu do grupy stosującej WIL/MET (4 przypadki).

Autorzy publikacji *Matthews 2010* analizowali również liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły epizody hipoglikemii ogółem w okresie 104 tygodniowej obserwacji. Dodatkowo oceniono epizody hipoglikemii sklasyfikowane, jako łagodne/umiarkowane/ciężkie. Analiza ocenianego punktu końcowego została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz, u których przeprowadzono pomiary wyjściowe i przynajmniej jeden dodatkowy pomiar w czasie badania. A zatem nie zachowano zasady ITT.

Szczegółowe informacje o liczbach i odsetkach pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy oraz obliczone ilorazy szans przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Liczy, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia epizodów hipoglikemii; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Hipoglikemia	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)*	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (IIA)	Ogółem	WIL/MET	104 tyg.	1553	59 (3,8)*	0,03 (0,02; 0,04)
		GLI/MET		1546	838 (54,2)*	
	Łagodna	WIL/MET		1553	50 (3,22)*	0,05 (0,03; 0,06)
		GLI/MET		1546	634 (41,1)*	
	Umiarkowana	WIL/MET		1553	9 (0,58)*	0,04 (0,02; 0,08)
		GLI/MET		1546	189 (12,2)*	
	Ciężka	WIL/MET		1553	0 (0,0)*	0,03 (0,00; 0,28)**
		GLI/MET		1546	15 (0,98)*	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

** Obliczono metodą Mantela-Heanszla z korektą (M-H*)

Na podstawie danych zawartych w tabeli można stwierdzić, iż epizody hipoglikemii ogółem występowały o wiele częściej w grupie pacjentów leczonych glimepirydem (54,2%) w porównaniu do grupy wildagliptyny (3,8%). W przypadku hipoglikemii ciężkiej nie odnotowano żadnych przypadków w grupie interwencji, natomiast w grupie leczonej GLI/MET zaobserwowano hipoglikemię ciężką u 15 osób.

Obliczone na podstawie wyników próby klinicznej ilorazy szans wystąpienia epizodów hipoglikemii ogółem, łagodniej, umiarkowanej dla porównania WIL/MET vs GLI/MET wynoszą odpowiednio: 0,03 (95% CI: 0,02; 0,04); 0,05 (95% CI: 0,03; 0,06); 0,04 (95%CI: 0,02; 0,08); oznacza to, że

szansa wystąpienia ocenianych punktów końcowych (hipoglikemia ogółem, łagodna, umiarkowana) w grupie wildagliptyny stanowi odpowiednio: 3%; 5% oraz 4% tej szansy w grupie glimepirydu. Uzyskane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczony iloraz szans wystąpienia epizodów hipoglikemii ciężkiej dla porównania WIL/MET vs GLI/MET jest równy 0,03 (95% CI: 0,0; 0,28), oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie WIL/MET stanowi 13% tej szansy w grupie otrzymującej GLI/MET. Uzyskany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Dla analizowanego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR) oraz NNT (*number needed-to-treat*).

Tabela 43.
Zestawienie parametrów EBM - epizody glikemii; WLI/MET vs GLI/MET (Matthews 2010)

Parametr	Hipoglikemia			
	Ogółem	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
RR (95% CI)	0,07 (0,05; 0,09)	0,08 (0,06; 0,10)	0,05 (0,02; 0,09)	0,03 (0,00; 0,25)
NNT (95% CI)	2 (2; 3)	3 (3; 3)	9 (8; 10)	100 (63; 167)

W przypadku wystąpienia epizodów hipoglikemii ogółem, obliczone ryzyko względne wynosi 0,07 (95% CI: 0,05; 0,09), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii w grupie leczonej wildagliptyną stanowi 7% tego prawdopodobieństwa w grupie poddanej terapii glimepirydem. Wartość parametru NNT wynosi 2 (95% CI: 2; 3), oznacza to, że lecząc 2 pacjentów wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą zamiast glimepirydem w skojarzeniu z metforminą przez okres 104 tyg., można uniknąć 1 dodatkowego przypadku hipoglikemii. Wynik ten świadczy o istotności klinicznej.

W przypadku wystąpienia epizodów hipoglikemii łagodnej, obliczone ryzyko względne wynosi 0,08 (95%CI: 0,06; 0,10), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii łagodnej w grupie leczonej wildagliptyną stanowi 8% tego prawdopodobieństwa w grupie poddanej terapii glimepirydem. Wartość parametru NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 3). A zatem lecząc 3 pacjentów wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą zamiast glimepirydem w skojarzeniu z metforminą przez okres 104 tyg., można uniknąć 1 dodatkowego przypadku hipoglikemii łagodnej. Wynik ten świadczy o istotności klinicznej.

W przypadku wystąpienia epizodów hipoglikemii umiarkowanej, obliczone ryzyko względne wynosi 0,05 (95% CI: 0,02; 0,09) co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii łagodnej w grupie leczonej wildagliptyną stanowi 5% tego prawdopodobieństwa w grupie poddanej terapii glimepirydem. Wartość parametru NNT wynosi 9 (95% CI: 8; 10), oznacza to, że lecząc 9 pacjentów wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą zamiast glimepirydem w skojarzeniu z metforminą przez okres 104 tyg., można uniknąć 1 dodatkowego przypadku hipoglikemii umiarkowanej. Wynik ten świadczy o istotności klinicznej.

Ryzyko względne wystąpienia hipoglikemii w stopniu ciężkim wynosi 0,03 (95% CI: 0,00; 0,25) co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii w stopniu ciężkim w grupie leczonej wildagliptyną stanowi 3% tego prawdopodobieństwa w grupie poddanej terapii glimepirydem. Wartość parametru NNT wynosi 100 (95% CI: 63; 167), oznacza to, że lecząc

100 pacjentów wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą zamiast glimepirydem w skojarzeniu z metforminą przez okres 104 tyg., można uniknąć 1 dodatkowego przypadku hipoglikemii ciężkiego stopnia. Wynik ten świadczy o istotności klinicznej.

Biorąc, pod uwagę szeroką, górną granicę przedziału ufności dla parametru NNT należy wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

5.1.4.1.7 Zmiany aktywności komórek beta (stosunek proinsuliny do insuliny na czczo)

We włączonym badaniu CLAF237A2308 (wyniki z publikacji *Matthews 2010* oraz *Ahren 2010*) przedstawiono dane dotyczące zmiany aktywności komórek beta w postaci wskaźnika określającego stosunek proinsuliny do insuliny na czczo. Ocena omawianego punktu końcowego została przedstawiona dla subpopulacji 259 pacjentów, którzy uczestniczyli w ocenie tzw. 'meal challenge' (analiza ITT nie została zachowana). Okres obserwacji wyniósł 2 lata. Autorzy raportu nie przeprowadzili własnych obliczeń statystycznych z uwagi na brak wystarczających danych liczbowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Wskaźnik określający stosunek stężenia proinsuliny do insuliny na czczo po 104 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	Skorygowana średnia zmiana ocenianego wskaźnika względem wartości wyjściowych (SE)*	Poziom istotności statystycznej, p
<i>Matthews 2010 (II A)</i>	Stosunek proinsuliny do insuliny na czczo	WIL/MET	104 tyg.	-0,1 (0,0)	p = 0,001
		GLI/MET		-0,0 (0,0)	

*Wyniki zawarte w publikacji *Matthews 2010* oraz *Ahren 2010*

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, że wskaźnik stężenia proinsuliny do insuliny na czczo obniżył się istotnie więcej w grupie ocenianej interwencji (-0,1) w porównaniu do grupy kontrolnej (-0,0) po 104 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych. Pomiędzy porównywanymi grupami wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść wildagliptyny (p = 0,001). A zatem, przy zastosowaniu WIL/MET zmniejsza się udział proinsuliny w sekrecji komórki beta, co może świadczyć o poprawie funkcji komórek beta.

5.1.4.1.8 Insulinooporność

Dla 104-tygodniowego okresu leczenia terapią WIL/MET lub GLI/MET poddano ocenie punkty dotyczące insulinooporności tj. średnią zmianę poziomu insuliny na czczo względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia oraz średni wskaźnik HOMA-IR. Ocena omawianego punktu końcowego została przedstawiona dla subpopulacji 259 pacjentów, którzy uczestniczyli w ocenie

tz. 'meal challenge' (analiza ITT nie została zachowana). Autorzy raportu nie przeprowadzili własnych obliczeń statystycznych z uwagi na brak wystarczających danych liczbowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Ocena parametrów dotyczących insulinooporności (stężenie insuliny na czczo, wskaźnik HOMA-IR) po 104 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (Matthews 2010)

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	Średnia zmiana ocenianego parametru względem wartości wyjściowych (SE)*	Poziom istotności statystycznej, p
Matthews 2010 (II A)	Insulina na czczo	WIL/MET	104 tyg.	5,7 (1,6) pmol/l	p < 0,001
		GLI/MET		15,2 (1,6) pmol/l	
	Wskaźnik HOMA-IR	WIL/MET		0,11 (0,10)	p < 0,001
		GLI/MET		0,63 (0,10)	

*Wyniki zawarte w publikacji Matthews 2010 oraz Ahren 2010

Na podstawie tabeli możemy stwierdzić, że większy wzrost w ocenie HOMA-IR zaobserwowano w grupie kontrolnej. Otrzymane wyniki wykazały istotność statystyczną (p < 0,001).

5.1.4.1.9 Poposiłkowe stężenie: glukozy, insuliny, glukagonu, peptydu glukagonopodobnego, ISR-G

Dla 104-tygodniowego okresu leczenia terapią WIL/MET lub GLI/MET poddano ocenie punkty z zakresu poposiłkowego stężenia (2 godziny po posiłku): glukozy, insuliny, glukagonu, peptydu glukagonopodobnego. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla wskaźnika poposiłkowego stężenia wydzielanej insuliny do stężenia glukozy (*insulin secretory rate relative to glucose*, ISR-G) oraz stosunek poposiłkowego stężenia insuliny do stężenia glukagonu. Ocena ww. parametrów została przedstawiona dla subpopulacji 259 pacjentów, którzy uczestniczyli w ocenie tzw. 'meal challenge' (analiza ITT nie została zachowana). Autorzy raportu nie przeprowadzili własnych obliczeń statystycznych z uwagi na brak wystarczających danych liczbowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.
Ocena parametrów dotyczących insulino oporności (stężenie insuliny na czczo, wskaźnik HOMA-IR) po 104 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (Matthews 2010)

Badanie	Poposiłkowe stężenie (AUC _{0-2h}):	Interwencja	Okres obserwacji	Średnia zmiana ocenianego parametru względem wartości wyjściowych (SE)*	Poziom istotności statystycznej, p
Matthews 2010 (II A)	Glukozy	WIL/MET	104 tyg.	-1,7 mmol·h ⁻¹ ·1 ⁻¹	-
		GLI/MET		-2,1 mmol·h ⁻¹ ·1 ⁻¹	
	Insuliny	WIL/MET		33 (18) pmol·h ⁻¹ ·1 ⁻¹	p = 0,017

Badanie	Poposiłkowe stężenie (AUC _{0-2h}):	Interwencja	Okres obserwacji	Średnia zmiana ocenianego parametru względem wartości wyjściowych (SE)*	Poziom istotności statystycznej, P
		GLI/MET		91 (19) pmol·h ⁻¹ ·1 ⁻¹	p < 0,001
		Glukagonu		WIL/MET	
	GLI/MET			3,8 (1,7) pmol·h ⁻¹ ·1 ⁻¹	
	GLP-1	WIL/MET		18,8 (1,8) pmol·h ⁻¹ ·1 ⁻¹	p < 0,001
		GLI/MET		1,6 (1,7) pmol·h ⁻¹ ·1 ⁻¹	
	ISR-G	WIL/MET		1,6 (0,9) pmol/min/m ² /mmol/l	p = 0,022
		GLI/MET		4,3 (0,9) pmol/min/m ² /mmol/l	
	Insulina/ glukagonu	WIL/MET		-1,1 (9,3) pmol _{insulin} /pmol _{glukagon}	p = 0,62
		GLI/MET		-7,3 (9,8) pmol _{insulin} /pmol _{glukagon}	

*Wyniki zawarte w publikacji *Matthews 2010* oraz *Ahren 2010*
 ISR-G - *insulin secretory rate relative to glucose*

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, że po 104 tygodniach leczenia:

- w obu porównywanych grupach (WIL/MET vs GLI/MET) odnotowano zbliżoną redukcję poposiłkowego stężenia glukozy;
- w grupie GLI/MET odnotowano znamienne większy wzrost stężenia insuliny poposiłkowej względem grupy WIL/MET (p = 0,017);
- w grupie ocenianej interwencji odnotowano istotny spadek poposiłkowego stężenia glukagonu, podczas gdy w grupie kontrolnej zaobserwowany wzrost tego parametru (wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, p < 0,001);
- w grupie WIL/MET odnotowano znamienne większy wzrost poposiłkowego stężenia peptydu glukagonopodobnego (GLP-1) względem grupy GLI/MET (p < 0,001);
- w obu porównywanych grupach (WIL/MET vs GLI/MET) odnotowano wzrost parametru ISR-G (p = 0,022);
- nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w ocenie wskaźnika określającego poposiłkowe stężenie insuliny do glukagonu (p = 0,62).

Podsumowując, hipoglikemizujący efekt wildagliptyny ujawnia się dzięki podwyższeniu wydzielania insuliny przez komórki beta wysp Langerhansa wskutek przedłużonego działania podwyższonego 2–3 krotnie poziomu GLP-1. Podwyższony poziom insuliny występuje przy wildagliptynie zarówno na czczo, jak i szczególnie po posiłkach. Zwyżce poziomu GLP-1, oprócz wzrostu insulinemii, towarzyszy spadek stężenia glukagonu. Należy też dodać, że przy stosowaniu

tego leku zmniejsza się udział proinsuliny w sekrecji komórki beta, co może świadczyć o poprawie funkcji komórek beta. Wildagliptyna wywiera efekt obniżający glikemię poposiłkową, ale także obniża glikemię na czczo. Tłumaczone to jest obniżeniem stężenia glukagonu i zmniejszeniem wątrobowej produkcji glukozy.

A zatem, terapia przy udziale wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą skutecznie obniża glikemię poposiłkową, świadcząc o poprawie komórek beta w porównaniu do grupy kontrolnej.

5.1.4.2. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz, u których przeprowadzono pomiary wyjściowe i przynajmniej jeden dodatkowy pomiar w czasie badania. A zatem nie zachowano zasady ITT. Jedynie w przypadku rezygnacji z leczenia (ogółem, z powodu braku skuteczności oraz z powodu wystąpienia działań niepożądanych) wyniki zostały przedstawione dla analizy ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W celu uzupełnienia brakujących danych posłużono się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (*last observation carried forward*).

Ocena bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą w długim okresie czasu (104 tygodnie) została przeprowadzona w oparciu o takie punkty końcowe jak: zgony, rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z powodu działań niepożądanych, rezygnację z powodu braku skuteczności leczenia, a także występowanie działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych działań niepożądanych, sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych oraz innych działań niepożądanych. W trakcie badania monitorowano wystąpienie wszystkich działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych, a także badano ich związek ze stosowanymi lekami. Dodatkowo oceniano niektóre badania laboratoryjne oraz parametry życiowe. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione działania niepożądane określone jako TEAE (*treatment-emergent adverse events*) – działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia. Omawiane działania niepożądane pogrupowano zgodnie z systemem SOC (*System Organ Class*).

5.1.4.2.1 Zgony

W obserwacji *Matthews 2010* analizowano częstość wystąpienia zgonów po 104 tygodniach leczenia WIL/MET lub GLI/MET.

Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy oraz obliczony iloraz szans.

Tabela 47.
Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia zgonu; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (II A)	WIL/MET	104 tyg.	1553	7 (0,5)	1,16 (0,39; 3,45)**
	GLI/MET		1546	6 (0,4)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

** Obliczono metodą Peto

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż w obu analizowanych grupach terapeutycznych odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon był zbliżony i kształtował się na niskim poziomie nieprzekraczającym 0,5%. Najczęstszą przyczyną zgonu wśród analizowanych pacjentów były sercowo-naczyniowe działania niepożądane (zawał mięśnia sercowego). Nie odnotowano przypadków zgonu, które mogłyby być związane z zastosowanym leczeniem.

Obliczony na podstawie publikacji *Matthews 2010* iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 1,16 (95% CI: 0,39; 3,45). Otrzymany wynik nie jest jednak znamieny statystycznie.

5.1.4.2.2 Rezygnacja z badania ogółem

Do próby klinicznej *Matthews 2010* zrandomizowano łącznie 3118 (1562 w grupie WIL/MET oraz 1556 w grupie GLI/MET). Okres 104 tygodni zastosowanego leczenia ukończyło 994 pacjentów z grupy wildagliptyny (63,6) oraz 953 pacjentów z grupy glimepirydu (61,2%). Analiza statystyczna powyższego punktu końcowego została przedstawiona zgodnie z zasadą ITT.

Autorzy opracowania *Matthews 2010* analizowali liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 48.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI /MET; (*Matthews 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (II A)	WIL/MET	104 tyg.	1562	568 (36,4)	0,90 (0,78; 1,05)
	GLI/MET		1556	603 (38,8)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość rezygnacji ogółem była wyższa w grupie pacjentów leczonych GLI/MET w porównaniu do WIL/MET. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,90 (95% CI: 0,78; 1,05). Otrzymany wynik nie jest jednak znamieny statystycznie.

5.1.4.2.3 Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych

We włączonym do analizy eksperymencie oceniano również częstość rezygnacji z badania po 104 tygodniach leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W ocenie omawianego punktu końcowego zachowano analizę ITT.

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy.

Tabela 49.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (Matthews 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (II A)	WIL/MET	104 tyg.	1562	123 (7,9)	0,75 (0,58; 0,96)
	GLI/MET		1556	160 (10,3)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując wyniki w powyższej tabeli można zauważyć, iż odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych były większe w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w porównaniu do wildagliptyny (7,9% vs 10,3%).

Iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych wynosi 0,75 (95% CI: 0,58; 0,96). Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 75% analogicznej szansy w grupie glimepirydu. Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Dodatkowo dla rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych obliczono wartość parametru NNT.

Tabela 50.
Obliczona wartość parametru NNT (Matthews 2010)

Parametr	WIL/MET vs GLI/MET
NNT (95% CI)	42 (23; 255)

Wartość parametru NNT jest równa 42 (95% CI: 23; 255), co oznacza, iż lecząc 42 pacjentów wildagliptyną zamiast glimepirydem przez okres 104 tyg. uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych.

5.1.4.2.4 Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia

W protokole CLAF237A2308 do próby klinicznej *Matthews 2010* oceniano częstość rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia po okresie obserwacji równym 104 tygodnie. Wyniki dla omawianego punktu końcowego zostały przedstawione dla analizy ITT.

Dane dotyczące tego punktu końcowego zamieszczono poniżej.

Tabela 51.
Liczy i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu braku skuteczności leczenia wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (II A)	WIL/MET	104 tyg.	1562	45 (2,9)	0,97 (0,63; 1,51)
	GLI/MET		1556	46 (3,0)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując powyższe dane można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności były do siebie bardzo zbliżone w obu grupach terapeutycznych (2,9% vs 3,0%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,97 (95% CI: 0,63; 1,51). Wynik jest nieistotny statystycznie.

5.1.4.2.5 Poważne działania niepożądane

W tabeli poniżej zestawiono liczby, odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych podczas 104-tygodniowego okresu leczenia.

Tabela 52.
Liczy, odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (II A)	WIL/MET	104 tyg.	1553	236 (15,2)	0,92 (0,75; 1,12)
	GLI/MET		1546	253 (16,4)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie wyników w tabeli możemy stwierdzić, iż w grupie wildagliptyny odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane był o 1,2% niższy w porównaniu do grupy pacjentów poddanych terapii glimepirydem.

Do najczęstszych poważnych działań niepożądanych obserwowanych w grupie wildagliptyny zaliczono: zawał serca (12 pts z grupy WIL/MET vs 6 pts z grupy GLI/MET) oraz kamica żółciowa (10 pts z grupy WIL/MET vs 3 pts z grupy GLI/MET). Natomiast w grupie glimepirydu najczęściej obserwowano wystąpienie dusznicy bolesnej (12 pts w grupie GLI/MET vs 6 pts w grupie WIL/MET). Dodatkowo u 7 pacjentów z grupy wildagliptyny oraz u 3 pacjentów z grupy glimepirydu odnotowano wystąpienie raka piersi (5 przypadków raka piersi, 1 przypadek rak piersi *in situ* oraz 1 przypadek przerzutowego raka piersi) oraz po 4 pacjentów z każdej grupy terapeutycznej doświadczyło raka gruczołu krokowego (dane uwzględnione w protokole *CLAF237A2308*).

Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych dla porównania WIL/MET i GLI/MET wynosi 0,92 (95% CI: 0,75; 1,12) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

5.1.4.2.6 Działania niepożądane ogółem

Autorzy badania *Matthews 2010* analizowali liczby i odsetki pacjentów, u których w trakcie w 104 tyg. okresu leczenia wstąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 53.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (II A)	WIL/MET	104 tyg.	1553	1291 (83,1)	0,78 (0,64; 0,95)
	GLI/MET		1546	1335 (86,4)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując powyższą tabelę można zauważyć, że odsetek pacjentów, u których zaobserwowano 1 lub więcej działań niepożądanych w grupie wildagliptyny był mniejszy (83,1%) w porównaniu z grupą przyjmującą glicemipiryd (86,4%).

Obliczony w oparciu o dane zamieszczone w tabeli iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie leczonej wildagliptyną w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących glicemipiryd wynosi 0,78 (95% CI: 0,64; 0,95), zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 78% analogicznej szansy w grupie glicemipirydu. Otrzymany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dodatkowo dla punktu końcowego, jakim były działania niepożądane ogółem obliczono wartość parametru NNT.

Tabela 54.
Obliczona wartość parametru NNT (*Matthews 2010*)

Parametr	WIL/MET vs GLI/MET
NNT (95% CI)	32 (18; 145)

Wartość parametru NNT wynosi 32 (95% CI: 18; 145), zatem podając 32 pacjentom wildagliptynę zamiast glicemipiryd przez okres 104 tyg., można uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku działań niepożądanych ogółem.

5.1.4.2.7 Działania niepożądane związane z leczeniem

W próbie klinicznej *Matthews 2010* dla długiego okresu obserwacji (104 tyg.) oceniano, jako punkt końcowy częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Dane dotyczące tego punktu końcowego zamieszczono poniżej.

Tabela 55.
Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (Matthews 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (II A)	WIL/MET	104 tyg.	1553	321 (20,7)	0,40 (0,34; 0,47)
	GLI/MET		1546	615 (39,8)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zawartych w tabeli powyżej możemy stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem był większy w grupie pacjentów poddanych terapii glicemipirydem w skojarzeniu z metforminą (39,8%) w porównaniu do pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą (20,7%).

Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego jest równy 0,40 (95% CI: 0,34; 0,47), zatem szansa wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem w grupie WIL/MET stanowi 40% tej szansy w grupie GLI/MET. Wynik ten charakteryzuje się istotnością statystyczną na korzyść wildagliptyny.

Dla omawianego punktu końcowego obliczono dodatkowo wartość parametru NNT.

Tabela 56.
Obliczona wartość parametru NNT (Matthews 2010)

Parametr	WIL/MET vs GLI/MET
NNT (95% CI)	6 (5; 7)

Wartość NNT jest równa 6 (95% CI: 5; 7). W związku z tym lecząc 6 pacjentów wildagliptyną zamiast glicemipirydem (oba leki podawane w skojarzeniu z metforminą) przez okres 104 tyg. można uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku działań niepożądanych związanych z leczeniem. Wynik ten świadczy o istotności klinicznej.

5.1.4.2.8 Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe (CCV) klinicznie istotne działania niepożądane

Autorzy protokołu CLAF237A2308 do badania *Matthews 2010* analizowali także wystąpienie w okresie 104 tygodni leczenia klinicznie istotnych działań niepożądanych typu CCV.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 57.
Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły w okresie 104 tyg. leczenia działania niepożądane CCV ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (Matthews 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (II A)	WIL/MET	104 tyg.	1553	59 (3,8)	0,98 (0,67; 1,44)
	GLI/MET		1546	60 (3,9)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych powyżej możemy stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne działania niepożądane CCV w obu grupach były do siebie zbliżone (3,8% vs 3,9%). Obliczony na podstawie danych zawartych w badaniu iloraz szans wynosi 0,98 (95% CI: 0,67; 1,44) i jest nieistotny statystycznie. W tabeli poniżej zawarto poszczególne działania niepożądane CCV.

Tabela 58.
Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne działania niepożądane CCV wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (Matthews 2010)

Badanie	Działania niepożądane [^]	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (IIA)	Ostre zespoły wieńcowe**	WIL/MET	104 tyg.	1553	20 (1,3)	0,95 (0,49; 1,84)
		GLI/MET		1546	21 (1,4)	
	Arytmia	WIL/MET		1553	16 (1,0)	0,88 (0,42; 1,84)
		GLI/MET		1546	18 (1,2)	
	Zastoinowa niewydolność krążenia	WIL/MET		1553	6 (0,4)	1,19 (0,37; 3,90)#
		GLI/MET		1546	5 (0,3)	
	Obwodowe choroby naczyniowe	WIL/MET		1553	4 (0,3)	1,33 (0,30; 5,84)#
		GLI/MET		1546	3 (0,2)	
	Zawał mięśnia sercowego[^]	WIL/MET		1553	7 (0,5)	1,0 (0,35; 2,08)#
		GLI/MET		1546	7 (0,5)	
	Omdlenia[^]	WIL/MET		1553	9 (0,6)	1,77 (0,62; 5,05)#
		GLI/MET		1546	5 (0,2)	
	Przejściowy atak niedokrwienny mózgu	WIL/MET		1553	3 (0,2)	1,0 (0,20; 4,94)#
		GLI/MET		1546	3 (0,2)	

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

**Ostre zespoły wieńcowe, do których zaliczono: zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał serca bez uniesienia odcinka ST oraz dusznica bolesna;

[^]W tabeli nie uwzględniono przypadków zgonów z powodu CCV (4 pts z grupy WIL/MET vs 2 pts z grupy GLI/MET), które zostały uwzględnione w punkcie końcowy: zgony;

OR obliczono metodą Peto

Najczęściej odnotowywanymi w obu grupach terapeutycznych sercowo-naczyniowym i mózgowo-naczyniowym działaniami niepożądanymi były ostre zespoły wieńcowe oraz arytmia. W przypadku pozostałych analizowanych działań niepożądanych CCV odsetki pacjentów w obu grupach nie przekroczyły 0,6%.

Obliczone ilorazy szans dla wyżej wymienionych działań niepożądanych CCV podczas 104 tyg. leczenia nie wykazywały znamienności statystycznej.

5.1.4.2.9 Klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez IM

W protokole *CLAF237A2308* do publikacji *Matthews 2010* analizowano istotne klinicznie działania niepożądane potwierdzone przez niezależny komitet ds. Medycyny Wewnętrznej (*IM, Internal Medicine*), które wystąpiły w okresie 104 tygodni leczenia. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 59.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły istotne klinicznie działania niepożądane IM ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (II A)	WIL/MET	104 tyg.	1553	31 (2,0)	1,48 (0,82; 2,72)
	GLI/MET		1546	21 (1,4)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych powyżej możemy stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne działania niepożądane IM w obu grupach były większe w grupie WIL/MET (2,0%) w porównaniu do grupy GLI/MET (1,4%). Obliczony na podstawie danych zawartych w badaniu iloraz szans wynosi 1,48 (95% CI: 0,82; 2,72) i jest nieistotny statystycznie.

W tabeli poniżej zawarto poszczególne klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez IM.

Tabela 60.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne działania niepożądane IM pogrupowane według kategorii występowania wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Działania niepożądane**	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (IIA)	Obrzęk naczyniowo-ruchowy	WIL/MET	104 tyg.	1553	8 (0,5)	2,0 (0,63; 6,04) [^]
		GLI/MET		1546	4 (0,3)	
	Krwotok żołądkowo-jeitowy	WIL/MET		1553	12 (0,8)	1,49 (0,62; 3,59) [^]
		GLI/MET		1546	8 (0,5)	
	Obrzęk	WIL/MET		1553	1 (0,1)	1,0 (0,06 15,92) [^]
		GLI/MET		1546	1 (0,1)	
	Pokrzywka	WIL/MET		1553	1 (0,1)	0,33 (0,006; 4,13) ^{^^}
		GLI/MET		1546	3 (0,2)	
	Niewydolność nerek	WIL/MET		1553	4 (0,3)	1,94 (0,39; 9,63) [^]
		GLI/MET		1546	2 (0,1)	

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

**W tabeli nie uwzględniono przypadków zgonów innych niż CCV (5 pts z grupy WIL/MET vs 4 pts z grupy GLI/MET), które zostały uwzględnione w punkcie końcowym zgony;

^Obliczone metodą Peto;

^^Obliczone metodą Mantela-Haenszla bez korekty.

Z danych przedstawionych powyżej możemy stwierdzić, iż do najczęściej obserwowanych klinicznie istotnych działań niepożądanych IM zaliczono: obrzęk naczyniowo-ruchowy oraz krwotok z układu pokarmowego. Ważna jest jednak kwestia, iż częstość wszystkich powyżej analizowanych klinicznie istotnych działań niepożądanych była niska i nie przekroczyła 0,8%.

Obliczone ilorazy szans dla wyżej wymienionych działań niepożądanych IM w okresie trwania 104 tyg. leczenia nie wykazywały znamienności statystycznej.

5.1.4.2.10 Pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane

W protokole *CLAF237A2308* do publikacji *Matthews 2010* analizowano wystąpienie pozostałych klinicznie istotnych działań niepożądanych pogrupowanych według stopnia ciężkości: łagodne (*mild*), umiarkowane (*moderate*) oraz poważne (*severe*).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 61.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe istotne klinicznie działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (II A)	WIL/MET	104 tyg.	1553	388 (25,0)	0,83 (0,70; 0,98)
	GLI/MET		1546	443 (28,7)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując powyższą tabelę możemy stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpiły pozostałe istotne klinicznie działania niepożądane były wyższe w grupie przyjmującej GLI/MET (28,7%) w porównaniu do grupy otrzymującej WIL/MET (25,0%).

Iloraz szans wystąpienia pozostałych istotnie klinicznych działań niepożądanych obliczony dla analizowanego badania (104 tyg.) w grupie pacjentów otrzymujących wildagliptynę względem grupy pacjentów przyjmujących glicypirid wynosi 0,83 (95% CI: 0,70; 0,98). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 83% analogicznej szansy w grupie glicypirydu. Wynik jest znamienny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Dodatkowo dla rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych obliczono wartość parametru NNT.

Tabela 62.
Obliczona wartość parametru NNT (*Matthews 2010*)

Parametr	WIL/MET vs GLI/MET
NNT (95% CI)	28 (15; 182)

Wartość parametru NNT jest równa 28 (95% CI: 15; 182), co oznacza, iż lecząc 28 pacjentów wildagliptyną zamiast glimepirydem przez okres 104 tyg. uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku pozostałego istotnie klinicznego działania niepożądanego.

Biorąc, pod uwagę szeroką, górną granicę przedziału ufności dla parametru NNH należy wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Dodatkowo w tabeli poniżej zawarto pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane pogrupowane według stopnia ciężkości.

Tabela 63.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane pogrupowane według stopnia ciężkości wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (Matthews 2010)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (IIA)	Łagodne	WIL/MET	104 tyg.	1553	252 (16,2)	0,89 (0,73; 1,07)
		GLI/MET		1546	277 (17,9)	
	Umiarkowane	WIL/MET		1553	125 (8,0)	0,83 (0,64; 1,07)
		GLI/MET		1546	148 (9,6)	
	Poważne	WIL/MET		1553	11 (0,7)	0,61 (0,29; 1,27)**
		GLI/MET		1546	18 (1,2)	

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

**Obliczone metodą Peto.

Z danych powyżej wynika, iż pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane najczęściej występowały w stopniu łagodnym (16,2% vs 17,9%) oraz umiarkowanym (8,0% vs 9,6%). Pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane występujące w stopniu poważnym obserwowano rzadko oraz ich odsetek wynosi $\leq 1,2\%$. Obliczone ilorazy szans dla analizowanych punktów końcowych dla długiego okresu obserwacji (104 tyg.) nie wykazywały istotności statystycznej.

Poniżej przedstawiono dodatkowo pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane z wyszczególnieniem kategorii występowania.

Tabela 64.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne działania niepożądane z wyszczególnieniem kategorii występowania wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (Matthews 2010)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Matthews 2010 (II A)	AEs związane z obrzękiem (obrzęk obwodowy, obrzęk skórny etc.)	WIL/MET	104 tyg.	1553	49 (3,1)	0,57 (0,39; 0,83)
		GLI/MET		1546	83 (5,4)	

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
	AEs związane z zaburzeniami wątrobowymi	WIL/MET		1553	41 (2,6)	0,88 (0,56; 1,39)
		GLI/MET		1546	46 (2,9)	
	AEs związane z układem mięśniowym	WIL/MET		1553	243 (15,6)	0,92 (0,76; 1,12)
		GLI/MET		1546	259 (16,7)	
	AEs związane z parestezjami	WIL/MET		1553	115 (7,5)	0,89 (0,68; 1,17)
		GLI/MET		1546	127 (8,2)	
	AEs związane ze skórą	WIL/MET		1553	21 (1,5)	0,91 (0,48; 1,72)
		GLI/MET		1546	23 (1,4)	
	AEs związane z układem sercowo-naczyniowym	WIL/MET		1553	21 (1,4)	0,91 (0,50; 1,65)**
		GLI/MET		1546	23 (0,8)	

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

**Obliczone metodą Peto.

Z danych powyżej możemy wnioskować, iż pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane najczęściej występowały w obrębie układu mięśniowego (podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, mięśnioból, ból kończyn) oraz parestezje. Jedynie częstość występowania AEs związanych z obrzękiem była większa w grupie GLI/MET (5,4%) w porównaniu do grupy WIL/MET (3,1%). Z kolei w przypadku pozostałych działań niepożądanych odsetki w obu grupach były do siebie zbliżone.

W przypadku wszystkich analizowanych działań niepożądanych z wyłączeniem działań niepożądanych związanych z obrzękiem nie uzyskano statystycznie znamienych wyników między porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Obliczony na podstawie danych iloraz szans wystąpienia pozostałych klinicznie istotnych działań niepożądanych związanych z obrzękiem wynosi 0,57 (95% CI: 0,39; 0,83) oznacza to, że szansa wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie pacjentów leczonych przez okres 104 tygodni wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą stanowi 57% tej szansy w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Dodatkowo dla powyżej ocenianego punktu końcowego obliczono wartość parametru NNT.

Tabela 65.
Obliczona wartość parametru NNT (*Matthews 2010*)

Parametr	WIL/MET vs GLI/MET
NNT (95% CI)	46 (28; 125)

Wartość parametru NNT jest równa 46 (95% CI: 28; 125), co oznacza, iż lecząc 46 pacjentów wildagliptyną zamiast glimepirydem przez okres 104 tyg. uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku klinicznie istotnego działania niepożądanego związanego z obrzękiem.

5.1.4.2.11 Pozostałe działania niepożądane

Autorzy badania *Matthews 2010* analizowali wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych. Oceniano działania niepożądane, których częstość występowania wynosiła co najmniej 5% w jednej z obserwowanych grup.

Zestawienie liczb i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych, zamieszczono poniżej.

Tabela 66.
Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (*Matthews 2010*)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Matthews 2010 (II A)</i>	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	WIL/MET	104 tyg.	1553	229 (14,7)	1,10 (0,89; 1,35)
		GLI/MET		1546	210 (13,6)	
	Ból głowy	WIL/MET		1553	149 (9,6)	1,05 (0,82; 1,35)
		GLI/MET		1546	142 (9,2)	
	Ból pleców	WIL/MET		1553	146 (9,4)	0,99 (0,77; 1,27)
		GLI/MET		1546	147 (9,5)	
	Zapalenie oskrzeli	WIL/MET		1553	141 (9,1)	1,27 (0,97; 1,65)
		GLI/MET		1546	113 (7,3)	
	Zawroty głowy	WIL/MET		1553	128 (8,2)	0,47 (0,37; 0,60)
		GLI/MET		1546	247 (16,0)	
	Bóle stawów	WIL/MET		1553	121 (7,8)	1,26 (0,95; 1,68)
		GLI/MET		1546	97 (6,3)	
	Grypa	WIL/MET		1553	118 (7,6)	1,20

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
	Biegunka	GLI/MET		1546	99 (6,4)	(0,90; 1,60)
		WIL/MET		1553	115 (7,4)	1,01 (0,77; 1,34)
	GLI/MET		1546	113 (7,3)		
	Nadciśnienie	WIL/MET		1553	104 (6,7)	0,82 (0,62; 1,08)
		GLI/MET		1546	125 (8,1)	
	Infekcje górnych dróg oddechowych	WIL/MET		1553	102 (6,6)	1,29 (0,94; 1,76)
		GLI/MET		1546	80 (5,2)	
	Kaszel	WIL/MET		1553	96 (6,2)	1,15 (0,84; 1,57)
		GLI/MET		1546	84 (5,4)	
	Ból kończyn	WIL/MET		1553	89 (5,7)	0,91 (0,67; 1,24)
		GLI/MET		1546	97 (6,3)	
	Zmęczenie	WIL/MET		1553	84 (5,4)	0,66 (0,49; 0,89)
		GLI/MET		1546	123 (8,0)	
	Artretyzm	WIL/MET		1553	80 (5,2)	1,22 (0,86; 1,73)
		GLI/MET		1546	66 (4,3)	
	Osłabienie	WIL/MET		1553	77 (5,0)	0,39 (0,29; 0,52)
		GLI/MET		1546	181 (11,7)	
	Nudności	WIL/MET		1553	76 (4,9)	0,80 (0,58; 1,11)
		GLI/MET		1546	93 (6,0)	
	Drżenie	WIL/MET		1553	75 (4,8)	0,18 (0,14; 0,24)
		GLI/MET		1546	336 (21,7)	
	Nadmierne pocenie	WIL/MET		1553	70 (4,5)	0,21 (0,15; 0,27)
		GLI/MET		1546	289 (18,7)	
	Obrzęk		WIL/MET		1553	45 (2,9)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
	obwodowy	GLI/MET		1546	77 (5,0)	(0,38; 0,84)
	Łaknienie	WIL/MET		1553	14 (0,9)	0,16 (0,09; 0,29)
		GLI/MET		1546	81 (5,2)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując powyższą tabelę można stwierdzić, iż działania niepożądane tj.: zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie, obrzęk obwodowy oraz łaknienie znacznie częściej odnotowywano w grupie komparatora w porównaniu do grupy pacjentów poddanych terapii wildagliptyną. Z kolei w przypadku pozostałych działań niepożądanych odsetki w obu grupach były do siebie zbliżone.

W przypadku wszystkich analizowanych działań niepożądanych z wyłączeniem zawrotów głowy, zmęczenia, osłabienia, drżenia, nadmiernego pocenia, obrzęku obwodowego oraz łaknienia nie uzyskano statystycznie znamienych wyników między porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Obliczony na podstawie danych iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy wynosi 0,47 (95% CI: 0,37; 0,60) oznacza to, że szansa wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie pacjentów leczonych przez okres 104 tygodni wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą stanowi 47% tej szansy w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Iloraz szans wystąpienia punktu końcowego, jakim było zmęczenie jest równy 0,66 (95% CI: 0,49; 0,89) co oznacza, że szansa wystąpienia zmęczenia w grupie WIL/MET stanowi 66% tej szansy w grupie GLI/MET. Wynik ten jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczony iloraz szans osłabienia dla porównania WIL/MET vs GLI/MET wynosi 0,39 (95% CI: 0,29; 0,52) oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 39% tej szansy w grupie glimepirydu. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Z kolei obliczony iloraz szans wystąpienia drżenia jest równy 0,18 (95% CI: 0,14; 0,24), oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych wildagliptyną stanowi 18% analogicznej szansy w grupie komparatora. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczony iloraz szans nadmiernego pocenia dla porównania WIL/MET vs GLI/MET wynosi 0,21 (95% CI: 0,15; 0,27) oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 21% tej szansy w grupie glimepirydu. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

W przypadku obrzęku obwodowego obliczony iloraz szans jest równy 0,57 (95% CI: 0,38; 0,84), co oznacza, iż szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie WIL/MET stanowi 57% analogicznej szansy w grupie GLI/MET. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą.

Iloraz szans wystąpienia punktu końcowego, jakim było łaknienie wynosi 0,16 (95% CI: 0,09; 0,29) zatem szansa wystąpienia łaknienia w grupie wildagliptyny stanowi 16% tej szansy w grupie glimepirydu. Wynik ten jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dla działań niepożądanych tj. zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie, obrzęk obwodowy oraz łaknienie obliczono parametry NNT.

Tabela 67.
Obliczona wartość parametru NNT (*Matthews 2010*)

Badanie	Działania niepożądane	NNT* (95% CI)
<i>Matthews 2010 (II A)</i>	Zawroty głowy	13 (10; 19)
	Zmęczenie	40 (24; 126)
	Oslabienie	15 (12; 21)
	Drżenie	6 (6; 7)
	Nadmierne pocenie	8 (7; 9)
	Obrzęk obwodowy	49 (29; 139)
	Łaknienie	24 (18; 32)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone na podstawie wyników badania *Matthews 2010* parametry NNT dla punktów końcowych: zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie, obrzęk obwodowy oraz łaknienie dla porównania wildagliptyny z glimapirydem wynoszą odpowiednio 15 (95% CI: 12; 21), 6 (95% CI: 6; 7), 8 (95% CI: 7; 9), 49 (95% CI: 29; 139), 24 (95% CI: 18, 32). Oznacza to, iż lecząc odpowiednio 15, 6, 8, 49, 24 pacjentów wildagliptyną zamiast glimepirydem (oba leki podawane w skojarzeniu z metforminą) przez okres 104 tyg. uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zawrotów głowy, zmęczenia, osłabienia, drżenia, nadmiernego pocenia, obrzęku obwodowego oraz łaknienia.

Biorąc pod uwagę wąski przedział ufności dla parametru NNT w odniesieniu do zawrotów głowy, osłabienia, drżenia, nadmiernego pocenia można wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

5.1.4.2.12 Badania laboratoryjne i parametry życiowe

Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 68.
Badania laboratoryjne i parametry życiowe WIL/MET vs GLI /MET (Matthews 2010)

Punkt końcowy	Wyniki
Badania laboratoryjne i parametry życiowe	W grupie pacjentów leczonych wildagliptyną oraz w grupie glimepirydu (oba leki podawane w skojarzeniu z metforminą) w wyniku zastosowanego leczenia (104 tyg.) nie zaobserwowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w wartościach ciśnienia tętniczego krwi, parametrach biochemicznych, badaniach laboratoryjnych dotyczących analizy moczu.

5.2. Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs gliklazyd w skojarzeniu z metforminą

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono również jedno randomizowane badanie kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu (*Filozof 2010*). W niniejszym eksperymencie bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą z gliklazydem również podawanym w skojarzeniu z metforminą w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania metforminy w monoterapii. Włączone do analizy badanie jest wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym eksperymentem typu *non-inferiority*. Zaprezentowane w powyższej publikacji wyniki dotyczą okresu obserwacji równego 52 tygodnie.

Szczegółową charakterystykę badania *Filozof 2010* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Filozof 2010*)

Badanie		<i>Filozof 2010 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		4 [#]
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 220 ośrodków
Metodyka	Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>). Przed randomizacją pacjentów do badania nastąpił okres <i>run-in</i> , w którym wszyscy pacjenci otrzymywali metforminę w stałej dawce ≥ 1500 mg dziennie. Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>) nie zostały przedstawione.
	Opis randomizacji	Brak opisu zastosowanej metody randomizacji. Pacjentów losowo przypisano w stosunku 1:1 do dwóch grup: WIL/MET oraz GLK/MET.
	Zaślepienie	W publikacji <i>Filozof 2010</i> do ocenianego badania przedstawiono opis zastosowanej metody zaślepienia. Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnej imitacji (<i>double-dummy</i>) w stosunku 1:1. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczonej wildagliptyną w dawce 50 mg podawaną dwa razy dziennie w tabletkach oraz grupy otrzymującej gliklazyd w dawce 80 mg raz dziennie (aż do 320 mg) w postaci doustnych kapsułek. Analizowane leki były podawane w skojarzeniu z metforminą podawaną w stałej dawce 1500 mg dziennie. Dodatkowo na stronie <i>ClinicalTrials</i> podano informację, iż w analizowanym badaniu procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami (<i>investigator</i>).
	Hipoteza badawcza	Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy <i>non-inferiority</i> wildagliptyny podawanej w dawce 50 mg 2 razy dziennie w porównaniu do gliklazydu dla następujących punktów końcowych: redukcja poziomu HbA _{1c} oraz poprawa kontroli glikemii mierzonej na czczo (FPG) po 52 tygodniach leczenia. Margines nie mniejszej skuteczności dla redukcji HbA _{1c} dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 0,4% (górną granicą 97,5% przedziału ufności musi wynosić < 0,4%). Natomiast w celu spełnienia hipotezy <i>non-inferiority</i> dla FPG po 52 tygodniach leczenia wartość <i>margin</i> określono na poziomie 0,6%. A zatem powyższe badanie ma na celu wykazanie, że testowana interwencja lekowa jest nie gorsza od komparatora. Oceniona wielkość próby wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone

Badanie		Filozof 2010 (II A)
		poprawnie. W celu wykazania mocy statystycznej badania na poziomie powyżej 95% oszacowana wielkość próby dla 52 tygodni leczenia wynosiła 800 pacjentów (po 400 pacjentów na grupę) z 20% wskaźnikiem rezygnacji i została osiągnięta. Badanie zaprojektowano tak, aby testem jednostronnym ($p = 0,025$) z mocą statystyczną powyżej 92% wykryć 0,1% różnice na korzyść glikliazydu w zmianie poziomu HbA_{1c} (przy wartości <i>margin</i> równej 0,4% i $SD = 1,25\%$).
	Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poprawa kontroli glikemii mierzonej HbA_{1c}; ▪ Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG; ▪ Masa ciała; ▪ Hipoglikemia; ▪ Zmiany aktywności komórek beta (stężenie proinsuliny na czczo, stosunek proinsuliny do insuliny na czczo); ▪ Insulinooporność (poziom insuliny na czczo, wskaźnik HOMA-IR); ▪ Badania laboratoryjne i parametry życiowe; ▪ Zgony; ▪ Rezygnacja z badania ogółem; ▪ Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych; ▪ Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia; ▪ Poważne działania niepożądane; ▪ Działania niepożądane ogółem; ▪ Działania niepożądane związane z leczeniem; ▪ Klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez <i>Cardiovascular and Cerebrovascular Adjudication Committee</i>; ▪ Klinicznie istotne pokarmowe działania niepożądane; ▪ Pozostałe działania niepożądane.
	Populacja ITT	Nie zachowana*
	Informacje o utracie pacjentów z badania	Wśród pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grupy WIL/MET 106 (20,7%) pacjentów nie ukończyło badania: 4 - nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, 1 - nieprawidłowe wyniki procedury testowej; 5 - problemy administracyjne; 33 - działania niepożądane; 1 - zgon; 27 - wycofanie zgody na udział w badaniu; 6 - naruszenie protokołu; 22 - niesatysfakcjonujący efekt leczenia; 6 - utrata z okresu <i>follow up</i> ; 1 - stan pacjenta niepozwalający na dalsze przyjmowanie badanych leków), z kolei w grupie otrzymującej GLK/MET 82 (16,6%) osób nie ukończyło badania: 5 - nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, 5 - powody administracyjne; 22 - działania niepożądane; 1 - zgon; 26 - wycofanie zgody na udział w badaniu; 3 - naruszenie protokołu; 13- niesatysfakcjonujący efekt leczenia; 7 - utrata z okresu <i>follow up</i>)
	Źródła finansowania	<i>Novartis Pharmaceuticals</i>
	Publikacje do badania	<i>Filozof 2010</i>
	Identyfikator badania	<i>NCT00102466, CLAF237A2338</i>

Włączone do analizy badanie *Filozof 2010* cechuje się wysoką wiarygodnością i uzyskało 4 na 5 punktów w skali Jadad (jeden punkt odjęty za brak przedstawionej metody randomizacji)

*Jedynie w przypadku oceny rezygnacji pacjentów z badania oraz zgonów analiza została przedstawiona dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Włączone do analizy głównej badanie *Filozof 2010* oznaczone zostało zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych numerem II A. Stanowi, zatem poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbę kliniczną z randomizacją zapewniającą równowagę czynników zakłócających pomiędzy

porównywanymi grupami. W procesie oceny wiarygodności badań przyporządkowano mu odpowiedni współczynnik wiarygodności EBM w skali Jadad.

Analizowana próba kliniczna *Filozof 2010* uzyskała 4 punkty w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia, świadcząc o wysokiej wiarygodności wewnętrznej omawianego badania. Autorzy włączonego badania przedstawili dokładny opis zastosowanej metody zaślepienia. Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnej imitacji (*double-dummy*). Wiedza odnośnie grupy terapeutycznej, do której przydzieleni byli uczestnicy badania, była niedostępna zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy. W omawianej próbie klinicznej została zastosowana randomizacja 1:1. Autorzy publikacji nie przedstawili jednak informacji o zastosowanej metodzie randomizacji oraz czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć, zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane.

W obserwacji klinicznej *Filozof 2010* wzięło udział łącznie 1007 osób, z czego 513 przypisano do grupy stosującej doustnie w dawce 50 mg dwa razy dziennie wildagliptynę wraz z metforminą, natomiast 494 do grupy przyjmującej gliklazyd, również łącznie z metforminą.

Zastosowany w badaniu okres leczenia wynosi 52 tyg.

5.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Filozof 2010* przedstawiono poniżej.

Tabela 70.
Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Filozof 2010*

<i>Filozof 2010 (II A)</i>	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none">• Kobiety (bezpłodne lub stosujące medycznie potwierdzone metody antykoncepcji) i mężczyźni w wieku od 18 do 78 r.ż. z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania metforminy w monoterapii przez ponad rok;• Terapia metforminą, przez co najmniej 3 miesiące;• Metformina stosowana w stałej dawce ≥ 1500 mg /dzień przez co najmniej 4 tyg. przed pierwszą wizytą;• Poziom hemoglobiny glikowanej w przedziale 7,5 – 11,0%;• Pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none">• Cukrzyca typu 1, cukrzyca w wyniku urazu trzustki lub wtórne postacie cukrzycy (zespół Cushinga i akromegalia) stwierdzone w wywiadzie;• Ostre zaburzenia metaboliczne cukrzycy (kwasica ketonowa i zespół hipermolalny) w ciągu ostatnich 6 miesięcy;• Poważne incydenty sercowe (<i>torsades de pointes</i>, trwałe oraz istotny klinicznie częstoskurcz komorowy, migotanie komór, przezskórna interwencja wieńcowa podczas 3 ostatnich miesięcy; zawał mięśnia sercowego (MI), zabieg założenia bypassów na tętnicy wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa lub udar w ciągu ostatnich 6 miesięcy; niewydolność zastoinowa serca wymagająca leczenia farmakologicznego, blok przedsionkowo-komorowy stopnia drugiego lub trzeciego, przedłużony odstęp QTc);• Klinicznie istotne choroby wątroby i nerek;• Niepoprawne wyniki badań laboratoryjnych: ALT lub AST $> 2x$ górnej granicy

Filozof 2010 (II A)	
	normy, całkowita bilirubina > 2x górnej granicy normy, poziom kreatyniny $\geq 132 \mu\text{mol/l}$ u mężczyzn oraz $\geq 123 \mu\text{mol/l}$ u kobiet; pozytywny wynik dla antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub C; stwierdzone w wywiadzie nieprawidłowości klirensu kreatyniny oraz klinicznie znamienne odchylenia poziomu TSH lub poziomu trójglicerydów na czczo > 7,9 mmol/l.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Filozof 2010* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Filozof 2010*)

Parametr		Filozof 2010 (IIA)	
		WIL/MET	GLK/MET
Liczebność populacji zrandomizowanej, N		513	494
Wiek w latach, średnia (SD)		59,2 (9,9)	59,7 (10,2)
Grupa wiekowa, n (%)	< 65 r.ż.	329* (64,1*)	288* (58,3*)
	≥ 65 r.ż.	184 (35,9)	206 (41,7)
Mężczyźni, n (%)		268 (52,2)	256 (51,8)
Kobiety, n (%)		245* (47,8*)	238* (48,2)
Rasa, n (%)	Kaukaska	405 (78,9)	383 (77,5)
	Czarna	3 (0,6)	6 (1,2)
	Azjatycka	43 (8,4)	41 (8,3)
	Hiszpańska lub latynoska	58 (11,3)	59 (11,9)
	Inna	4 (0,8)	5 (1,0)
Masa ciała[^]	Średnia (SD) w kg	85,7 (16,6)	84,2 (17,9)
	BMI w kg/m², średnia (SD)	31,2 (5,0)	30,8 (5,0)
Liczba pacjentów z BMI > 30 kg/m², n (%)		276 (53,8)	258 (52,2)
HbA_{1c}^{^^} w %, średnia (SD)		8,5 (1,0)	8,5 (1,0)
FPG (mmol/l), średnia (SD)		10,8 (2,8)	10,6 (2,8)
Czas trwania cukrzycy typu 2 w latach**, średnia (SD)		6,4 (5,1)	6,8 (5,3)
eGFR (MDRD) (ml/min/1,73 m²), n (%)	Normalne (> 80)	348 (67,8)	335 (67,8)
	Łagodne (≥ 50 do ≤ 80)	156 (30,4)	152 (30,8)

Parametr		Filozof 2010 (IIA)	
		WIL/MET	GLK/MET
	Umiarkowane ($\geq 30 < 50$)	9 (1,8)	7 (1,4)
Stężenie proinsuliny na czczo w pmol/l, średnia (SE)#		32,0 (1,3)	31,07 (1,2)
Stężenie insuliny na czczo w pmol/l, średnia (SE)##		69,2 (3,4)	64,3 (2,1)
Współczynnik insulino oporności HOMA-IR, średnia (SE)\$		4,7 (0,3)	4,3 (0,2)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ Wyniki przedstawione dla populacji 511 pacjentów z WIL/MET oraz 494 pacjentów z GLK/MET;

^^ Wyniki przedstawione dla populacji 512 pacjentów z WIL/MET oraz 494 pacjentów z GLK/MET (do oceny tego punktu końcowego włączono pacjentów, u których wykonano pomiar przed lub w pierwszym dniu);

** Wyniki przedstawione dla populacji 512 pacjentów z WIL/MET oraz 494 pacjentów z GLK/MET (dane dotyczące czasu trwania cukrzycy zgromadzone podczas pierwszej wizyty);

Wyniki przedstawione dla populacji 246 pacjentów z WIL/MET oraz 258 pacjentów z GLK/MET;

Wyniki przedstawione dla populacji 322 pacjentów z WIL/MET oraz 323 pacjentów z GLK/MET;

\$ Wyniki przedstawione dla populacji 32a pacjentów z WIL/MET oraz 323 pacjentów z GLK/MET;

eGFR – *estimated glomerular filtration rate* (filtracja kłębuszkowa); HOMA-IR - *homeostasis model of assessment—insulin resistance*; MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*; SD - *standard deviation*;
SE - *standard error*.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej *Filozof 2010* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono dorosłych pacjentów w wieku od 18 do 78 roku życia z cukrzycą typu 2, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania metforminy (≥ 1500 mg/dzień) w monoterapii. Wszyscy pacjenci podpisali pisemną zgodę na udział w badaniu.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *Filozof 2010* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych. Około 60% uczestniczących w eksperymencie pacjentów było w wieku < 65 roku życia ze średnim BMI powyżej 30 kg/m^2 zarówno w grupie WIL/MET jak i GLK/MET. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła około 59 lat. Nie odnotowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami w średnim czasie trwania cukrzycy typu 2 czy we wskaźnikach biochemicznych (HbA1c, FPG). Należy zaznaczyć, że charakterystyka wyjściowa pacjentów w większości ocenianych parametrów została podana dla populacji poddanej procesowi randomizacji.

5.2.2. Charakterystyka interwencji

We włączonej próbie klinicznej *Filozof 2010*, pacjentów zrandomizowano do 2 grup: jedną poddano terapii wildagliptyną w dawce 50 mg dwa razy dziennie, druga otrzymywała gliklazyd w dawce do 320 mg/dzień (dawka początkowa 80 mg/dzień) w zależności od poziomu FPG. Dodatkowo wszyscy uczestnicy eksperymentu przyjmowali stałą dawkę metforminy (1500 mg dziennie). Szczegóły dotyczące charakterystyki interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72.
Charakterystyka interwencji (*Filozof 2010*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia/ obserwacji
<i>Filozof 2010</i> (II A)	WIL/MET	WIL: wildagliptyna podawana podawana w postaci dwóch dawek po 50 mg MET: metformina w stałej dawce wynoszącej 1500 mg/dzień	doustnie	52 tygodnie
	GLK/MET	GLK: do 320 mg/dzień (dawka początkowa 80 mg/dzień)* MET: metformina w stałej dawce wynoszącej 1500 mg/dzień		

*W zależności od poziomu FPG. Pacjenci mogli zwiększyć dawkę jeżeli stężenie glukozy w osoczu na czczo tj. FPG > 7,0 mmol/l lub jeżeli stężenie glukozy we krwi na czczo mierzone przy pomocy glukometru (*finger-stick capillary*) > 6,3 mmol/l. Pacjenci mogli przejść do następnej dawki leku w tygodniu 4 (160 mg), tygodniu 8 (240 mg) i w tygodniu 12 (320 mg).

Badanie *Filozof 2010* zostało przeprowadzone metodą podwójnej imitacji (*double-dummy*) w stosunku 1:1. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczonej wildagliptyną w dawce 50 mg podawaną dwa razy dziennie w tabletkach oraz grupy otrzymującej gliklazyd w dawce 80 mg raz dziennie (aż do 320 mg) w postaci doustnych kapsułek. Analizowane leki były podawane w skojarzeniu z metforminą podawaną w stałej dawce 1500 mg dziennie.

Autorzy analizowanego eksperymentu nie przedstawili informacji dotyczących leków dozwolonych oraz zabronionych.

5.2.3. Skuteczność kliniczna

We włączonym do przeglądu badaniu (*Filozof 2010*) jako główny punkt końcowy oceniano średnią zmianę poziomu hemoglobiny glikowanej względem wartości wyjściowej. Dodatkowo autorzy badania analizowali: zmianę poziomu glukozy we krwi na czczo po 52 tyg. leczenia, zmianę masy ciała (BMI) w 52 tyg. badania, zmiany aktywności komórek β , insulinooporności (czynność komórek wysp trzustkowych oceniono z użyciem modelu HOMA-B) oraz częstość wystąpienia hipoglikemii po 52 tyg. obserwacji.

Ocenę skuteczności przeprowadzano, przy każdej wizycie w 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 46 oraz w 52 tyg.

Dla oceny parametrów skuteczności leczenia WIL/MET vs GLK/MET autorzy badania *Filozof 2010* nie zachowali analizy ITT (populacja *intention to treat*, czyli wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji). W celu uzupełnienia brakujących danych posłużono się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (*last observation carried forward*).

Do analizy skuteczności włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz, u których wykonano przynajmniej jeden pomiar HbA_{1c} (z wyłączeniem oceny wyjściowej). Analiza głównego punktu końcowego została oparta o zdefiniowaną przez autorów publikacji *Filozof 2010* populację PP (*per-protocol*). Do populacji PP według badania *Filozof 2010* zostali zakwalifikowani wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy:

- przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz, u których wykonano przynajmniej jeden pomiar HbA_{1c} (z wyłączeniem oceny wyjściowej) oraz
- byli leczeni przez więcej niż 24 tygodnie, bez większych naruszeń protokołów oraz, u których przeprowadzono ostatni pomiar HbA_{1c} (podczas 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku);
- ukończyli ≥ 48 tyg. leczenia lub
- ukończyli < 48 tyg. leczenia, ale zrezygnowali z badania z powodu niezadawalającej odpowiedzi na leczenie.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe analizowane w badaniu *Filozof 2010*.

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych w badaniu *Filozof 2010* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*Filozof 2010*)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
Poprawa kontroli glikemii mierzonej HbA_{1c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; ▪ Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia - analiza w podgrupach z uwzględnieniem wyjściowego poziomu HbA_{1c} 	WIL/MET vs GLK/MET	MD (95% CI)
Redukcja poziomu HbA_{1c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA_{1c} < 7% i < 6,5% po 52 tyg. leczenia; 		OR (95% CI)
Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia. 		MD (95% CI)
Masa ciała	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia. 		MD (95% CI)
Zmiany aktywności komórek β	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia zmiana poziomu proinsuliny na czczo względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; ▪ Stosunek proinsuliny do insuliny. 		Średnia, p
Insulinooporność	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia zmiana poziomu insuliny na czczo względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; ▪ Średni wskaźnik HOMA-IR 		Średnia, p
Hipoglikemia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liczby odnotowanych epizodów hipoglikemii po 52 tyg. leczenia. 		Całkowita liczba zdarzeń

HOMA-IR - model oceny insulinooporności HOMA (*Homeostatic Model Assessment*). W modelu tym na podstawie stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi w warunkach podstawowych oblicza się współczynnik insulinooporności według następującego wzoru: $HOMA-IR (mmol/L \times \mu U/ml) = \text{stężenie glukozy na czczo (mmol/L)} \times \text{stężenie insuliny na czczo } (\mu U/ml) / 22,5$. Wartość tego współczynnika w warunkach fizjologicznych wynosi 1,0. Wyższe wartości przemawiają za insulinoopornością obwodową lub pochodzenia wątrobowego.

5.2.3.1. Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA_{1c}

Autorzy próby klinicznej *Filozof 2010*, jako główny punkt końcowy analizowali poziom hemoglobiny glikowanej we krwi.

Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej

zestawiono w poniższej tabeli. Przedstawione wyniki dotyczą populacji PP. Margines dla założenia *non-inferiority* wynosił 0,4.

Tabela 74.
Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLK/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia wartość wyjściowa HbA _{1c} , % (SD)	Średnia zmiana HbA _{1c} , % (SD)	Różnica średnich zmian* (95% CI)
<i>Filozof 2010 (II A)</i>	WIL/MET	52 tyg.	386	8,5 (1,0)	-0,81 (1,18*)	0,04 (-0,13; 0,21)
	GLK/MET		393	8,5 (1,0)	-0,85 (1,19*)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Filozof 2010* średnią redukcję poziomu HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej zaobserwowano zarówno w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą (-0,81%), jak i wśród pacjentów otrzymujących gliklazyd (-0,85%). Obliczona na podstawie wyników badania różnica średnich zmian dla porównania WIL/MET vs GLK/MET wynosi 0,04 (95% CI: -0,13; 0,21). Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. Wynik obliczony przez autorów publikacji *Filozof 2010* wynosi 0,04 (95% CI: -0,11; 0,20), a zatem jest zbliżony do wyniku uzyskanego przez autorów niniejszego przeglądu.

Górna granica przedziału dla różnicy średnich zmian nie przekracza wartości *margin* (< 0,4%), stąd możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*. W związku z faktem, iż przedział ufności dla różnicy średnich zmian między porównywanymi terapiami (WIL/MET vs GLK/MET) mieści się w założonym marginesie dla hipotezy *non-inferiority*, można stwierdzić, że terapia wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą jest nie gorsza w redukcji HbA_{1c} niż terapia gliklazidem w skojarzeniu z metforminą.

Należy podkreślić fakt, iż zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji *Filozof 2010*, podobne wyniki uzyskano dla populacji ITT.

5.2.3.2. Redukcja HbA_{1c} po 52 tygodniach leczenia

W poniższej tabeli przeanalizowano liczby i odsetki pacjentów, których poziom hemoglobiny glikowanej po 52 tyg. badania został zredukowany do wartości HbA_{1c} < 7%. Wyniki dotyczą populacji PP.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 75.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA_{1c} < 7% po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLK/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Filozof 2010 (II A)</i>	WIL/MET	52 tyg.	386	123* (31,9)	1,12 (0,81; 1,53)
	GLK/MET		393	116* (29,6)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których poziom HbA_{1c} po 52 tyg. badania został zredukowany do poziomu poniżej 7% rozłożyły się równomiernie w obu porównywanych grupach terapeutycznych. Obliczony na podstawie wyników z badania *Filozof 2010* iloraz szans wystąpienia poziomu hemoglobiny glikowanej < 7% w 52 tyg. wynosi 1,12 (95% CI: 0,81; 1,53). A zatem dla omawianego punktu końcowego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą wildagliptynę z metforminą w porównaniu do grupy przyjmującej gliklazyd z metforminą w horyzoncie 52 tygodni.

W badaniu *Filozof 2010* analizowano również liczby i odsetki pacjentów, u których poziom hemoglobiny glikowanej po 52 tyg. badania został zredukowany do wartości HbA_{1c} ≤ 6,5%. Wyniki dotyczą populacji PP.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 76.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA_{1c} ≤ 6,5% po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLK/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Filozof 2010 (II A)</i>	WIL/MET	52 tyg.	386	59* (15,4)	0,67 (0,46; 0,99)
	GLK/MET		393	83* (21,1)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których poziom HbA_{1c} po 52 tyg. badania został zredukowany do poziomu ≤ 6,5% były wyższe w grupie komparatora (21,1%) w porównaniu do grupy ocenianej interwencji (15,4%).

Obliczony na podstawie wyników z badania *Filozof 2010* iloraz szans wystąpienia poziomu hemoglobiny glikowanej ≤ 6,5% w 52 tyg. wynosi 0,67 (95% CI: 0,46; 0,99). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie WIL/GLK stanowi 67% analogicznej szansy w grupie GLK/MET.

Dla analizowanego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNH (*number needed-to-harm*).

Tabela 77.
Obliczone parametry EBM dla punktu końcowego: redukcja poziomu HbA_{1c} ≤ 6,5% po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLK/MET (*Filozof 2010*)

Parametr	WIL/MET vs GLK/MET
RB (95% CI)	0,72 (0,53; 0,98)
NNH (95% CI)	18 (9; 243)

Obliczona korzyść względna wynosi 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia redukcji HbA_{1c} ≤ 6,5% w grupie leczonej wildagliptyną+MET stanowi 72% tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. NNH jest równe 18 (95% CI: 9; 243) co oznacza, iż podając 18 pacjentom GLK/MET przez 52 tygodnie zamiast WIL/MET należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku redukcji poziomu HbA_{1c} ≤ 6,5%. Biorąc

pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności można wnioskować o braku istotności klinicznej.

5.2.3.3. Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG (poziom glukozy na czczo)

W badaniu *Filozof 2010* ocenianym punktem końcowym był poziom glukozy we krwi na czczo po 52 tyg. leczenia. W związku, z faktem, iż w analizowanej publikacji nie została podana liczba pacjentów (N), autorzy niniejszego raportu zdecydowali się przedstawić wyniki dla populacji *per-protocol*. Margines dla założenia *non-inferiority* wynosił 0,6.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 78.
Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia wartość wyjściowa FPG mmol/l (SD)	Średnia zmiana FPG, mmol/l (SD)	Różnica średnich zmian* (95% CI)
<i>Filozof 2010 (II A)</i>	WIL/MET	52 tyg.	386	10,8 (2,8)	-1,31 (2,75*)	0,21 (-0,18; 0,60)
	GLK/MET		393	10,6 (2,8)	-1,52 (2,78*)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, w obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną redukcję poziomu FPG. Obliczona różnica średnich zmian dla populacji PP wynosi 0,21 (95% CI: -0,18; 0,60) i jest nieistotne statystycznie.

W badaniu *Filozof 2010* spełniona została hipoteza *non-inferiority* dla omawianego punktu końcowego FPG, zatem wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą jest terapią nie gorszą niż terapia gliklazydu w skojarzeniu z metforminą.

5.2.3.4. Masa ciała

Jednym z analizowanych punktów końcowych w badaniu *Filozof 2010* była zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 79.
Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia wartość wyjściowa masy ciała, kg	Średnia zmiana masy ciała, kg	p
<i>Filozof 2010 (II A)</i>	WIL/MET	52 tyg.	513	85,7 (16,6)	0,08	p < 0,001
	GLK/MET		494	84,2 (17,9)	1,36	

Na podstawie tabeli możemy stwierdzić, iż w grupie wildagliptyny wystąpił mniejszy przyrost masy ciała (+0,08 kg) w porównaniu do grupy GLK/MET, w którym odnotowano wzrost masy ciała o 1,36 kg. Brak danych liczbowych (brak SD) uniemożliwił przeprowadzenia dalszych obliczeń statystycznych. Autorzy badania *Filozof 2010* stwierdzają, iż pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano istotnie statystyczną ($p < 0,001$) zmianę masy ciała po 52 tyg. leczenia.

5.2.3.5. Hipoglikemia

W opracowaniu *Filozof 2010* analizowano jedynie liczbę odnotowanych epizodów hipoglikemii w trakcie 52-tygodniowego okresu obserwacji (liczba zdarzeń). Powyższe dane uniemożliwiają przeprowadzenie obliczeń statystycznych. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 80.
Całkowita liczba epizodów hipoglikemii (liczba zdarzeń); WIL/MET vs GLK/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Liczba zdarzeń
<i>Filozof 2010 (II A)</i>	WIL/MET	52 tyg.	510	6
	GLK/MET		493	11

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych powyżej możemy stwierdzić, iż w grupie ocenianej interwencji odnotowano prawie dwukrotnie mniej epizodów hipoglikemii (6 zdarzeń) w porównaniu do grupy kontrolnej (11 zdarzeń).

5.2.3.5.1 Zmiany aktywności komórek beta (stężenie proinsuliny na czczo, stosunek proinsuliny do insuliny)

W badaniu *Filozof 2010* przedstawiono dane dotyczące zmiany aktywności komórek beta w postaci oceny: stężenia proinsuliny na czczo oraz wskaźnika określającego stosunek proinsuliny do insuliny na czczo. Autorzy raportu nie przeprowadzili własnych obliczeń statystycznych z uwagi na brak wystarczających danych liczbowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81.
Średnie zmiany aktywności komórek beta w postaci oceny: stężenia proinsuliny na czczo oraz wskaźnika określającego stosunek proinsuliny do insuliny na czczo po 52- tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych; WIL/MET vs GLK/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	Średnia zmiana ocenianego wskaźnika względem wartości wyjściowych	Poziom istotności statystycznej, p
<i>Filozof 2010 (II A)</i>	Stężenie proinsuliny na czczo	WIL/MET	52 tyg.	-5,98 pmol/l	$p < 0,001$
		GLK/MET		2,03 pmol/l	
	Stosunek proinsuliny do insuliny na czczo	WIL/MET		-0,11	$p < 0,001$
		GLK/MET		-0,03	

Z danych powyżej możemy stwierdzić, iż dla rocznego okresu leczenia w grupie ocenianej interwencji odnotowano statystycznie istotny spadek stężenia proinsuliny na czczo w porównaniu do wzrostu tego parametru w grupie kontrolnej. Różnice pomiędzy porównywanymi grupami wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,001$).

Dane powyżej wskazują również, iż stosunek pro insuliny do insuliny na czczo był znacząco niższy w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej. Różnice pomiędzy porównywanymi grupami wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,001$).

A zatem, u chorych na cukrzycę typu 2 wildagliptyna znacząco poprawia markery czynności komórek β oraz stosunek proinsuliny do insuliny.

5.2.3.5.2 Insulinooporność

W badaniu *Filozof 2010* poddano ocenie punkty dotyczące insulinooporności tj. średnią zmianę poziomu insuliny na czczo po 52 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych oraz średni wskaźnik HOMA-IR. Autorzy raportu nie przeprowadzili własnych obliczeń statystycznych z uwagi na brak wystarczających danych liczbowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82.
Ocena parametrów dotyczących insulinooporności (stężenie insuliny na czczo, wskaźnik HOMA-IR) po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLK/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	Średnia zmiana ocenianego parametru względem wartości wyjściowych	Poziom istotności statystycznej, p
<i>Filozof 2010 (II A)</i>	Insulina na czczo	WIL/MET	52 tyg.	-2,08 pmol/l	$p < 0,001$
		GLI/MET		+10,2 pmol/l	
	Wskaźnik HOMA-IR	WIL/MET		-0,67	$p = 0,016$
		GLI/MET		-0,11	

Na podstawie tabeli możemy stwierdzić, że w grupie ocenianej interwencji zaobserwowano spadek stężenia insuliny na czczo w porównaniu do wzrostu tego parametru w grupie GLK/MET. Różnice pomiędzy porównywanymi grupami (WIL/MET vs GLK/MET) wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,001$).

Natomiast dla żadnego okresu leczenia w obu porównywanych grupach odnotowano obniżenie się wskaźnika HOMA-IR. W grupie WIL/GLK (-0,67) zaobserwowano większy spadek omawianego parametru w porównaniu do grupy kontrolnej (-0,11). A zatem można stwierdzić, iż wildagliptyna znacząco poprawia markery czynności komórek beta.

5.2.4. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa stosowania terapii dwulekowej tj. wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą została przedstawiona w oparciu o takie punkty końcowe jak: zgony, rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z powodu działań niepożądanych, rezygnację z powodu braku skuteczności leczenia, a także występowanie: działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych istotnych klinicznie potwierdzonych przez *Cardiovascular and Cerebrovascular Adjudication Committee*, istotnych klinicznie pokarmowych działań niepożądanych oraz innych działań niepożądanych.

W badaniu *Filozof 2010* analiza bezpieczeństwa została przedstawiona dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku oraz którzy poddani zostali przynajmniej jednej ocenie dotyczące bezpieczeństwa (analiza ITT niezachowana). Jedynie w przypadku zgonów oraz rezygnacji pacjentów z badania wyniki przedstawiono dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

5.2.4.1. Zgony

W czasie 52-tygodniowego badania *Filozof 2010* odnotowano po jednym przypadku zgonu w grupie pacjentów poddanych terapii skojarzoną WIL/MET oraz w grupie GLK/MET. Oba przypadki zgonu uznane zostały za niemające związku z zastosowanym leczeniem.

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 83.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon; WIL/MET vs GLK/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR [^] (95% CI)
<i>Filozof 2010</i> (II A)	WIL/MET	52 tyg.	513	1 (0,19*)	0,96 (0,06; 15,42) [^]
	GLK/MET		494	1 (0,20*)	

[^]Obliczono metodą Peto

Obliczony na podstawie pojedynczego badania *Filozof 2010* iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 0,67 (95% CI: 0,12; 3,86). Otrzymany wynik nie jest znamieny statystycznie.

5.2.4.2. Rezygnacja z badania ogółem

Autorzy opracowania *Filozof 2010* analizowali liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 84.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem; WIL/MET vs GLK/MET (Filozof 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Filozof 2010 (II A)	WIL/MET	52 tyg.	513	106 (20,7*)	1,31 (0,94; 1,83)
	GLK/MET		494	82 (16,6*)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość rezygnacji ogółem była wyższa w grupie pacjentów leczonych WIL/MET (20,7%) w porównaniu do GLK/MET (16,6%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,33 (95% CI: 0,94; 1,83) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

5.2.4.3. Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych

We włączonym do analizy eksperymencie oceniano również częstość rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych.

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy.

Tabela 85.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych; WIL/MET vs GLK/MET (Filozof 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Filozof 2010 (II A)	WIL/MET	52 tyg.	513	33 (6,4*)	1,48 (0,82; 2,70)
	GLK/MET		494	22 (4,5*)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość rezygnacji z powodu działań niepożądanych była nieznacznie większa w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną w porównaniu z gliklazydem (6,4% vs 4,5%). Jednak należy zaznaczyć, iż częstość rezygnacji z ww. powodu jest niska w obu analizowanych grupach terapeutycznych i nie przekracza 10%.

Obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych wynosi 1,48 (95% CI: 0,82; 2,70) i jest nie istotny statystycznie.

5.2.4.4. Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia

W próbie klinicznej *Filozof 2010* oceniono, jako punkt końcowy częstość rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia.

Dane dotyczące tego punktu końcowego zamieszczono poniżej.

Tabela 86.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu braku skuteczności leczenia; WIL/MET vs GLK/MET (Filozof 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%) [*]	OR* (95% CI)
Filozof 2010 (II A)	WIL/MET	52 tyg.	513	22 (4,29*)	1,66 (0,79; 3,62)
	GLK/MET		494	13 (2,63*)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując powyższe dane można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności były do siebie bardzo zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,66 (95% CI: 0,79; 3,62). Wynik jest nie istotny statystycznie.

5.2.4.5. Poważne działania niepożądane

W eksperymencie *Filozof 2010* analizowano również częstość występowania poważnych działań niepożądanych.

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy.

Tabela 87.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; WIL/MET vs GLK/MET (Filozof 2010)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
Filozof 2010 (II A)	WIL/MET	52 tyg.	510	34* (6,7)	0,75 (0,45; 1,22)
	GLK/MET		493	43* (8,7)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie tabeli możemy stwierdzić, iż w grupie WIL/MET (6,7%) odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane był niższy w porównaniu do grupy pacjentów poddanych terapii GLK/MET (8,7%).

Obliczony iloraz szans dla 52-tygodniowego okresu leczenia wynosi 0,75 (95% CI: 0,45; 1,22) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

5.2.4.6. Działania niepożądane ogółem

Autorzy eksperymentu *Filozof 2010* analizowali także działania niepożądane ogółem.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 88.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem; WIL/MET vs GLK/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Filozof 2010</i> (II A)	WIL/MET	52 tyg.	510	315* (61,8)	1,02 (0,79; 1,33)
	GLK/MET		493	302* (61,3)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując powyższe dane można stwierdzić, iż częstość występowania działań niepożądanych ogółem była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych.

Obliczony w oparciu o dane zamieszczone w tabeli iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie leczonej WIL/MET w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących GLK/MET wynosi 1,02 (95% CI: 0,79; 1,33). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

5.2.4.7. Działania niepożądane związane z leczeniem

W próbie klinicznej *Filozof 2010* oceniano, jako punkt końcowy częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Dane dotyczące tego punktu końcowego zamieszczono poniżej.

Tabela 89.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem; WIL/MET vs GLK/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Filozof 2010</i> (II A)	WIL/MET	52 tyg.	510	60* (11,8)	0,68 (0,46; 0,99)
	GLK/MET		493	81* (16,4)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zawartych w tabeli powyżej możemy stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem był wyższy w grupie pacjentów poddanych terapii gliklazydem w skojarzeniu z metforminą (16,4%) w porównaniu do pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą (11,8%).

Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego jest równy 0,68 (95% CI: 0,46; 0,99), zatem szansa wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem w grupie WIL/MET stanowi 68% tej szansy w grupie GLK/MET. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść WIL/MET.

Dla omawianego punktu końcowego obliczono dodatkowo wartość parametru NNT.

Tabela 90.
Obliczona wartość parametru NNT (*Filozof 2010*)

Parametr	WIL/MET vs GLK/MET
NNT (95% CI)	22 (12; 276)

Wartość NNT jest równa 22 (95% CI: 12; 276). W związku z tym podając 22 chorym wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą zamiast gliklazyd w skojarzeniu z metforminą przez okres 52 tyg., można uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku działań niepożądanych związanych z leczeniem.

5.2.4.8. Klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez *Cardiovascular and Cerebrovascular Adjudication Committee*

Autorzy eksperymentu *Filozof 2010* analizowali także klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez *Cardiovascular and Cerebrovascular Adjudication Committee* (CCAC).

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 91.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez CCAC; WIL/MET vs GLK/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Filozof 2010 (II A)</i>	WIL/MET	52 tyg.	510	7 (1,4)	0,56 (0,18; 1,55)
	GLK/MET		493	12 (2,4)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując powyższą tabelę możemy stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły istotne kliniczne działania niepożądane potwierdzone przez CCAC były niższe w grupie ocenianej interwencji (1,4%) w porównaniu do grupy kontrolnej GLK/MET (2,4%). Obliczony na podstawie danych zawartych w badaniu iloraz szans wynosi 0,56 (95% CI: 0,18; 1,55) i jest nieistotny statystycznie.

5.2.4.9. Klinicznie istotne pokarmowe działania niepożądane

Autorzy eksperymentu *Filozof 2010* dla 52-tygodniowego okresu leczenia analizowali także klinicznie istotne pokarmowe działania niepożądane.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 92.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne pokarmowe działania niepożądane; WIL/MET vs GLK/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Filozof 2010 (II A)</i>	WIL/MET	52 tyg.	510	3 (0,6)	0,72 (0,16; 3,20) [^]
	GLK/MET		493	4 (0,8)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^]Iloraz szans obliczony metodą Peto

Analizując powyższą tabelę możemy stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne pokarmowe działania niepożądane były zbliżone w obu porównywanych grupach

(WIL/MET vs GLK/MET). Obliczony na podstawie danych zawartych w badaniu iloraz szans wynosi 0,72 (95% CI: 0,26; 3,20) i jest nieistotny statystycznie.

5.2.4.10. Pozostałe działania niepożądane

Autorzy badania *Filozof 2010* analizowali wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych. Oceniano działania niepożądane, których częstość występowania wynosiła co najmniej 4% w jednej z obserwowanych grup.

Zestawienie liczb i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych, zamieszczono poniżej.

Tabela 93.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe działania niepożądane; WIL/MET vs GLK/MET (*Filozof 2010*)

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Filozof 2010 (II A)</i>	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	WIL/MET	52 tyg.	510	32 (6,3)	1,11 (0,64; 1,95)
		GLK/MET		493	28 (5,7)	
	Nadciśnienie	WIL/MET		510	29 (5,7)	0,90 (0,51; 1,57)
		GLK/MET		493	31 (6,3)	
	Biegunka	WIL/MET		510	26 (5,1)	0,93 (0,51; 1,68)
		GLK/MET		493	27 (5,5)	
	Ból głowy	WIL/MET		510	16 (3,1)	0,54 (0,27; 1,05)
		GLK/MET		493	28 (5,7)	
	Ból kończyn	WIL/MET		510	14 (2,7)	0,60 (0,28; 1,25)
		GLK/MET		493	22 (4,5)	
	Astenia	WIL/MET		510	11 (2,2)	0,43 (0,19; 0,93)
		GLK/MET		493	24 (4,9)	
	Zapalenie oskrzeli	WIL/MET		510	10 (2,0)	0,47 (0,20; 1,07)
		GLK/MET		493	20 (4,1)	
	Zmęczenie	WIL/MET		510	10 (2,0)	0,47 (0,20; 1,07)
		GLK/MET		493	20 (4,1)	
	Drżenie	WIL/MET		510	9 (1,8)	0,35 (0,14; 0,79)
		GLK/MET		493	24 (4,9)	
	Nadmierne pocenie	WIL/MET		510	7 (1,4)	0,25 (0,09; 0,60)
		GLK/MET		493	26 (5,3)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując powyższą tabelę można stwierdzić, iż działania niepożądane tj.: ból głowy, ból kończyn, astenia, zapalenie oskrzeli, zmęczenie, drżenie oraz nadmierne pocenie znacznie częściej odnotowywano w grupie komparatora (GLK/MET) w porównaniu do grupy pacjentów poddanych terapią WIL/MET. Z kolei w przypadku pozostałych działań niepożądanych odsetki w obu grupach były do siebie zbliżone.

W przypadku wszystkich analizowanych działań niepożądanych z wyłączeniem astenii, drżenia oraz nadmiernego pocenia nie uzyskano statystycznie znamiennych wyników między porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Obliczony na podstawie danych iloraz szans wystąpienia astenii wynosi 0,43 (95% CI: 0,19; 0,93) oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego działania niepożądanego w grupie pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą stanowi 43% tej szansy w grupie pacjentów poddanych terapii gliklazydem w skojarzeniu z metforminą. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Iloraz szans wystąpienia punktu końcowego, jakim było drżenie jest równy 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego działania niepożądanego w grupie WIL/MET stanowi 36% tej szansy w grupie GLK/MET. Wynik ten jest znamienny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczony iloraz szans wystąpienia nadmiernego pocenia dla porównania WIL/MET vs GLK/MET wynosi 0,26 (95% CI: 0,12; 0,55) oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 26% tej szansy w grupie gliklazydu. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Dla działań niepożądanych tj. astenia, drżenie oraz nadmierne pocenie obliczono parametr NNT.

Tabela s94.
Obliczona wartość parametru NNT(Filozof 2010)

Badanie	Działania niepożądane	NNT (95% CI)
Filozof 2010 (II A)	Astenia	37 (20; 218)
	Drżenie	33 (18; 107)
	Nadmierne pocenie	26 (16; 56)

Wartość parametru NNT dla punktu końcowego astenia ma wartość 37 (95% CI: 20; 218), co oznacza, iż lecząc 37 osób wildagliptyną+MET, zamiast gliklazydem+MET przez okres 52 tyg. uniknie się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia astenii. Wynik ten świadczy o braku istotności klinicznej.

Z kolei dla działania niepożądanego, jakim było drżenie parametr NNT wynosi 33 (95% CI: 18; 107) zatem lecząc 33 pacjentów ocenianą interwencją zamiast komparatorem przez 52 tyg. można uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia tego działania niepożądanego. Wynik ten świadczy o braku istotności klinicznej.

Wartość parametru NNT dla punktu końcowego nadmierne pocenie wynosi 26 (95% CI: 16; 56) oznacza to, że lecząc 26 pacjentów wildagliptyną+MET zamiast gliklazydem+MET przez 52 tyg. można uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia nadmiernego pocenia. Wynik ten świadczy o braku istotności klinicznej.

5.2.4.11. Badania laboratoryjne i parametry życiowe

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 95.
Badania laboratoryjne i parametry życiowe WIL/MET vs GLK/MET (Filozof 2010)

Punkt końcowy	Wyniki
Badania laboratoryjne i parametry życiowe	Autorzy badania <i>Filozof 2010</i> nie zaobserwowali istotnych zmian w ocenie parametrów hematologicznych, biochemicznych oraz badania moczu po 52-tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (WIL/MET vs GLK/MET).

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WILDAGLIPTYNY W SKOJARZENIU Z METFORMINĄ I GLIMEPIRYDEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ 2 TYPU

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych www.clinicaltrials.gov odnaleziono jedno zakończone, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi - *NCT 01233622 (podtyp II A)*, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem (pochodną sulfonilomocznika) względem placebo u pacjentów, którzy nie uzyskali właściwej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy i glimepirydu.

Protokół odnalezionej próby klinicznej został umieszczony na stronie internetowej producenta leku (<http://www.novctrd.com>). Po przeanalizowaniu metodologii badania, kryteriów włączenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji autorzy przeglądu zdecydowali się na włączenie protokołu badania *NCT 01233622* do analizy głównej niniejszego przeglądu.

W badaniu *NCT 01233622* analizowano efektywność kliniczną wildagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą oraz glimepirydem w porównaniu z metforminą oraz glimepirydem w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą 2 typu w dwulekowej terapii metforminą (≥ 1500 mg) i glimepirydem (≥ 4 mg), u pacjentów, u których leczenie tymi preparatami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$ i $\leq 11\%$). Charakterystykę badania *NCT 01233622* przedstawiono poniżej.

Tabela 96.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*NCT 01233622*)

Badanie		<i>NCT 01233622 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		4 punkty*
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (40 ośrodków)
Metodyka	Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>).
	Opis randomizacji	U pacjentów, po okresie skriningu do badania nastąpił okres stabilizacji lub zwiększania dawki MET + GLI wynoszący 12 tygodni. Następnie pacjentów poddano randomizacji do następujących grup interwencyjnych: WIL/MET/GLI oraz PL/MET/GLI w stosunku 1:1. Szczegółowe informacje dotyczące zastosowanej metody randomizacji oraz utajnienia kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>) nie zostały przedstawione.
	Zaślepienie	WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI: <i>double-blind</i> - procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych**.
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości WIL 50 mg stosowanej dwa razy dziennie w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do leczenia metforminą oraz glimepirydem w zakresie redukcji HbA_{1c} po 24 tygodniach. Zastosowano hipotezę zerową i jednostronną hipotezę

Badanie	NCT 01233622 (II A)
	alternatywną na poziomie istotności 2,5%: H0: δ WIL 50 mg dwa razy dziennie = δ PL versus H _a : δ WIL 50 mg dwa razy dziennie < δ PL; gdzie δ oznacza średnią zmianę wartości HbA _{1c} po 24-tygodniach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA_{1c}; ▪ Redukcja poziomu HbA_{1c} wynoszącego wyjściowo $\geq 7\%$; ▪ Redukcja poziomu HbA_{1c} wynoszącego wyjściowo $\geq 7\%$ i $\leq 8\%$; ▪ Redukcja poziomu HbA_{1c} wynoszącego wyjściowo $> 6,5\%$; ▪ Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG; ▪ Zgony; ▪ Rezygnacje z badania; ▪ Poważne działania niepożądane; ▪ Działania niepożądane zgodnie z SOC; ▪ Najczęściej występujące działania niepożądane; ▪ Inne istotne wyniki badań.
Populacja ITT	<p>W ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa nie zachowano.</p> <p>Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji <i>safety set</i>. Ocenę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS tzn. pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali \geq jedną dawkę leku i u których przeprowadzono ≥ 1 ocenę punktu końcowego po randomizacji[#]</p>
Informacje o utracie pacjentów z badania	<p><u>Utrata pacjentów w grupie WIL/MET/GLI:</u></p> <p>łącznie: 14 pacjentów (8,9%), w tym nieprawidłowości wyników laboratoryjnych: 1 (0,6%), problemy administracyjne: 1 (0,6%), działania niepożądane: 1 (0,6%), utrata z okresu obserwacji: 2 (1,3%), wycofanie zgody na udział w badaniu: 7 (4,4%), naruszenie protokołu badania: 2 (1,3%).</p> <p><u>Utrata pacjentów w grupie PL/MET/GLI:</u></p> <p>łącznie: 5 pacjentów (3,1%), w tym: działania niepożądane: 1 (0,6%), zgony: 1 (0,6), utrata z okresu obserwacji: 1 (0,6%), wycofanie zgody na udział w badaniu: 2 (1,3%).</p>
Źródła finansowania	Novartis Pharma
Publikacje do badania	Poster Lukashevich 2012#, data on file [^]
Identyfikator badania	NCT 01233622, CLAF237A23152, EudraCT 2010-021097-11

*Badanie uzyskało 4 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność;

** Danie zaczerpnięte z informacji umieszczonych w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov*;

Dane dostępne w posterze *Lukashevich et al. Vildagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on dual metformin plus sulphonylurea therapy. European Association for the study of diabetes: 2012; 1-5th Oct, Berlin, Germany.*

[^]data on file –protokół zamieszczony na stronie firmy Novartis

6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania NCT 01233622 przedstawiono poniżej.

Tabela 97.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania NCT 01233622

NCT 01233622 (II A)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Doustna terapia lekami przeciwcukrzycowymi w stałej dawce w ciągu co najmniej 12 tygodni przed skринingiem pacjentów do badania. W skład akceptowanej terapii przeciwcukrzycowej wchodziły: monoterapia metforminą w dawce wynoszącej ≥ 1500 mg lub metforminą w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, tiazolidynodionem lub glinidami, gdy podczas: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Monoterapii HbA_{1c} wynosi $\geq 8,5\%$ i $\leq 11\%$; ✓ Terapii dwulekowej HbA_{1c} wynosi $\geq 7,5\%$ i $\leq 11\%$; • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 i ≤ 73 r.ż. na pierwszej wizycie; • HbA_{1c} wynosi $\geq 7,5\%$ i $\leq 11\%$ na 105 wizycie; • BMI w przedziale ≥ 22 i ≤ 45 kg/m² na pierwszej wizycie; • Od pacjentów, którzy nie byli już leczeni glimepirydem wymagano zgody na leczenie niniejszym lekiem; • Kobiety w wieku rozrodczym stosujące antykoncepcję; • Wyrażenie zgody na kontynuację aktualnej diety/ ćwiczeń fizycznych podczas trwania badania, chyba że zostaną odpowiednio poinstruowani przez lekarzy uczestniczących w badaniu; • Zgoda na przestrzeganie wymogów badania; • Zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • FGP ≥ 270 mg/dl ($\geq 15,0$ mmol/L) na pierwszej wizycie oraz na wizycie 105; • Kobiety w ciąży oraz karmiące piersią; • Stosowanie innych niż metformina, sulfonilomocznik oraz tiazolidynodion oraz glinidy leków przeciwcukrzycowych w ciągu 12 tygodni; • Klinicznie istotne nieprawidłowości w stężeniu TSH na pierwszej wizycie; • Istotne klinicznie zaburzenia czynności nerek potwierdzone stężeniem kreatyniny na pierwszej oraz 105 wizycie wynoszące: $\geq 1,5$ mg/dL (132 μmol/L) w przypadku mężczyzn i $\geq 1,4$ mg/dL (123 μmol/L) w przypadku kobiet; • Podwyższone stężenie trójglicerydów > 500 mg/dL ($> 5,62$ mmol/L) na pierwszej wizycie, potwierdzone na podstawie powtórnego pomiaru wykonanego w ciągu 3 dni; • ALT i/lub AST 2-krotnie przekraczający górną granicę normy na pierwszej oraz 105 wizycie, potwierdzony na podstawie powtórnego pomiaru wykonanego w ciągu 3 dni; • Poziom bilirubiny całkowitej 2-krotnie przekraczający górną granicę normy i/lub bilirubiny bezpośredniej powyżej górnej granicy normy na 1 i 105 wizycie, potwierdzony na podstawie powtórnego pomiaru wykonanego w ciągu 3 dni; • Pozytywny wynik testu na obecność antygeny HbsAg na 1 wizycie; • Pozytywny wynik anty-HCV na 1 wizycie; • Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które w opinii lekarzy mogą stanowić kryterium wykluczenia z badania; • Kwasica ketonowa, kwasica mleczanowa lub stan hiperosmolarny (włączając śpiączkę) w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • Zastoinowa niewydolność serca (NYHA III lub IV); • Zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 ostatnich miesięcy; • Operacja pomstowania aortalno-wieńcowego lub przeszłorna interwencja wieńcowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • Niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • Udar lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • Podejrzenie klinicznie istotnej arytmii komorowej; • Cukrzyca 1 typu, cukrzyca monogeniczna, cukrzyca będąca następstwem uszkodzenia trzustki lub cukrzyca wtórna (zespół Cushinga lub akromegalia związana z cukrzycą); • Ciężkie oraz przewlekłe choroby wątroby, zapalenie wątroby, marskość

NCT 01233622 (II A)	
	<p>wątroby, nadciśnienie wrotne;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stwierdzone w wywiadzie nieprawidłowości w diagnostyce obrazowej sugerujące choroby wątroby (z wyjątkiem stłuszczenia wątroby), takie jak nadciśnienie wrotne, marskość wątroby; • Stwierdzone w wywiadzie nadciśnienie, nietolerancja lub przeciwwskazanie do użycia sulfonylomocznika i metforminy; • Stan zdrowia mogący wpływać na interpretację wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa podczas badania.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *NCT 01233622* przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 98.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*NCT 01233622*)

Parametr		NCT 01233622 (IIA)	
		WIL/MET/GLI	PL/MET/GLI
Liczebność populacji poddanej randomizacji, N		158	160
Wiek w latach, średnia (SD)		55,3 (10,15)	55,0 (11,08)
Grupa wiekowa, n (%)	< 65 r.ż.	129 (81,6)	122 (76,3)
	≥ 65 r.ż.	29 (18,4)	38 (23,8)
	< 75 r.ż.	153 (96,8)	153 (95,6)
	≥ 75 r.ż.	5 (3,2)	7 (4,4)
Mężczyźni, n (%)		80 (50,6)	72 (45,0)
Kobiety, n (%)		78 (49,4)	88 (55,0)
Średni czas trwania cukrzycy, lata (SD)		7,1 (6,2)	7,5 (6,1)
Średni poziom FPG, mg/dl (SD)		9,3 (2,4)	9,5 (2,1)
Średnie HbA_{1c}, % (SD)		8,7 (0,9)	8,8 (0,9)
Stosowanie leków przeciwcukrzycowych w okresie skryningu, n (%)	Metformina+glipepiryd	122 (77,2)	132 (82,5)
	Metformina+inny OAH	32 (20,3)	28 (17,5)
	Monoterapia metforminą	4 (2,5)	0 (0,0)
Grupa etniczna, n (%)	Hiszpańska/Latynowska	11 (7,0)	9 (5,6)
	Indiańska	81 (51,3)	77 (48,1)
	Chińska	12 (7,6)	21 (13,1)
	Mieszana	1 (0,6)	0 (0)
	Nieznana	5 (3,2)	4 (2,5)
	Inna	48 (30,4)	49 (30,6)
Wzrost w cm, średnia (SD)		161,3 (10,34)	160,5 (9,68)
Masa ciała w kg, średnia		73,1*	72,4*

Parametr		NCT 01233622 (IIA)	
		WIL/MET/GLI	PL/MET/GLI
BMI (kg/m ²), średnia (SD)		27,9 (4,55)	28,0 (4,53)
BMI (kg/m ²), n (%)	< 30	117 (74,1)	114 (71,3)
	≥ 30	41 (25,9)	46 (28,8)
	≥ 35	12 (7,6)	15 (9,4)

*Dane z posteru *Lukashevich 2012*

Wśród pacjentów leczonych WIL/MET/GLI odnotowano wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej PL/MET/GLI odsetki mężczyzn (50,6% vs 45,0%), jak również pacjentów poniżej 65 roku życia (81,6% vs 76,3%).

Wśród pacjentów leczonych WIL/MET/GLI odnotowano niższe w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej PL/MET/GLI odsetki kobiet (49,4% vs 55,0%) oraz pacjentów ≥ 65 roku życia (18,4% vs 23,8%).

Porównywane grupy terapeutyczne są zbliżone pod względem pozostałych ocenianych cech demograficznych, jak również klinicznych.

6.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu NCT 01233622.

Tabela 99.
Charakterystyka interwencji (NCT 01233622)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	WIL: wildagliptyna w formie doustnej stosowano 2 razy dziennie w dawce 50 mg, przed jedzeniem GLI: glimepiryd stosowany doustnie w dawce 2 i 4 mg MET: metformina w dawce ≥ 1500 mg (stosowana dotychczas dawka miała zostać utrzymana), stosowano w formie specyficznej dla danego kraju		24 tyg.
	PL/MET/GLI	PL: placebo w formie doustnej stosowano 2 razy dziennie, przed jedzeniem GLI: glimepiryd stosowany doustnie w dawce 2 i 4 mg MET: metformina w dawce ≥ 1500 mg (stosowana dotychczas dawka miała zostać utrzymana), stosowano w formie specyficznej dla danego kraju		

U pacjentów, po okresie skriningu do badania nastąpił okres stabilizacji i/lub zwiększania dawki trwający 12 tygodni, podczas których stosowano MET + GLI. Następnie pacjentów poddano

randomizacji do następujących grup interwencyjnych: WIL/MET/GLI oraz PL/MET/GLI. Długość leczenia podczas fazy *double blind* wyniosła 24 tygodnie.

6.4. Skuteczność kliniczna

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych w badaniu *NCT 01233622* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 100.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*NCT 01233622*)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA_{1c}	Średnia procentowa zmiana poziomu HbA _{1c} względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia w populacji FAS i PPA.	WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI	MD (95% CI)
Redukcja poziomu HbA_{1c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu HbA_{1c} < 7% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej ≥ 7%; ▪ Redukcji poziomu HbA_{1c} < 7% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej ≥ 7% i ≤ 8%; ▪ Redukcji poziomu HbA_{1c} ≤ 6,5% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej > 6,5% 		OR (95% CI)
Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG	Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia.		MD (95% CI)
Hipoglikemia	Liczby i odsetki pacjentów, u których podczas 24-tygodniowego okresu leczenia wystąpiła hipoglikemia.		OR (95% CI)
Masa ciała	Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia.		Opisowo

6.4.1. Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA_{1c}

Autorzy próby klinicznej, jako główny punkt końcowy analizowali poziom hemoglobiny glikowanej we krwi.

Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 101.
Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia wartość wyjściowa HbA _{1c} , % (SE)	Średnia zmiana HbA _{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SE)	Różnica średnich zmian (95% CI), p
NCT 01233622 (II A)	Full analysis set					
	WIL/MET/GLI	24 tyg.	152	8,75 (0,07)	-1,01 (0,09)	-0,76 (-0,98; -0,53); p < 0,001
	PL/MET/GLI		160	8,80 (0,07)	-0,25 (0,09)	
	Per protocol					
	WIL/MET/GLI	24 tyg.	144	8,78 (0,07)	-1,05 (0,09)	-0,80 (-1,03; -0,57) p < 0,001
	PL/MET/GLI		155	8,79 (0,07)	-0,25 (0,09)	

Wśród pacjentów uczestniczący w badaniu NCT 01233622, leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej stosującej PL/MET/GLI średnią redukcję poziomu HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej, zarówno w populacji FAS jak również PP.

Obliczona przez autorów badania NCT 01233622 różnica średnich zmian dla porównania WIL/MET//GLI vs PL/MET/GLI w populacji FAS oraz PPS wynosi kolejno -0,76 (95% CI:-0,98; -0,53) oraz -0,80 (95% CI:-1,03; -0,57). Uzyskane pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi różnice są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną (p<0,001).

6.4.2. Redukcja poziomu HbA_{1c} po 24 tyg. leczenia

6.4.2.1. Redukcja poziomu HbA_{1c} < 7% u pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} ≥ 7%

Autorzy badania NCT 01233622 oceniali liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu hemoglobiny < 7%, wynosząca wyjściowo ≥ 7% podczas 24-tygodniowego okresu leczenia.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 102.

Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA_{1c} wynoszącej wyjściowo $\geq 7\%$; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24	152	43 (28,3)	6,62 (3,01; 16,01)
	PL/MET/GLI		160	9 (5,6)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA_{1c} < 7% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszące $\geq 7\%$ wynosi 6,62 (95% CI: 3,01; 16,01), co oznacza iż, szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną jest 6,62 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej stosującej PL/MET/GLI. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych PL/MET/GLI ($p < 0,001$).

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowo parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 103.

Zestawienie parametrów EBM – redukcja poziomu HbA_{1c} < 7%, wynoszącego wyjściowo $\geq 7\%$; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Parametr	WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI
RB* (95% CI)	5,03 (2,60; 9,90)
NNT* (95% CI)	5 (4;7)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona korzyść względną jest równa 5,03 (95% CI: 2,60; 9,90). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego punktu końcowego w grupie leczonej WIL/MET/GLI jest 5,03 razy wyższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej.

Parametr NNT ma wartość 5 (95% CI: 4; 7), dlatego też lecząc 5 pacjentów WIL/MET/GLI zamiast PL/MET/GLI przez 24 tygodnie można spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku redukcji poziomu HbA_{1c} < 7%.

6.4.2.2. Redukcja poziomu HbA_{1c} < 7% u pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} $\geq 7\%$ i $\leq 8\%$

Autorzy badania NCT 01233622 oceniali liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu hemoglobiny < 7%, wynoszącego wyjściowo $\geq 7\%$ i $\leq 8\%$ podczas 24-tygodniowego okresu leczenia.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 104.

Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA_{1c} wynoszącego wyjściowo $\geq 7\%$ i $\leq 8\%$; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24	44	17 (38,6)	3,90 (1,16; 15,14)
	PL/MET/GLI		36	5 (13,9)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA_{1c} $< 7\%$ w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej $\geq 7\%$ i $\leq 8\%$ wynosi 3,90 (95% CI: 1,16; 15,14), co oznacza iż, szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną jest niemal 4-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej stosującej PL/MET/GLI. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych WIL/MET/GLI ($p = 0,014$).

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowo parametry EBM: korzyść względną (RB), oraz NNT.

Tabela 105.

Zestawienie parametrów EBM – redukcja poziomu HbA_{1c} $< 7\%$ wynoszącego wyjściowo $\geq 7\%$ i $\leq 8\%$; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Parametr	WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI
RB* (95% CI)	2,78 (1,21; 6,79)
NNT* (95% CI)	5 (3; 20)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona korzyść względną jest równa 2,78 (95% CI: 1,21; 6,79). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego punktu końcowego w grupie leczonej WIL/MET/GLI jest 2,78 razy wyższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej.

Parametr NNT ma wartość 5 (95% CI: 3; 20), dlatego też lecząc 5 pacjentów WIL/MET/GLI zamiast PL/MET/GLI przez 24 tygodnie można spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku redukcji poziomu HbA_{1c} $< 7\%$.

6.4.2.3. Redukcja poziomu HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ u pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} $> 6,5\%$

Autorzy badania NCT 01233622 oceniali liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu hemoglobiny $\leq 6,5\%$, wynoszącego wyjściowo $> 6,5\%$ podczas 24-tygodniowego okresu leczenia.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 106.

Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA_{1c} ≤ 6,5%, wynoszącego wyjściowo > 6,5%; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24	152	20 (13,2)	11,97 (2,81; 106,86)
	PL/MET/GLI		160	2 (1,3)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA_{1c} ≤ 6,5% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej > 6,5% wynosi 11,97 (95% CI: 2,81; 106,86), co oznacza iż, szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną jest niemal 12-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej stosującej PL/MET/GLI. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych WIL/MET/GLI (p < 0,001).

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowo parametry EBM: korzyść względną (RB) oraz NNT.

Tabela 107.

Zestawienie parametrów EBM – redukcja poziomu HbA_{1c} ≤ 6,5% wynoszącego wyjściowo > 6,5% WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Parametr	WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI
RB* (95% CI)	10,53 (2,80; 40,18)
NNT* (95% CI)	9 (6; 15)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona korzyść względną jest równa 10,53 (95% CI: 2,80; 40,18). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego punktu końcowego w grupie leczonej WIL/MET/GLI jest 10,53 razy wyższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej.

Parametr NNT ma wartość 9 (95% CI: 6; 15), dlatego też lecząc 9 pacjentów WIL/MET/GLI zamiast PL/MET/GLI przez 24 tygodnie można spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku redukcji poziomu HbA_{1c} ≤ 6,5%.

6.4.3. Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG (poziom glukozy na czczo)

Autorzy badania NCT 01233622 oceniali średnią zmianę poziomu glukozy na czczo zarówno wśród pacjentów w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 108.
Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia wartość wyjściowa HbA _{1c} , % (SE)	Średnia zmiana HbA _{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SE)	Różnica średnich zmian* (95% CI), p
NCT 01233622 (II A)	Full analysis set					
	WIL/MET/GLI	24 tyg.	152	9,34 (0,20)	-1,11 (0,21)	-1,13 (-1,65; -0,60); p < 0,001
	PL/MET/GLI		160	9,52 (0,17)	0,02 (0,20)	
	Per protocol					
	WIL/MET/GLI	24 tyg.	144	9,40 (0,20)	-1,22 (0,21)	-1,24 (-1,76; -0,72) p < 0,001
	PL/MET/GLI		155	9,51 (0,17)	0,02 (0,20)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną odnotowano redukcję poziomu glukozy na czczo. Leczenie PL/MET/GLI związane było z nieznacznym wzrostem w zakresie ocenianego punktu końcowego. Obliczona przez autorów badania NCT 01233622 różnica średnich zmian dotycząca poziomu glukozy na czczo w populacji FAS i PP wynosi kolejno: -1,13 (95% CI: -1,65; -0,60) i -1,24 (95% CI: -1,76; -0,72). Uzyskane pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnice są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną (p < 0,001).

6.4.4. Hipoglikemia

Liczby, odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia hipoglikemii przedstawiono w poniższej tabeli. Hipoglikemia zdefiniowana jako spadek glukozy we krwi (poza żyłą wrotną) spada poniżej 3,1 mmol/l.

Tabela 109.
Liczby, odsetki pacjentów oraz obliczony iloraz szans wystąpienia hipoglikemii; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	157	8 (5,1)	2,81 (0,66; 16,70)
	PL/MET/GLI		160	3 (1,9)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, iż częstość wystąpienia hipoglikemii były wyższe w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej. Obliczony iloraz szans wystąpienia hipoglikemii wynosi 2,81 (95% CI: 0,66; 16,70) i jest nieistotny statystycznie.

Dodatkowo, w omawianej próbie klinicznej poddano ocenie częstość wystąpienia hipoglikemii ciężkiej. Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 110.
Liczby, odsetki pacjentów oraz obliczony iloraz szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej;
WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	157	1 (0,6)	7,53 (0,15; 379,64)
	PL/MET/GLI		160	0 (0,0)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Jedynie w grupie ocenianej interwencji u 1 pacjenta odnotowano przypadek hipoglikemii ciężkiej, sklasyfikowanej przez autorów badania, jako niezwiązany z zastosowanym leczeniem.

Obliczony iloraz szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej wynosi 7,53 (95% CI: 0,15; 379,64) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

6.4.5. Masa ciała

W badaniu NCT 01233622 oceniono zmianę masy ciała względem wartości wyjściowej po 24 tygodniach leczenia. Ze względu na brak wystarczających danych (wartość SD) nie możliwe było przeprowadzenie analizy statystycznej. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 111.
Masa ciała, WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Punkt końcowy	Wyniki*
Masa ciała	Autorzy badania NCT 01233622 nie zaobserwowali istotnych zmian w średniej zmianie masy ciała względem wartości wyjściowych po 24 tygodniach leczenia w obu analizowanych grupach terapeutycznych. W grupie WIL/MET/GLI masa ciała wynosiła na początku badania: 73,1 kg vs 73,7 kg po 24 tygodniach leczenia oraz w grupie PL/MET/GLI: 72,4 kg (wartość wyjściowa) vs 72,3 kg na koniec leczenia.

*Dane z posteru *Lukashevich 2012*

6.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania NCT 01233622 analizowali bezpieczeństwo WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Rezygnacje z badania;
- Poważne działania niepożądane;
- Działania niepożądane zgodnie z SOC;
- Najczęściej występujące działania niepożądane;

- Inne istotne wyniki badań.

Okres leczenia (WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI) wyniósł 24 tygodnie.

6.5.1. Zgony

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu podczas 24-tygodniowej terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 112.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	157	0 (0)	0,14 (0,003;6,95) [^]
	PL/MET/GLI		160	1 (0,6)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^]OR obliczono metodą Peto

Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia zgonu podczas leczenia wynosi 0,14 (95% CI: 0,003; 6,95), co oznacza iż, szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną stanowi 14% analogicznej szansy w grupie kontrolnej stosującej PL/MET/GLI. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

6.5.2. Rezygnacje z badania

W próbie klinicznej NCT 01233622 analizowano częstość wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem, jak również częstość rezygnacji z powodu działań niepożądanych.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 113.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Badanie	Rezygnacje z badania	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
NCT 01233622 (II A)	Ogółem**	WIL/MET/GLI	24 tyg.	158	14 (8,9)	3,01 (0,99;10,93)
		PL/MET/GLI		160	5 (3,1)	
	Z powodu działań niepożądanych ^{^^}	WIL/MET/GLI		157	1 (0,6)	0,52 (0,05; 5,05) [^]
		PL/MET/GLI		160	2 (1,3)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]Obliczono metodą Peto;

**Dane zaczerpnięte z protokołu zamieszczonego na stronie firmy *Novartis* [data on file];

^{^^}Dane zaczerpnięte z posteru *Lukashevich 2012*

Pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi nie odnotowano istotnych statystycznie

różnic w szansie wystąpienia rezygnacji z badania ogółem, jak również rezygnacji z powodu działań niepożądanych. Obliczone ilorazy szans dla obu punktów końcowych są nieistotne statystycznie.

Należy podkreślić, iż nie odnotowano rezygnacji z badania z powodu wystąpienia hipoglikemii.

6.5.3. Poważne działania niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej. Dane dla ocenianego punktu końcowego zaczerpnięto z posteru *Lukashevich 2012*.

Tabela 114.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	157	3 (1,9)	1,54 (0,17; 18,64)
	PL/MET/GLI		160	2 (1,3)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych wynosi 1,54 (95% CI: 0,17; 18,64), co oznacza iż, szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną stanowi 154% analogicznej szansy w grupie kontrolnej stosującej PL/MET/GLI. Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

6.5.4. Działania niepożądane zgodnie z SOC

Autorzy badania NCT 01233622 analizowali częstość występowania działań niepożądanych zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Układów i Narządów (*System Organ Class*).

Szczegółowe dane dotyczące działań niepożądanych przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 115.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych zgodnie z SOC; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

<i>System Organ Class (SOC)</i>	WIL/MET/GLI [N = 157]	PL/MET/GLI [N = 160]	OR^ (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Ogółem	79 (50,3)	76 (47,5)	1,12 (0,70; 1,78)
Krew i układ limfatyczny	6 (3,8)	3 (1,9)	2,08 (0,43; 13,05)
Choroby serca	3 (1,9)	2 (1,3)	1,54 (0,17; 18,64)
Zaburzenia ze strony ucha i błędnika	0 (0,0)	1 (0,6)	0,34 (0; 39,75)*
Zaburzenia ze strony narządu wzroku	1 (0,6)	2 (1,3)	0,52 (0,05; 5,05)**

System Organ Class (SOC)	WIL/MET/GLI [N = 157]	PL/MET/GLI [N = 160]	OR [^] (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	16 (10,2)	9 (5,6)	1,90 (0,76; 4,60)
Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania	17 (10,8)	10 (6,3)	1,82 (0,76; 4,60)
Zaburzenia wątrobowe	2 (1,3)	5 (3,1)	0,40 (0,04; 2,50)
Infekcje i zakażenia	30 (19,1)	34 (21,3)	0,88 (0,49; 1,57)
Urazy, zatrucia i nieprawidłowości proceduralne	2 (1,3)	4 (2,5)	0,50 (0,05; 3,58)
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych	3 (1,9)	1 (0,6)	3,10 (0,24; 163,61)*
Zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem	15 (9,6)	9 (5,6)	1,77 (0,70; 4,74)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	10 (6,4)	18 (11,3)	0,54 (0,21; 1,28)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (wyłączając torbiele i polipy)	0 (0,0)	1 (0,6)	0,34 (0,0; 39,75)*
Zaburzenia związane z układem nerwowym	25 (15,9)	13 (8,1)	2,14 (1,00; 4,75)
Zaburzenia psychiczne	4 (2,5)	4 (2,5)	1,02 (0,19; 5,58)
Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego	1 (0,6)	4 (2,5)	0,25 (0,01; 2,57)**
Zaburzenia ze strony układu rozrodczego i gruczołów piersiowych	0 (0,0)	1 (0,6)	0,34 (0,0; 39,75)*
Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej	5 (3,2)	5 (3,1)	1,02 (0,23; 4,53)
Zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną	18 (11,5)	5 (3,1)	4,01 (1,38; 14,15)

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

*Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych

** Obliczono metodą Peto

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi obserwowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem nerwowym [2,14 (95% CI:

1,00; 4,75)] oraz zaburzeń skórnych i związanych z tkanką podskórną [4,01 (95% CI: 1,38; 14,15)]. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych PL/MET/GLI.

Dla powyższych punktów końcowych obliczono dodatkowo parametr NNH.

Tabela 116.

Parametr NNH – działania niepożądane związane z układem nerwowym oraz zaburzeń skórnych związanych z tkanką podskórną; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Punkt końcowy	Parametr	WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI
Zaburzenia związane z układem nerwowym	NNH* (95% CI)	13 (7; 153)
Zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną	NNH* (95% CI)	12 (7; 36)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Parametr NNH dla punktu końcowego zaburzenia związane z układem nerwowym ma wartość 13 (95% CI: 7; 153), dlatego też lecząc 8 pacjentów WIL/MET/GLI zamiast PL/MET/GLI przez 24 tygodnie można spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku zaburzeń związanych z układem nerwowym.

Biorąc, pod uwagę szeroką, górną granicę przedziału ufności dla parametru NNH należy wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Parametr NNH dla punktu końcowego zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną ma wartość 12 (95% CI: 7; 36), dlatego też lecząc 12 pacjentów WIL/MET/GLI zamiast PL/MET/GLI przez 24 tygodnie można spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku zaburzeń skórnych oraz związanych z tkanką podskórną.

W przypadku pozostałych ocenianych przez autorów badania NCT 01233622 działań niepożądanych zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Układów i Narządów (SOC) obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

6.5.5. Najczęściej występujące działania niepożądane

Autorzy badania NCT 01233622 oceniali działania niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej. Szczegółowe dane dotyczące działań niepożądanych przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 117.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych u $\geq 2\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Działania niepożądane	WIL/MET/GLI [N = 157]	PL/MET/GLI [N = 160]	OR [^] (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Zawroty głowy	11 (7,0)	3 (1,9)	3,94 (1,01; 22,36)
Nadmierne pocenie	10 (6,4)	1 (0,6)	10,82 (1,50; 472,29)
Infekcje dróg moczowych	10 (6,4)	13 (8,1)	0,77 (0,30; 1,97)
Ból głowy	8 (5,1)	6 (3,8)	1,38 (0,41; 4,94)
Infekcje górnych dróg oddechowych	8 (5,1)	3 (1,9)	2,81 (0,66; 16,70)
Astenia	7 (4,5)	3 (1,9)	2,44 (0,54; 14,86)
Drżenie	7 (4,5)	2 (1,3)	3,69 (0,68; 36,79)
Ból	6 (3,8)	4 (2,5)	1,55 (0,36; 7,61)
Anemia	5 (3,2)	0 (0)	11,58 (0,95; ∞)**
Zmęczenie	4 (2,5)	0 (0)	9,41 (0,68; ∞)**
Nieżyt żołądka	4 (2,5)	2 (1,3)	2,07 (0,29; 23,09)
Zapalenie gardła	2 (1,3)	4 (2,5)	0,50 (0,05; 3,58)
Ból pleców	1 (0,6)	5 (3,1)	0,2 (0,004; 1,81)**
Ból kończyn	1 (0,6)	6 (3,8)	0,16 (0,004; 1,39)**

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

** Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych

Wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej leczonej PL/MET/GLI częstość występowania działania niepożądanego takiego jak nadmierne pocenie się: OR = 10,82 (95% CI: 1,50; 472;29), co oznacza iż, szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie WIL/MET/GLI jest 10,82 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowo parametr NNH.

Tabela 118.
Parametr NNH – nadmierne pocenie; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (NCT 01233622)

Parametr	WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI
NNH* (95% CI)	18 (10; 48)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Parametr NNH ma wartość 18 (95% CI: 10; 48), dlatego też lecząc 18 pacjentów WIL/MET/GLI zamiast PL/MET/GLI przez 24 tygodnie można spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku nadmiernego pocenia się.

Biorąc, pod uwagę szeroką, górną granicę przedziału ufności dla parametru NNH należy wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną odnotowano niższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania infekcji dróg moczowych, zapalenia gardła, bólu pleców oraz bólu kończyn dolnych. Obliczone ilorazy szans są niezamienne statystycznie.

Leczenie PL/MET/GLI związane było z niższymi niż w grupie eksperymentalnej stosującej WIL/MET/GLI odsetkami pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, astenia, drżenie, ból, anemia, zmęczenie oraz nieżyt żołądka. Obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

7. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WILDAGLIPTYNY Z INSULINOTERAPIĄ U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2 PRZYJMUJĄCYCH METFORMINĘ I POCHODNĄ SULFONYLOMOCZNIKA

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednich porównujących wildagliptynę z insulinoterapią. Porównanie wykonano, zatem metodą pośrednią przez wspólny komparator (schemat: metformina + pochodna sulfonylomocznika + placebo), wykorzystując metodę *Buchera*. Porównanie pośrednie ocenianych interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby uwzględnione porównania bezpośrednie były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

W tym celu wykonano najpierw analizę bezpośrednią insulinoterapii z placebo (wszystkie substancje w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem). Oceniano wyłącznie punkty końcowe odnalezione w badaniu *NCT 01233622* włączonym do analizy głównej niniejszego raportu.

7.1. Bezpośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej insulinoterapii z placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepirydem

7.1.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (*podtyp II A*), spełniające kryteria włączenia (*Russell-Jones 2009*). Opracowanie to bezpośrednio porównuje skuteczność i bezpieczeństwo liraglutytu vs placebo vs insulina glargine (wszystkie substancje w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem). Należy podkreślić, iż możliwe było wyekstrahowanie danych dla ramienia placebo i insuliny. W badaniu tym testowano wyższą skuteczność (*superiority*) insuliny glargine w porównaniu z placebo.

Charakterystykę badania *Russell-Jones 2009* przedstawiono poniżej.

Tabela 119.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (Russell-Jones 2009)

Badanie		Russell-Jones 2009 (II A)
Ocena w skali Jadad		3 punkty*
Liczba ośrodków		107 ośrodków (rozmieszczonych w 17 krajach)
Metodyka	Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A). Informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>) nie zostały przedstawione.
	Opis randomizacji	Pacjenci zostali poddani randomizacji do jednej z trzech grup terapeutycznych w stosunku 2:1:2: liraglutyd (<i>blinded</i>) - nie będący przedmiotem niniejszej analizy, placebo (<i>blinded</i>) oraz insulina glargine (<i>open-labelled</i>), wszystkie w połączeniu z metforminą i glimepirydem (<i>open-labelled</i>). Przydziału do grup dokonano z wykorzystaniem telefonicznego lub internetowego systemu randomizacji. Przed randomizacją pacjentów poddano stratyfikacji względem wcześniejszego leczenia (monoterapia lub terapia skojarzona przeciwcukrzycowym lekiem doustnym).
	Zaślepienie	Brak zaślepienia w grupie insuliny glarginy. W grupie stosującej glimepiryd, metforminę i placebo tylko podawanie placebo było zaślepienie, tj. pacjenci nie wiedzieli czy przyjmują placebo czy liraglutyd.
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiające wykazanie wyższości insuliny glarginy w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do leczenia metforminą oraz glimepirydem w zakresie redukcji HbA _{1c} po 26 tygodniach. Badanie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną powyżej 85% wykryć różnice w zmianie poziomu HbA _{1c} oraz masy ciała po 26 tyg. W przypadku pozostałych porównań niebędących przedmiotem niniejszej analizy testowano hipotezę <i>non-inferiority</i> .
Oceniane w badaniu punkty końcowe [^]		<ul style="list-style-type: none"> • Poprawa kontroli glikemicznej mierzona poziomem HbA_{1c}; • Redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) < 7%) po 26 tyg. • Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG; • Poprawa kontroli glikemii mierzonej PPG (stężenie glukozy po posiłku); • Zmiana masy ciała; • Hipoglikemia; • Badania laboratoryjne i parametry życiowe; • Zmiany aktywności komórek beta; • Ocena parametrów związanych z ciśnieniem krwi oraz tętno (skurczowe oraz rozkurczowe ciśnienie krwi, częstotliwość tętna) • Zgony; • Rezygnacje z badania ogółem; • Rezygnacje z badania z powodu działań niepożądanych; • Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia; • Działania niepożądane ogółem; • Poważne działania niepożądane; • Działania niepożądane związane z układem trawiennym.
Populacja ITT		Analiza ITT niezachowana (za wyjątkiem oceny rezygnacji z badania). Analiza statystyczna parametrów skuteczności klinicznej obejmowała wyniki wszystkich zrandomizowanych do poszczególnych grup pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. W przypadku brakujących danych stosowano metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (<i>last observation carried forward</i>). W ocenie bezpieczeństwa, podobnie jak w analizie skuteczności, zostali uwzględnieni wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (za wyjątkiem oceny rezygnacji z badania, dla której wyniki zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, czyli dla populacji ITT).

Badanie	<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>
Informacje o utracie pacjentów z badania	GLARG/MET/GLI: z badania zrezygnowało ogółem 15 (6%) pacjentów (2 – decyzja pacjenta; 5 - działania niepożądane; 1 - brak skuteczności leczenia; 5 - naruszenie protokołu; 2 - inne) PL/MET/GLI: z badania zrezygnowało ogółem 19 (17%) pacjentów (1 – decyzja pacjenta; 1 - działania niepożądane; 13 - brak skuteczności leczenia; 1 - naruszenie protokołu; 3 – inne)
Źródła finansowania	<i>Novo Nordisk A/S</i>
Publikacje do badania	<i>Russell-Jones 2009</i>
Identyfikator badania	<i>NCT 00331851, NN2211-1697</i>

* Badanie otrzymało 3 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje średnia wiarygodność
^ Autorzy wymienili wszystkie oceniane w badaniu punkty końcowe, jednak autorzy raportu analizie statystycznej poddadzą wyłącznie zbieżne punkty końcowe odnalezione w badaniu *NCT 01233622*

Badanie *Russell-Jones 2009* otrzymało 3 punkty w skali Jadad, ze względu na brak zaślepienia w grupie insuliny glargine. W grupie stosującej glimepiryd, metforminę i placebo tylko podawanie placebo było zaślepienie, tj. pacjenci nie wiedzieli czy przyjmują placebo czy liraglutyd. W publikacji *Russell-Jones 2009* nie podano informacji dotyczącej utajenia procesu randomizacji.

W badaniu *Russell-Jones 2009* analiza statystyczna parametrów skuteczności klinicznej obejmowała wyniki wszystkich zrandomizowanych do poszczególnych grup pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. W przypadku brakujących danych stosowano metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (*last observation carried forward*). W ocenie bezpieczeństwa, podobnie jak w analizie skuteczności, zostali uwzględnieni wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.

Okres leczenia w próbie klinicznej *Russell-Jones 2009* wynosił 26 tygodnie.

7.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Russell-Jones 2009* przedstawiono poniżej.

Tabela 120.
Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Russell-Jones 2009*

<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Osoby w wieku 18 - 80 lat; • Cukrzyca typu 2; • Leczenie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (94%-95% w terapii skojarzonej) w ciągu co najmniej 3 miesięcy przed skryningiem; • Poziom HbA_{1c} od 7% do 10% (7,5%-10% w przypadku monoterapii OHA); • BMI ≤ 45 kg/m²; • Pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie insuliny w ciągu ostatnich 3 miesięcy (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia w chorobach współistniejących);

<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Upośledzenie czynności nerek lub wątroby; • Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa; • Retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki; • Nadciśnienie ($\geq 180/100$ mmHg); • Choroba nowotworowa; • Cięża; • Nawracające epizody hipoglikemii; • Seropozytywny wynik dla antygeny wirusowego zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; • Stosowanie jakichkolwiek leków (za wyjątkiem OHA), które mogą wpłynąć na poziom glukozy we krwi.

OHA - doustne leki przeciwcukrzycowe/hipoglikemizujące (*oral hypoglycemic agents*)

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Russell-Jones 2009* przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 121.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Russell-Jones 2009*)

Parametr	<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	
	GLARG/MET/GLI	PL/MET/GLI
Liczba pacjentów, N	234	115
Średni wiek, lata (SD)	57,5 (10,5)	57,5 (9,6)
Kobiety, n (%)	94 [#] (40)	59 [#] (51)
Mężczyźni, n (%)	140 [#] (60)	56 [#] (49)
Średnia masa ciała, kg (SD)	85,0 (17,9)	85,7 (16,7)
BMI, kg/m² (SD)	30,3 (5,3)	31,3 (5,0)
Średni czas trwania cukrzycy, lata (SD)	9,7 (6,4)	9,4 (6,2)
Stosowanie leków przeciwcukrzycowych w okresie skryningu, %	Terapia skojarzona	95
	Monoterapia	5
	Brak terapii	0
Średnie HbA_{1c}, % (SD)	8,2 (0,9)	8,3 (0,9)
Średni poziom FPG, mmol/l (SD)	9,1 (2,0)	9,4 (2,0)

[#] Obliczono na podstawie dostępnych danych

Populacje pacjentów włączonych do badania *Russell-Jones 2009* były zbliżone pod względem cech demograficznych tj. płeć, wiek, masa ciała, BMI. Średni czas trwania cukrzycy omawianej grupy pacjentów wyniósł 10,6 roku dla grupy przyjmującej insulinę vs 9,4 roku dla grupy placebo. Średnia wartość HbA_{1c} była porównywalna w poszczególnych grupach (8,2%-8,3%). W omawianej próbie klinicznej w okresie skryningu większość pacjentów stosowała terapie skojarzone (ponad

95% osób). Porównywane grupy terapeutyczne są zbieżne pod względem pozostałych ocenianych cech demograficznych, jak również klinicznych.

7.1.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu *Russell-Jones 2009*.

Tabela 122.
Charakterystyka interwencji (*Russell-Jones 2009*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	GLARG: insulina glargine (dawka dostosowywana w oparciu o poziom FPG; średnia dawka wynosiła 24 IU/d)*; GLI: glimepiryd w dawce 4 mg/d; MET: metformina w dawce 2000 mg/d	GLI i MET – doustnie PL i GLARG – iniekcje podskórne	26 tyg.
	PL/MET/GLI	PL: placebo; GLI: glimepiryd w dawce 4 mg/d; MET: metformina w dawce 2000 mg/d		

* Dawkowanie insuliny glargine było przeprowadzane zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dostosowywania dawki

W badaniu *Russell-Jones 2009* pacjenci z poziomem HbA_{1c} od 7,5% do 10% przyjmujący doustny lek przeciwcukrzycowy w monoterapii lub z poziomem HbA_{1c} od 7% do 10% przyjmujący doustne leki przeciwcukrzycowe w terapii skojarzonej, rozpoczęli 6 tygodniową fazę *run-in*, w której przyjmowali glimepiryd w skojarzeniu z metforminą. Przez pierwsze 3 tygodnie dawki leków były sukcesywnie zwiększane do 2000 mg/dzień dla metforminy i do 4 mg/dzień dla glimepirydu. Przez kolejne 3 tygodnie dawki leków były utrzymywane na tym samym poziomie. Pacjenci, którzy przed rozpoczęciem badania przyjmowali pochodną sulfonilomocznika i metforminę w dawce 2000 mg mogli przejść bezpośrednio do 3 tyg. okresu utrzymywania dawki leków (z pominięciem okresu zwiększania dawki).

Po 6 tyg. fazie *run-in* uczestnicy badania osiągający poziom FPG od 7,5 do 12,8 mmol/l i spełniający kryteria włączenia, poddani zostali randomizacji w celu przydziału do jednej z trzech grup terapeutycznych w stosunku 2:1:2: liraglutyd (*blinded*), placebo (*blinded*) oraz insulina glargine (*open-labelled*), wszystkie w połączeniu z metforminą i glimepirydem (*open-labelled*). Przydziału do grup dokonano z wykorzystaniem telefonicznego lub internetowego systemu randomizacji. Przed randomizacją pacjentów poddano stratyfikacji względem wcześniejszego leczenia (monoterapia lub terapia skojarzona przeciwcukrzycowym lekiem doustnym).

Okres leczenia trwał 26 tygodni. Insulina glargine podawana była raz dziennie w drodze iniekcji podskórnej (w brzuch, udo lub ramię). Początkowa dawka glarginy odpowiadała liczbowo najwyższej wartości glikemii na czczo podawanej w mmol/l w ciągu ostatnich 7 dni (np. jeśli FPG wynosiło 10 mmol/l to dawka insuliny wynosiła 10 IU). Podczas pierwszych 8 tygodni badania dawka insuliny była zwiększana 2 razy w tygodniu samodzielnie przez uczestnika badania w oparciu

o wynik pomiaru FPG w celu dążenia do uzyskania wartości $FPG \leq 5,5$ mmol/l. Po 8 tygodniach częstotliwość zwiększania dawki pozostawała w gestii badacza, który zobligowany był do skorygowania dawki co najmniej w 12. i 18. tygodniu badania. Placebo podawane było w drodze iniekcji podskórnej (w brzuch, udo lub ramię) w objętości adekwatnej do objętości przyjmowanego liraglutylu (niestanowiącego przedmiotu niniejszej analizy). Wstrzyknięcie insuliny lub placebo mogło odbywać się o wybranej porze dnia, ale pozostawała ona niezmienna przez cały okres badania. Dawka glimepirydu mogła być obniżona do 2 mg/dzień, jeśli zaszła konieczność uniknięcia reakcji niepożądanych lub hipoglikemii.

7.1.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Russell-Jones 2009* oceniano skuteczność insuliny glargine (średnia dawka 24 IU/d) w porównaniu z placebo u pacjentów przyjmujących glimepiryd z metforminą. Do grupy insuliny przypisano losowo 234 chorych, natomiast do grupy placebo 115 chorych. Ocena skuteczności została wykonana dla populacji (*all patients as treated*), którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku. A zatem analiza ITT nie została zachowana.

Głównym ocenianym punktem końcowym był poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w 26. tyg. leczenia. W omawianym eksperymencie analizowano również pacjentów pod kątem osiągnięcia rekomendowanego przez *American Diabetes Association* poziomu $< 7\%$ dla parametru HbA_{1c} . Dodatkowo autorzy badania analizowali zmianę masy ciała po zakończeniu badania. Nie wykonano analizy statystycznej dla parametru FPG (poziom glukozy na czczo), ze względu na brak wystarczających danych (wartość SD, względnie CI).

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych w badaniu *Russell-Jones 2009* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 123.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*Russell-Jones 2009*)

Punkt końcowy	Definicja	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
Poprawa kontroli glikemii mierzonej HbA_{1c}	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 26 tyg. leczenia 	GLARG/MET/GLI vs PL/GLI/MET	MD (95% CI)
Redukcja poziomu HbA_{1c}	<ul style="list-style-type: none"> Liczba i odsetek pacjentów, którzy po zakończeniu leczenia osiągnęli poziom HbA_{1c} poniżej 7%. Liczba i odsetek pacjentów, którzy po zakończeniu leczenia osiągnęli poziom HbA_{1c} poniżej 6,5%. 		OR (95% CI)
Hipoglikemia	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania obserwacji klinicznej doszło do wystąpienia epizodów hipoglikemii ($FPG < 3,1$ mmol/l) 		OR (95% CI)
Masa ciała	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 26 tyg. leczenia. 		MD (95% CI)

7.1.4.1. Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA_{1c}

Głównym ocenianym punktem końcowym w próbie klinicznej *Russell-Jones 2009* był poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w 26 tyg. leczenia. Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 124.
Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 26 tyg. leczenia; GLARG/MET/GLI vs PL/ MET/GLI (*Russell-Jones 2009*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana HbA _{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)*
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	232	-1,09 (1,37)*	-0,85 (-1,14; -0,56)
	PL/MET/GLI		114	-0,24 (1,17)*	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Russell-Jones 2009* w trakcie 26 tyg. terapii zaobserwowano obniżenie poziomu HbA_{1c} w obydwu grupach: w grupie GLARG/MET/GLI średnio o 1,09%, a w grupie PL/MET/GLI o 0,24%. Różnica średnich zmian w poziomie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w 26 tyg. leczenia w grupie pacjentów przyjmujących insulinę glarginę w odniesieniu do grupy placebo wynosi -0,85 (95% CI: -1,14; -0,56). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść terapii insuliną.

7.1.4.2. Redukcja poziomu HbA_{1c} po 26 tyg. leczenia

7.1.4.2.1 Redukcja poziomu HbA_{1c} < 7%

W badaniu *Russell-Jones 2009* oszacowano liczbę pacjentów, którzy po zakończeniu leczenia osiągnęli poziom HbA_{1c} poniżej 7%. Redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) stanowi korzystną odpowiedź na leczenie. W tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 125.
Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA_{1c} < 7% po 26 tyg. leczenia; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (*Russell-Jones 2009*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	232	106* (45,8)	4,49 (2,49; 8,38)
	PL/MET/GLI		114	18* (15,5)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Redukcja HbA_{1c} do poziomu poniżej 7% w badaniu *Russell-Jones 2009* została zaobserwowana u 45,8% pacjentów leczonych glarginę oraz u 15,5% pacjentów przyjmujących placebo.

W badaniu *Russell-Jones 2009* obliczony na podstawie wyników iloraz szans wystąpienia poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) < 7% w grupie pacjentów otrzymujących glarginę względem pacjentów przyjmujących placebo wynosi 4,49 (95% CI: 2,49; 8,38). Wynik jest istotny

statystycznie i oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie poddanej terapii glargine jest 4,49 razy większa od tej szansy w grupie przyjmującej placebo.

7.1.4.2 Redukcja poziomu HbA_{1c} ≤ 6,5%

W badaniu *Russell-Jones 2009* oszacowano również liczbę pacjentów, którzy po zakończeniu leczenia osiągnęli poziom HbA_{1c} ≤ 6,5%. Redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) stanowi korzystną odpowiedź na leczenie. W tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 126.

Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA_{1c} ≤ 6,5% po 26 tyg. leczenia; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (*Russell-Jones 2009*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	232	55* (23,6)	2,64 (1,32; 5,67)
	PL/MET/GLI		114	12* (10,9)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Po 26 tygodniach leczenia, redukcję HbA_{1c} do poziomu ≤ 6,5 odnotowano u 23,6% pacjentów leczonych glargine oraz u 10,9% pacjentów przyjmujących placebo.

Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 2,64 (95% CI: 1,32; 5,67). Wynik jest istotny statystycznie i oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie poddanej terapii glargine jest 2,64 razy większa od tej szansy w grupie przyjmującej placebo.

7.1.4.3. Hipoglikemia

Liczby, odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia hipoglikemii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 127.

Liczby, odsetki pacjentów oraz obliczony iloraz szans wystąpienia hipoglikemii; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (*Russell-Jones 2009*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	24 tyg.	232	67 (28,9)	2,03 (1,12; 3,80)
	PL/MET/GLI		114	19 (16,7)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Russell-Jones 2009* odsetek pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia jest wyższy w grupie stosującej glarginę w skojarzeniu z glimepirydem i metforminą (28,9%) niż odsetek w grupie leczonej PL/MET/GLI (16,7%).

Iloraz szans wystąpienia hipoglikemii w grupie pacjentów otrzymujących glarginę względem pacjentów przyjmujących placebo (*Russell-Jones 2009*) wynosi 2,03 (95% CI: 1,12; 3,80). Wynik

jest istotny statystycznie i oznacza, że szansa wystąpienia hipoglikemii w grupie leczonej GLARG/MET/GLI jest 2,03 razy większa w porównaniu do grupy PL/MET/GLI.

Należy podkreślić, iż w omawianym badaniu u pacjentów przyjmujących insulinę glarginę oraz placebo nie wystąpiły epizody ciężkiej hipoglikemii (*major hypoglycaemic events*).

7.1.4.4. Masa ciała

Ocenie poddano zmianę masy ciała po 26 tygodniach terapii z użyciem glarginy lub placebo. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 128.
Średnia zmiana masy ciała; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (*Russell-Jones 2009*)

Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Średnia zmiana masy ciała w kg (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)*
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	232	26 tyg.	1,6 (5,03)*	2,02 (0,95; 3,09)
	PL/MET/GLI	114		-0,42 (4,16)*	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Stosowanie glarginy przez okres 26 tygodni spowodowało średni wzrost masy ciała o 1,6 kg, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo odnotowano spadek średnio o 0,42 kg. Różnica średnich zmian masy ciała w grupie pacjentów przyjmujących glarginę względem grupy przyjmującej placebo wynosi 2,02 (95% CI: 0,95; 3,09). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść placebo.

7.1.5. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa wykonana przez autorów *Russell-Jones 2009* uwzględniała następujące punkty końcowe: zgony, rezygnacja pacjentów z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia) oraz występowanie działań niepożądanych: ogółem, poważnych działań niepożądanych, związanych z układem trawiennym.

W badaniu *Russell-Jones 2009* analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o populację obejmującą pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku, za wyjątkiem oceny punktu końcowego jakim jest rezygnacja pacjentów z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia), którego ocena została przeprowadzona w oparciu o populację ITT. Do analizy punktu końcowego: rezygnacja pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia użyto danych określonych w próbie klinicznej *Russell-Jones 2009* jako „*ineffective therapy*”.

7.1.5.1. Zgony

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 129
Częstość wystąpienia zgonów; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (*Russell-Jones 2009*)

Punkt końcowy	Wyniki
Zgony	W badaniu <i>Russell-Jones 2009</i> nie odnotowano zgonów podczas trwania leczenia.

7.1.5.2. Rezygnacje z badania

W próbie klinicznej *Russell-Jones 2009* analizowano częstość wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem, jak również częstość rezygnacji z powodu działań niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 130.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (*Russell-Jones 2009*)

Badanie	Rezygnacje z badania	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	Ogółem	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	234	15 (6,4)	0,35 (0,16; 0,76)
		PL/MET/GLI		115	19 (16,5)	
	Z powodu działań niepożądanych	GLARG/MET/GLI		234	5 (2,1)	2,49 (0,27; 118,74)
		PL/MET/GLI		115	1 (0,9)	
	Z powodu braku skuteczności leczenia	GLARG/MET/GLI		234	1 (0,4)	0,03 (0,001; 0,23)
		PL/MET/GLI		115	13 (11,3)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż w badaniu *Russell-Jones 2009* więcej pacjentów zrezygnowało z leczenia w grupie leczonej placebo (16,5%) w porównaniu z grupą insuliny glargine (6,4%). Istotnym jest fakt, iż w grupie pacjentów przyjmujących insulinę odsetek chorych, których utracono z powodu braku skuteczności leczenia wynosił zaledwie 0,4%, a w grupie przyjmującej placebo aż 11,3%.

Obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem w grupie pacjentów otrzymujących insulinę względem grupy pacjentów przyjmujących placebo wynosi 0,35 (95% CI: 0,16; 0,76). Wynik jest nieistotny statystycznie.

Iloraz szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymującej insulinę względem grupy pacjentów przyjmujących placebo wynosi 2,49 (95% CI: 0,27; 118,74). Wynik również jest nieistotny statystycznie. Natomiast iloraz szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia w grupie pacjentów otrzymujących insulinę glargine względem grupy otrzymującej placebo wynosi 0,03 (95% CI: 0,001; 0,23) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

7.1.5.3. Poważne działania niepożądane

W badaniu *Russell-Jones 2009* analizie poddano odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 131.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (*Russell-Jones 2009*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	232	16* (7)	0,98 (0,38; 2,74)
	PL/MET/GLI		114	8* (7)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Russell-Jones 2009* odsetek poważnych działań niepożądanych był zbliżony w obu grupach terapeutycznych i wynosił 7,0% w grupie pacjentów przyjmujących placebo i 6,8% wśród pacjentów przyjmujących glarginę.

Iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych w grupie glarginy względem grupy placebo (*Russell-Jones 2009*) wynosi 0,98 (95% CI: 0,38; 2,74). Wynik jest nieistotny statystycznie.

7.1.5.4. Działania niepożądane ogółem

W badaniu *Russell-Jones 2009* analizie poddano odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 132.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (*Russell-Jones 2009*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	232	127 (54,7)	0,94 (0,59; 1,52)
	PL/MET/GLI		114	64 (56,1)	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Russell-Jones 2009* w obu grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania u pacjentów co najmniej 1 działania niepożądanego, która w grupie GLARG/MET/GLI wynosi 54,7%, a w grupie PL/MET/GLI 56,1%.

Iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie pacjentów otrzymujących glarginę względem pacjentów przyjmującej placebo wynosi 0,94 (95% CI: 0,59; 1,52). Wynik nie jest znamieny statystycznie.

7.1.5.5. Działania niepożądane zgodnie z SOC

Autorzy badania *Russell-Jones 2009* analizowali częstość występowania działań niepożądanych zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Układów i Narządów (*System Organ Class*). Poniżej przedstawiono jedynie punkty końcowe zbieżne z badaniem *NCT 01233622* (celem przeprowadzenia analiz pośredniej).

Szczegółowe dane dotyczące działań niepożądanych przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 133.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych zgodnie z SOC;
GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (*Russell-Jones 2009*)

<i>System Organ Class (SOC)</i>	GLARG/MET/GLI [N = 232]	PL/MET/GLI [N = 114]	OR [^] (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Zaburzenia ze strony ucha i błędnika	2 (0,9)	2 (1,8)	0,49 (0,03; 6,81)
Zaburzenia ze strony narządu wzroku	10 (4,3)	4 (3,5)	1,24 (0,35; 5,53)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	18 (7,8)	18 (15,8)	0,45 (0,21; 0,96)
Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania	10 (4,3)	4 (3,5)	1,24 (0,35; 5,53)
Zaburzenia wątrobowe	-	1 (0,9)	-
Infekcje i zakażenia	63 (27,2)	36 (31,6)	0,81 (0,48; 1,36)
Urazy, zatrucia i nieprawidłowości proceduralne	8 (3,4)	6 (5,3)	0,64 (0,19; 2,31)
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych	6 (2,6)	2 (1,8)	1,49 (0,26; 15,28)
Zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem	5 (2,2)	7 (6,1)	0,34 (0,08; 1,27)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	34 (14,7)	15 (13,2)	1,13 (0,57; 2,35)
Zaburzenia związane z układem nerwowym	24 (10,3)	11 (9,6)	1,08 (0,49; 2,54)
Zaburzenia psychiczne	-	7 (6,1)	-
Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego	7 (3,0)	1 (0,9)	3,52 (0,44; 159,82)
Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej	10 (4,3)	6 (5,3)	0,81 (0,26; 2,79)
Zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną	5 (2,2)	-	-

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych schematem z GLARG/MET/GLI odnotowano istotnie niższą niż w grupie kontrolnej leczonej PL/MET/GLI częstość występowania działań niepożądanych w obrębie zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Obliczony iloraz szans wystąpienia niniejszego punktu końcowego wynosi 0,45 (95% CI: 0,21; 0,96), co oznacza iż, szans wystąpienia działań niepożądanych ze strony zaburzeń żołądkowo-jelitowych stanowi 45% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z GLARG/MET/GLI.

Dla pozostałych punktów końcowych obliczone ilorazy szans nie wykazały znamienności statystycznej.

7.1.5.6. Pozostałe działania niepożądane

Autorzy badania *Russell-Jones 2009* oceniali częstość wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych po 26 tyg. leczenia. Należy podkreślić, iż autorzy niniejszego raportu ograniczyli się jedynie do oceny działań niepożądanych zbieżnych z badaniem *NCT 01233622* (celem przeprowadzenia analiz pośredniej).

Szczegółowe dane dotyczące działań niepożądanych przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 134.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych;
GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (*Russell-Jones 2009*)

Działania niepożądane	GLARG/MET/GLI [N = 232]	PL/MET/GLI [N = 114]	OR [^] (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Zawroty głowy	1 (0,4)	2 (1,8)	0,24 (0,004; 4,72)
Infekcje dróg moczowych	3 (1,3)	2 (1,8)	0,73 (0,08; 8,91)
Ból głowy	13 (5,6)	9 (7,9)	0,69 (0,26; 1,90)
Nieżyt żołądka	1 (0,4)	-	-
Zapalenie gardła	2 (0,9)	5 (4,4)	0,19 (0,02; 1,19)
Ból pleców	8 (3,4)	3 (2,6)	1,32 (0,31; 7,88)

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość wystąpienia po 26 tyg. takich działań niepożądanych jak: zawroty głowy, infekcje dróg moczowych, bóle głowy, nieżyt żołądka, zapalenie gardła oraz ból pleców była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych.

Obliczone ilorazy szans dla ww. działań niepożądanych nie wykazywały znamienności statystycznej.

7.2. Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej wildagliptyny z insulinoterapią u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd

Analizę efektywności omawianych interwencji przeprowadzono dwustopniowo: w pierwszej kolejności dokonano bezpośredniego porównania wildagliptyny z placebo (schematy podawane łącznie z metforminą i glimepirydem), na podstawie 1 badania z randomizacją (*NCT 01233622*) oraz insuliny glargine z placebo (schematy podawane łącznie z metforminą i glimepirydem), również na podstawie 1 badania z randomizacją (*Russell-Jones 2009*). Bazując na uzyskanych wynikach, przeprowadzono następnie pośrednią analizę porównawczą metodą Buchera.

Porównanie pośrednie ocenianych interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby uwzględnione porównania bezpośrednie były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

7.2.1. Heterogeniczność metodologiczna

Zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy pośredniej – *NCT 01233622* i *Russell-Jones 2009*. Badanie *NCT 01233622* porównuje skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem (pochodną sulfonylomocznika) względem placebo u pacjentów, którzy nie uzyskali właściwej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy i glimepirydu. Natomiast próba kliniczna *Russell-Jones 2009* porównuje skuteczność i bezpieczeństwo liraglutynu (nie będący przedmiotem niniejszej analizy) vs placebo vs insulina glargine (wszystkie substancje w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem). Należy podkreślić, iż możliwe było wyekstrahowanie danych dla ramienia placebo i insuliny. W badaniu tym testowano także wyższą skuteczność (*superiority*) insuliny glargine w porównaniu z placebo.

Wiarygodność badań włączonych do analizy porównawczej oceniano na podstawie skali Jadad. Obie publikacje uzyskały zbliżoną liczbę punktów (3 - 4 pkt). Eksperyment kliniczny *NCT 01233622* uzyskał 4 punktów w skali Jadad na 5 możliwych, co świadczy o wysokiej wiarygodności powyższej próby klinicznej (nie przedstawiono jedynie informacji dotyczącej zastosowanej metody randomizacji). Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Autorzy publikacji nie umieścili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Natomiast badanie *Russell-Jones 2009* otrzymało 3 punkty w skali Jadad, ze względu na brak zaślepienia w grupie insuliny. W grupie stosującej glimepiryd, metforminę i placebo tylko podawanie placebo było zaślepienie, tj. pacjenci nie wiedzieli czy przyjmują placebo czy liraglutyd. W publikacji *Russell-Jones 2009* nie podano informacji dotyczącej utajenia procesu randomizacji.

W badaniu *NCT 01233622* w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT (tzn. wyniki nie zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi

randomizacji). Ocenę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS (*full analysis set*) tzn. pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali \geq jedną dawkę leku i u których przeprowadzono ≥ 1 ocenę punktu końcowego po randomizacji oraz dla populacji PP (*per protocol*) – nie przedstawiono opisu tej populacji. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji *safety set*. Natomiast w badaniu *Russell-Jones 2009* analiza statystyczna parametrów skuteczności klinicznej obejmowała wyniki wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji zrandomizowanych do poszczególnych grup pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. W przypadku brakujących danych stosowano metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (*last observation carried forward*). W ocenie bezpieczeństwa, podobnie jak w analizie skuteczności, zostali uwzględnieni wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. A zatem analiza ITT niezachowana dla większości punktów końcowych, wyjątek stanowi ocena rezygnacji z badania.

Okres leczenia w próbie klinicznej *NCT 01233622* wynosił 24 tygodnie, natomiast w badaniu *Russell-Jones 2009* - 26 tygodnie.

Badanie *NCT 01233622* zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości WIL 50 mg stosowanej dwa razy dziennie w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do leczenia metforminą oraz glimepirydem w zakresie redukcji HbA_{1c} po 24 tygodniach.

Również badanie *Russell-Jones 2009* zaprojektowane zostało w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości insuliny glarginy w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do leczenia metforminą oraz glimepirydem w zakresie redukcji HbA_{1c} po 26 tygodniach.

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych heterogeniczności metodologicznych uniemożliwiających przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną. Oba badania są do siebie podobne w zakresie metodologicznym, a tym samym zdecydowano o przeprowadzeniu analiz pośredniej metodą Buchera.

7.2.2. Heterogeniczność kliniczna

Poniżej przedstawiona została zsumowana charakterystyka wyjściowa wszystkich pacjentów włączonych do badań porównujących wildagliptynę z placebo oraz insulinę glarginę z placebo (wszystkie schematy podawane łącznie z metforminą i glimepirydem).

Poniższa tabela przedstawia łączną charakterystykę wyjściową populacji ocenianych w przeprowadzonych porównaniach bezpośrednich.

Tabela 135.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów do włączonych badań (NCT 01233622, Russell-Jones 2009)

Parametr	NCT 01233622 (II A)		Russell-Jones 2009 (II A)	
	WIL/MET/GLI	PL/MET/GLI	GLARG/MET/GLI	PL/MET/GLI
Liczba pacjentów, N	158	160	234	115
Wiek w latach, średnia (SD)	55,3 (10,15)	55,0 (11,08)	57,5 (10,5)	57,5 (9,6)
Mężczyźni, n (%)	80 (50,6)	72 (45,0)	140 [^] (60)	56 [^] (49)
Kobiety, n (%)	78 (49,4)	88 (55,0)	94 [^] (40)	59 [^] (51)
Masa ciała w kg, średnia (SD)	73,1*	72,4*	85,0 (17,9)	85,7 (16,7)
BMI (kg/m²), średnia (SD)	27,9 (4,55)	28,0 (4,53)	30,3 (5,3)	31,3 (5,0)
Średni czas trwania cukrzycy, lata (SD)	7,1 (6,2)	7,5 (6,1)	9,7 (6,4)	9,4 (6,2)
Średni poziom FPG, mmol/l (SD)	9,3 (2,4)	9,5 (2,1)	9,1 (2,0)	9,4 (2,0)
Średnie HbA_{1c}, % (SD)	8,7 (0,9)	8,8 (0,9)	8,2 (0,9)	8,3 (0,9)
Stosowanie leków przeciwcukrzycowych w okresie skryningu, %	Terapia skojarzona	97,5 [^]	100 [^]	95
	Monoterapia	2,5 [^]	0	5
	Brak terapii	0	0	0

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

* Dane z posteru *Lukashevich 2012*

Populacje pacjentów w obu porównywanych badaniach były do siebie zbliżone pod względem liczebności (*NCT 01233622*: 318 pts vs *Russell-Jones 2009*: 349 pts). Populacje pacjentów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu były również zbliżone pod względem cech demograficznych tj. płeć, wiek, masa ciała, BMI. Odsetek mężczyzn we wszystkich włączonych badaniach wahał się w granicy od 45% do prawie 60%. W eksperymentach uczestniczyli pacjenci w wieku powyżej 55 roku życia z cukrzycą typu 2 trwającą średnio od 7,1 (*NCT 01233622*) do 9,7 (*Russell-Jones 2009*) lat. Należy podkreślić, iż w badaniu *Russell-Jones 2009* średni czas trwania cukrzycy był dłuższy niż w badaniu *NCT 01233622* (ponad 9 lat vs ponad 7 lat). U pacjentów tych określono na wyjściu średnie wartości stężenia HbA_{1c}, FPG czy wskaźnika BMI, które wahały się w granicach odpowiednio: 8,2% – 8,8%, 9,1-9,5 mmol/l oraz 27,9 – 31,3 kg/m². Analizując powyższe dane, można stwierdzić, iż populacje pacjentów włączonych do porównywanych schematów terapeutycznych były zbliżone pod względem przedstawionych charakterystyk wyjściowych.

7.2.3. Skuteczność kliniczna

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki analizy pośredniej, w której porównano skuteczność wildagliptyny podawanej doustnie w dawce 50 mg dwa razy dziennie (łącznie z glimepirydem oraz metforminą) z insuliną glargine (również łącznie z glimepirydem i metforminą). Należy podkreślić, iż z uwagi na brak danych lub odmienne przedstawienie wyników w analizach bezpośrednich, niemożliwe było uwzględnienie wszystkich punktów końcowych w ocenie pośredniej.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 136.

Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine dla ciągłych parametrów oceny skuteczności tj. średniej zmiany poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 24-26 tyg. leczenia (NCT 01233622, Russell-Jones 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	MD (95% CI) dla poprawy kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA _{1c}		Istotność statystyczna
			Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
<i>NCT 01233622 (II A)</i>	WIL/MET/GLI	24 tyg.	-0,76 (-0,98; -0,53)*	0,09 (-0,28; 0,46)	NS
	PL/MET/GLI				
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	-0,85 (-1,14; -0,56)		
	PL/MET/GLI				

*Wynik dla populacji FAS

Różnica średnich zmian poziomu hemoglobiny glikowanej pomiędzy pośrednio porównywaną wildagliptyną a insuliną glargine wynosi -0,09 (95% CI: -0,28; 0,46). Otrzymany wynik jest nieistotny statystycznie.

Szczegółowe dane dotyczące wyników dla analizy pośredniej porównującej WIL/MET/GLI z GLARG/MET/GLI dla dychotomicznych parametrów oceny skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 137.

Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine dla dychotomicznych parametrów oceny skuteczności (NCT 01233622, Russell-Jones 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)		Istotność statystyczna
			Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
Redukcja poziomu HbA_{1c} < 7%					
<i>NCT 01233622 (II A)</i>	WIL/MET/GLI	24 tyg.	6,62 (3,01; 16,01)	1,47 (0,53; 4,14)	NS
	PL/MET/GLI				

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)		Istotność statystyczna
			Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
Russell-Jones 2009 (II A)	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	4,49 (2,49; 8,38)		
	PL/MET/GLI				
Redukcja poziomu HbA_{1c} ≤6,5%					
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	11,97 (2,81; 106, 86)	4,53 (0,64; 32,18)	NS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009 (II A)	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	2,64 (1,32; 5,67)		
	PL/MET/GLI				
Hipoglikemia					
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	2,81 (0,66; 16,70)	1,38 (0,25; 7,79)	NS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009 (II A)	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	2,03 (1,12; 3,80)		
	PL/MET/GLI				

W wyniku przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej wildagliptyny względem insuliny glargine stosowanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (tj. glimepirydem) nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie analizowanych punktów końcowych. Ilorazy szans wystąpienia po zastosowanym leczeniu poziomu HbA_{1c} < 7% oraz poziomu ≤ 6,5% w grupie pacjentów otrzymujących wildagliptynę względem pacjentów przyjmujących insulinę glargine wynoszą odpowiednio: 1,47 (95% CI: 0,53; 4,14) oraz 4,53 (95% CI: 0,64; 32,18).

Nie stwierdzono również różnic pomiędzy porównywanymi grupami w szansie wystąpienia hipoglikemii. Obliczony w porównaniu pośrednim iloraz szans wystąpienia hipoglikemii w grupie otrzymującej wildagliptynę względem pacjentów przyjmujących insulinę glargine wynosi 1,38 (95% CI: 0,25; 7,79). Wynik jest nieistotny statystycznie. Należy również podkreślić, iż jedynie u 1 pacjenta z grupy WIL/MET/GLI wystąpiła hipoglikemia ciężka (niezwiązana z zastosowanym leczeniem). W grupie insuliny glargine oraz w grupach referencyjnych placebo nie odnotowano wystąpienia hipoglikemii ciężkiej.

Niemożliwym było przeprowadzenie analizy pośredniej dla zmiany masy ciała po 24-26 tyg. leczenia (brak wystarczających danych w badaniu NCT 01233622). Autorzy raportu wyniki dla WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI przedstawili w sposób opisowy. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 138.

Wyniki opisowe dla pośredniej analizy porównującej zmianę masy ciała wildagliptyny i insuliny glargine po 24-26 tyg. leczenia (NCT 01233622, Russell-Jones 2009)

Punkt końcowy	Wyniki
Zmiana masy ciała	<p>Stosowanie wildagliptyny przez okres 24 tygodni spowodowało średni wzrost masy ciała o 0,6 kg, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo odnotowano spadek średnio o 0,1 kg.</p> <p>Natomiast stosowanie glarginy przez okres 26 tygodni spowodowało średni wzrost masy ciała o 1,6 kg, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo odnotowano spadek średnio o 0,42 kg.</p> <p>A zatem można stwierdzić, iż stosowanie insuliny glargine powoduje większy wzrost masy ciała w porównaniu do terapii wildagliptyną.</p>

Na podstawie przeprowadzonej pośredniej analizy dotyczącej oceny skuteczności stosowania wildagliptyny w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (glimepiryd) względem terapii trójskładnikowej z zastosowaniem insulinoaterapii można wnioskować o podobnej skuteczności obu ocenianych terapii w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku zastosowania diety, ćwiczeń fizycznych oraz maksymalnych tolerowalnych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych (metformina i pochodna sulfonilomocznika).

7.2.4. Bezpieczeństwo

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki analizy pośredniej, w której porównano bezpieczeństwo wildagliptyny z insuliną glargine u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 139.

Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine dla parametrów oceny bezpieczeństwa (NCT 01233622, Russell-Jones 2009)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)		Istotność statystyczna
			Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
Rezygnacja z badania ogółem					
<i>NCT 01233622 (II A)</i>	WIL/MET/GLI	24 tyg.	3,01 (0,99;10,93)	8,60 (2,06; 36,0)	IS
	PL/MET/GLI				
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,35 (0,16; 0,76)		
	PL/MET/GLI				
Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych					
<i>NCT</i>	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,52	0,21 (0,005;	NS

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)		Istotność statystyczna
			Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
01233622 (II A)	PL/MET/GLI		(0,05; 5,05)^	9,52)	
Russell-Jones 2009 (II A)	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	2,49 (0,27; 118,74)		
	PL/MET/GLI				
Poważne działania niepożądane					
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	1,54 (0,17; 18,64)		
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009 (II A)	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,98 (0,38; 2,74)	1,58 (0,12; 20,08)	NS
	PL/MET/GLI				
Działania niepożądane ogółem					
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	1,12 (0,70; 1,78)		
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009 (II A)	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,94 (0,59; 1,52)	1,19 (0,61; 2,32)	NS
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia ze strony ucha i błędnika					
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,34 (0,0; 39,75)*		
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009 (II A)	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,49 (0,03; 6,81)	0,69 (0,0; ∞)	NS
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	1,90 (0,76; 4,60)		
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009 (II A)	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,45 (0,21; 0,96)	4,22 (1,3; 13,72)	IS
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania					
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	1,82 (0,76; 4,60)		
	PL/MET/GLI				
				1,47 (0,28; 7,63)	NS

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)		Istotność statystyczna
			Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
Russell-Jones 2009 (II A)	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	1,24 (0,35; 5,53)		
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: infekcje i zakażenia					
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,88 (0,49; 1,57)		
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009 (II A)	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,81 (0,48; 1,36)	1,09 (0,50; 2,37)	NS
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: urazy, zatrucia i nieprawidłowości proceduralne					
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,50 (0,05; 3,58)		
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009 (II A)	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,64 (0,19; 2,31)	0,78 (0,07; 9,27)	NS
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych					
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	3,10 (0,24; 163,61)*		
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009 (II A)	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	1,49 (0,26; 15,28)	2,08 (0,04; 97,37)	NS
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem					
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	1,77 (0,70; 4,74)		
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009 (II A)	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,34 (0,08; 1,27)	5,21 (0,97; 27,96)	NS
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej					
NCT 01233622 (II A)	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,54 (0,21; 1,28)		
	PL/MET/GLI				
Russell-	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	1,13 (0,57; 2,35)	0,48 (0,15; 1,51)	NS

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)		Istotność statystyczna
			Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
<i>Jones 2009 (II A)</i>	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia związane z narządem wzroku					
<i>NCT 01233622 (II A)</i>	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,52 (0,05; 5,05)**	0,42 (0,03; 6,17)	NS
	PL/MET/GLI				
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	1,24 (0,35; 5,53)		
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia związane z układem nerwowym					
<i>NCT 01233622 (II A)</i>	WIL/MET/GLI	24 tyg.	2,14 (1,00; 4,75)	1,19 (0,38; 3,69)	NS
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	PL/MET/GLI	26 tyg.	1,08 (0,49; 2,54)		
AEs wg SOC: zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego					
<i>NCT 01233622 (II A)</i>	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,15 (0,06; 0,39)**	0,04 (0,002; 0,94)	IS
	PL/MET/GLI				
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	3,52 (0,44; 159,82)		
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej					
<i>NCT 01233622 (II A)</i>	WIL/MET/GLI	24 tyg.	1,02 (0,23; 4,53)	1,26 (0,19; 8,46)	NS
	PL/MET/GLI				
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,81 (0,26; 2,79)		
	PL/MET/GLI				
Zawroty głowy					
<i>NCT 01233622 (II A)</i>	WIL/MET/GLI	24 tyg.	3,94 (1,01; 22,36)	16,42 (0,35; 779,88)	NS
	PL/MET/GLI				
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,24 (0,004; 4,72)		
	PL/MET/GLI				

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)		Istotność statystyczna
			Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
Infekcje dróg moczowych					
<i>NCT 01233622 (II A)</i>	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,77 (0,30; 1,97)	1,06 (0,08; 13,34)	NS
	PL/MET/GLI				
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,73 (0,08; 8,91)		
	PL/MET/GLI				
Ból głowy					
<i>NCT 01233622 (II A)</i>	WIL/MET/GLI	24 tyg.	1,38 (0,41; 4,94)	2,00 (0,41; 50,55)	NS
	PL/MET/GLI				
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,69 (0,26; 1,90)		
	PL/MET/GLI				
Zapalenie gardła					
<i>NCT 01233622 (II A)</i>	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,50 (0,05; 3,58)	2,63 (0,14; 50,55)	NS
	PL/MET/GLI				
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,19 (0,02; 1,19)		
	PL/MET/GLI				
Ból pleców					
<i>NCT 01233622 (II A)</i>	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,2 (0,004; 1,81)**	0,15 (0,005; 4,82)	NS
	PL/MET/GLI				
<i>Russell-Jones 2009 (II A)</i>	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	1,32 (0,31; 7,88)		
	PL/MET/GLI				

*Obliczono metodą Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych;

**Obliczono metodą Peto;

^Na pograniczu istotności statystycznej;

Przeprowadzona metodą Buchera analiza pośrednia porównująca bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny z insulinoterapią u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę oraz glimepiryd oparta została o takie parametry jak: częstości występowania rezygnacji z badania ogółem, rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych pogrupowanych według SOC oraz poszczególnych działań niepożądanych.

W przeprowadzonej analizie bezpieczeństwa nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych, jak również większości działań niepożądanych pogrupowanych według SOC (tj. zaburzeń ze strony ucha i błędnika; zaburzeń ogólnoustrojowych oraz związanych z miejscem podania; infekcji i zakażeń; urazów, zatruc oraz nieprawidłowości proceduralnych; nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych i fizykalnych; zaburzeń metabolicznych oraz związanych z odżywianiem; zaburzeń mięśniowo-szkieletowych lub tkanki łącznej; zaburzeń związanych z narządem wzroku; zaburzeń oddechowych oraz ze strony klatki piersiowej). Również obliczone ilorazy szans wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych takich jak: zawroty głowy, infekcje dróg moczowych, bóle głowy, zapalenie gardła, oraz bóle pleców nie osiągnęły istotności statystycznej.

Różnice istotne statystycznie na korzyść insulinoterapii wykazano jedynie w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Natomiast w przypadku zaburzeń ze strony nerek i układu moczowego wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść terapii wildagliptyną podawaną w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem.

Istotnym jest również fakt, że zarówno w grupie WIL/MET/GLI, jak i w grupie GLARG/MET/GLI nie odnotowano zgonów. Jedynie w badaniu *NCT 01233622* po stronie grupy referencyjnej placebo wystąpił 1 przypadek zgonu dla omawianego okresu obserwacji.

Podsumowując, na podstawie analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Buchera można stwierdzić, iż wildagliptyna jest lekiem o porównywalnym profilu bezpieczeństwa jak insulina glargine w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd.

Należy podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. Wg doniesień naukowych wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

8. DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PREPARATU EUCREAS[®]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono otwarte badanie prospektywne (*PROVIL*) [2], retrospektywną analizę danych (*Benford 2012*) [1] oraz abstrakt konferencyjny (*Rombopoulos 2012*) [3], które nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy (wg PICO). Jednakże, ze względu na fakt, iż badania te zawierają istotne z klinicznego punktu widzenia dane dotyczące efektywności, zostały one włączone do analizy. Pierwsze z wymienionych badań dotyczy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w kombinacji z metforminą (w jednej tabletkce) w porównaniu do wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą oraz innych doustnych leków przeciwcukrzycowych w warunkach rutynowej praktyki klinicznej [2]. Dwa pozostałe badania poddają analizie preferencje pacjentów i stopień przestrzegania zaleceń lekarza (*compliance, adherence*) [1, 3].

Wymienione powyżej próby kliniczne cechują się niską wiarygodnością wewnętrzną, metodologiczną (brak randomizacji oraz zaślepienia), lecz wyniki w nich uzyskane odnoszą się do rzeczywistej praktyki klinicznej (wysoka wiarygodność zewnętrzna). Należy również zwrócić uwagę, iż u pacjentów z cukrzycą typu 2 obniżone *compliance* oraz *adherence* stanowią istotny problem, prowadząc do pogorszenia wyników leczenia w postaci braku kontroli glikemii [5, 6] czy braku redukcji poziomu HbA_{1c} [5]. Rezultaty badań retrospektywnych wskazują na to, iż jedynie około 1/3 pacjentów stosujących doustne leki hipoglikemizujące mają adekwatne *adherence* [4, 7, 8].

8.1.1. *PROVIL (Blüher 2012)* [2]

W odnalezionej publikacji *Blüher 2012* opisano wyniki dużego, prospektywnego, obserwacyjnego badania *PROVIL (Pill burden and compliance in type-2 diabetic patients treated with Vildagliptin)*. Celem badania było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w kombinacji z metforminą (w jednej tabletkce) w porównaniu do wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą oraz innych doustnych leków przeciwcukrzycowych. Próba kliniczna *PROVIL* została przeprowadzona w warunkach codziennej praktyki klinicznej, dostarczając informacji o typowej charakterystyce pacjenta z cukrzycą typu 2, bieżących opcji terapeutycznych i ich skuteczności.

Charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 140.
Charakterystyka badania *PROVIL (Blüher 2012)* [2]

Badanie	<i>PROVIL (III B)</i>
Metodyka rodzaj badania	prospektywne, otwarte badanie obserwacyjne (<i>podtyp III B</i>)
Populacja	Pacjenci otrzymujący doustne leki przeciwcukrzycowe, którym z powodu nieadekwatnie kontrolowanej cukrzycy typu 2 przepisana została terapia z wykorzystaniem wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą, wildagliptyny w kombinacji z metforminą w jednej tabletkie (SPC – <i>single pill combination</i>) lub innej terapii dwulekowej z wykorzystaniem doustnych leków przeciwcukrzycowych
Okres obserwacji	6 miesięcy
Interwencja	I grupa (WIL/MET): wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą, II grupa (WIL+MET (SPC)): wildagliptyna w kombinacji z metforminą w jednej tabletkie (SPC - <i>single pill combination</i>), III grupa (OAD1/OAD2): dwulekowe skojarzenie innych doustnych leków przeciwcukrzycowych Wszyscy pacjenci byli leczeni zgodnie z rutynową praktyką kliniczną
Badane parametry	HbA _{1c} , FPG, zmiany w terapii przeciwcukrzycowej, działania niepożądane
Informacje o utracie pacjentów z badania	Z 3881 pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do badania, 47 zostało z niego wycofanych: 32 w okresie obserwacji, 11 ze względu na brak świadomej zgody na uczestnictwo w badaniu, 8 z powodu niestosowania się do protokołu, 4 ze względu na wycofanie zgody na weryfikację danych
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania	<i>Blüher 2012</i> [2]

Ostatecznie w badaniu uczestniczyło 3834 pacjentów z cukrzycą typu 2, których charakterystyka została przedstawiona poniżej.

Tabela 141.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *PROVIL (Blüher 2012)* [2]

Parametr		<i>PROVIL (III B)</i>		
		WIL/MET	WIL+MET (SPC)	OAD1/OAD2
Liczba pacjentów włączonych do badania, N		603	2198	847
Płeć, n (%)	kobiety	263 (43,6)	938 (42,7)	404 (47,7)
	mężczyźni	338 (56,1)	1247 (56,7)	436 (51,5)
Średnia wieku, lata (SD)	ogółem	63,0 (11,1)	62,4 (10,6)	63,2 (11,0)
	kobiety	64,1 (11,5)	63,7 (11,0)	64,0 (11,0)
	mężczyźni	62,1 (10,8)	61,4 (10,2)	62,5 (11,0)
Waga, kg (SD)	ogółem	89,3 (16,8)	90,6 (17,5)	87,9 (16,5)

Parametr		PROVIL (III B)		
		WIL/MET	WIL+MET (SPC)	OAD1/OAD2
	kobiety	83,7 (15,7)	84,6 (16,3)	83,0 (16,0)
	mężczyźni	93,7 (16,3)	95,1 (17,0)	92,3 (15,6)
BMI, kg/m ² (SD)	ogółem	30,6 (5,3)	31,1 (5,5)	30,3 (5,2)
	kobiety	30,9 (5,6)	31,6 (6,0)	30,8 (5,6)
	mężczyźni	30,4 (5,0)	30,7 (5,1)	29,8 (4,7)
Liczba pacjentów z BMI < 25, n (%)		70 (11,6%)	174 (8,0%)	90 (10,8)
Liczba pacjentów z BMI ≥ 25, n (%)		531 (88,4%)	2007 (92,0%)	746 (89,2%)
Czas trwania cukrzycy typu 2, n (%)	< 1 rok	78 (14,0%)	235 (11,7%)	93 (15,8%)
	od ≥1 do <5 lat	197 (35,4%)	771 (38,4%)	215 (36,6%)
	≥5 lat	281 (50,5%)	1004 (50,0%)	280 (47,6%)
Średni poziom HbA _{1c} , % (SD)		7,8 (1,2)	7,9 (1,3)	7,6 (1,2)
Poziom HbA _{1c} , n (%)	<6,5	43 (7,2%)	150 (6,9%)	91 (10,9%)
	≥6,5 do <7,5	222 (37,2%)	747 (34,2%)	357 (42,9%)
	≥7,5 do <10	300 (50,3%)	1119 (51,2%)	353 (42,4%)
	≥10	32 (5,4%)	167 (7,6%)	31 (3,7%)
FPA, mg/dL (SD)		158,6 (47,2)	160,4 (49,0)	151,3 (46,5)
Stężenie kreatyniny we krwi, μmol/L (SD)		82,4 (21,4)	82,2 (19,0)	84,4 (22,8)

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania można stwierdzić, że populacje wyjściowe we wszystkich analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych.

Wyniki dotyczące zmiany HbA_{1c} wskazują na wyższą skuteczność terapii wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą (zarówno podawanych osobno jak i w jednej tabletkce) w porównaniu do terapii skojarzonej składającej się z połączenia dwóch innych doustnych leków przeciwcukrzycowych (całkowity spadek poziomu HbA_{1c} po 6 miesiącach leczenia równy odpowiednio -0,9%, SD=0,04 oraz -0,6%, SD=0,04 w grupach WIL+MET oraz OAD1/OAD2, p<0,0001). Podobnie, istotne wyniki uzyskano dla zmian FPG (WIL/MET lub WIL +MET (SPC) vs OAD1/OAD2, p<0,0001). Nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności klinicznej między terapią dwulekową w postaci dwóch osobnych tabletek wildagliptyny i metforminy a terapią dwulekową WIL i MET przyjmowanych w postaci jednej tabletki (SPC – *single pill combination*).

Tabela 142.
Wyniki analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, 6 miesięcy leczenia, *PROVIL (Blüher 2012)* [2]

Parametr	<i>PROVIL (III B)</i>		
	WIL/MET	WIL +MET (SPC)	OAD1/OAD2
Całkowity spadek poziomu HbA_{1c} średnia % (SD)	-0,9 (0,04)*	-0,9 (0,03)*	-0,6 (0,04)
FPG, mg/L (SD)	-291 (18,3)*	-305 (9,6)*	-209 (14,0)
Spadek indeksu BMI, kg/m² (SD)	-1,4 (0,17)	-1,7 (0,09)	-0,8 (0,13)

*p<0,0001 vs OAD1/OAD2

W podgrupie pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} ≥ 6,5%, odpowiednio 57,7%, 61% oraz 45,3% w grupach WIL/MET, WIL+MET (SPC) oraz OAD1/OAD2 uzyskało poprawę tego parametru. Dodatkowo, 25,3%, 23,5% oraz 19,8% uzyskało wynik <6,5% (odpowiednio w grupach WIL/MET, WIL+MET (SPC) oraz OAD1/OAD2) (Tabela 143).

Tabela 143.
Liczby i odsetki pacjentów uzyskujących poprawę parametru HbA_{1c} (pacjenci z wyjściowym HbA_{1c} ≥ 6,5%), *PROVIL (Blüher 2012)* [2]

Parametr	<i>PROVIL (III B)</i>		
	WIL/MET N=533	WIL+MET (SPC) N=2033	OAD1/OAD2 N=741
Pacjenci wykazujący poprawę w HbA_{1c} podczas ostatniej wizyty kontrolnej w porównaniu do wartości wyjściowej, n (%)	319 (57,7)	1242 (61,1)	336 (45,3)
Pacjenci wykazujący poprawę do HbA_{1c} < 6,5% podczas ostatniej wizyty kontrolnej, n (%)	140 (25,3)	477 (23,5)	147 (19,8)

Istotnym jest, iż nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami w zakresie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych. 50 (8,3%) pacjentów z grupy WIL/MET, 209 (9,5%) pacjentów z grupy WIL+MET (SPC) oraz 67 (7,9%) z grupy OAD1/OAD2 doświadczyło odpowiednio 77, 336 oraz 77 działań niepożądanych. Należy zwrócić uwagę na niską częstość występowania poważnych działań niepożądanych z podejrzeniem związku przyczynowego we wszystkich badanych grupach (44,2%, 44,9% oraz 40,3% odpowiednio w grupach WIL/MET, WIL+MET (SPC), OAD1/OAD2). W okresie obserwacji wystąpiły 4 zgony: 1 w grupie WIL/MET (rak płuc z przerzutami, niezwiązane z leczeniem) oraz 3 w grupie WIL+MET (SPC) (konwulsje oraz nowotwór mózgu, niezwiązany z leczeniem; zawał serca, rak oraz zatrzymanie akcji serca, niezwiązane z leczeniem; śmierć z nieokreślonych przyczyn).

Tabela 144.

Liczba działań niepożądanych, 6 miesięcy leczenia, PROVIL (Blüher 2012) [2]

AE		PROVIL (III B)		
		WIL/MET N = 77*	WIL +MET (SPC) N = 336*	OAD1/OAD2 N = 77*
AE z podejrzeniem związku przyczynowego, n* (%)		34 (44,2%)	151 (44,9%)	31 (40,3%)
Poważne AE, n* (%)		20 (26,0%)	118 (35,1%)	16 (20,8%)
Poważne AE z podejrzeniem związku przyczynowego, n* (%)		1 (1,3%)	22 (6,5%)	6 (7,8%)
Wzrost poziomu HbA_{1c}, n* (%)		18 (23,4%)	102 (30,4%)	26 (33,8%)
Wzrost poziomu glukozy we krwi, n* (%)		11 (14,3%)	34 (10,1%)	6 (7,8%)
Wzrost ciśnienia krwi, n* (%)		5 (6,5%)	16 (4,8%)	9 (11,7%)
Wzrost ciśnienia skurczowego krwi, n* (%)		5 (6,5%)	16 (4,8%)	7 (9,1%)
Nieprzestrzeganie zaleceń lekarza (noncompliance), n* (%)		4 (5,2%)	18 (5,4%)	1 (1,3%)
Nadciśnienie, n* (%)		3 (3,9%)	13 (3,9%)	7 (9,1%)
Wybrane wątrobowe zdarzenia niepożądane n* (%)	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	0 (0,0%)	2 (0,6%)	1 (1,3%)
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alanionowej	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	1 (1,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)

*liczba zdarzeń

Obserwacje poczynione w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają, iż kombinacja wildagliptyny z metforminą w jednej tabletkie jest terapią efektywną i bezpieczną u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2.

8.1.2. Benford 2012 [1]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono retrospektywną analizę danych uzyskanych w ramach programu *Adelphi Diabetes Disease Specific Programme* (DSP). W ramach tego programu zbierano dane, pochodzące od lekarzy pierwszego kontaktu oraz od diabetologów/endokrynologów jak również w postaci kwestionariuszy od pacjentów, dotyczące zadowolenia pacjentów z terapii oraz stopnia zachowywania dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*).

Charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 145.

Charakterystyka badania *Benford 2012* [1]

Badanie	<i>Benford 2012 (V)</i>
Metodyka, rodzaj badania	Analiza retrospektywna (<i>podtyp V</i>)
Źródło danych	<i>Adelphi Diabetes Disease Specific Programme</i>
Populacja	Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni za pomocą nie insulinowych leków przeciwcukrzycowych
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Interwencja	I grupa (DPP-4 FDC): DPP-4/metformina w postaci FDC (ang. <i>fixed-dose combination</i>) w terapii dwu- lub trójlekowej, II grupa (DPP-4 FF): DPP-4 w połączeniu z metforminą w postaci osobnych tabletek (FF, ang. <i>free form</i>) III grupa: jakiegokolwiek doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD) w postaci FDC lub FF w terapii dwu-lub trójlekowej
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania	<i>Benford 2012</i> [1]

Charakterystyka populacji, dane dotyczące stopnia dyscypliny terapeutycznej oraz preferencji terapeutycznych klinicystów zostały przedstawione poniżej.

Tabela 146.

Charakterystyka pacjentów włączonych do badania oraz dane dotyczące preferencji terapeutycznych lekarzy pierwszego kontaktu, *Benford 2012* [1]

Parametr	<i>Benford 2012 (V)</i>			
	DPP-4 FF	DPP-4 FDC	Istotność statystyczna, p	
Liczebność populacji, N	214	482	-	
Wiek, lata (SD)	59,3 (11,2)	59,4 (11,0)	0,8734	
Udział kobiet, %	32,7	41,7	0,0248	
Czas od diagnozy, lata (SD)	5,5 (4,4)	4,8 (3,9)	0,0615	
BMI, kg/m² (SD)	30,3 (5,6)	28,7 (4,5)	0,0001	
Najbardziej aktualne wskazanie poziomu HbA_{1c} % (SD)	7,44 (0,99)	7,11 (0,81)	<0,0001	
Powód zastosowania tego rodzaju terapii, %	dawkowanie raz dziennie	48,1	10,4	<0,0001
	poprawa stopnia dyscypliny terapeutycznej	25,7	36,3	0,0060
	koszt	76,2	39,0	<0,0001
	refundacja z ubezpieczenia	36,5	59,8	<0,0001
Udział pacjentów zaklasyfikowanych przez lekarzy jako „słabo stosujący się do zaleceń” (ang. <i>poorly compliance</i>), %	95,8	99,0	0,0060	
Udział lekarzy, którzy stwierdzili, że zalecają FDC często lub jako lek pierwszego wyboru, %	38,3	63,9	<0,0001	

Parametr	Benford 2012 (V)		
	DPP-4 FF	DPP-4 FDC	Istotność statystyczna, p
Udział lekarzy, którzy zgadzają się ze stwierdzeniem: „Zazwyczaj zalecam FDC dla pacjentów nieprzestrzegających dyscypliny terapeutycznej”, %	72,4	88,2	<0,0001

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania można stwierdzić, że populacje wyjściowe w obydwu analizowanych grupach są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych. W przypadku leczenia za pomocą DPP-4 FDC najczęstszą przyczyną wyboru tej terapii była refundacja (59,8% respondentów), kolejnymi – koszt terapii (39,0% respondentów) oraz poprawa stopnia dyscypliny terapeutycznej (36,3% respondentów). Lekarze pierwszego kontaktu częściej zalecają terapię DPP-4 FDC niż DPP-4 FF, przy czym szczególnie polecają ją pacjentom, którzy mają problem z zachowaniem dyscypliny terapeutycznej (88,2% respondentów).

8.1.3. *Rombopoulos 2012* [3]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono abstrakt konferencyjny *Rombopoulos 2012* opisujący badanie obserwacyjne, którego celem była analiza stosowania się do zaleceń lekarskich (*compliance*) wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 otrzymującym terapię wildagliptyną skojarzoną z metforminą w jednej tabletkie (ang. *fixed combination*) lub w osobnych tabletkach (ang. *free combination therapy*). Badanie objęło 800 pacjentów z nieadekwatnie kontrolowaną glikemią, stosujący terapię metforminą, którzy przed włączeniem do badania dodali do swojego schematu leczenia wildagliptynę (wildagliptyna w połączeniu z metforminą w formie osobnych tabletek lub w jednej tabletkie). Okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy. Pacjenci byli określani, jako stosujący się do zaleceń lekarza, gdy nie opuścili żadnej dawki leku, otrzymywali poprawną dawkę leku i nie przerywali leczenia w żadnym momencie.

Autorzy badania *Rombopoulos 2012* podali, iż 56% pacjentów otrzymujących wildagliptynę i metforminę osobno stosowało się do zaleceń lekarza, natomiast odsetek ten wyniósł 68% w grupie pacjentów stosujących leki połączone w jednej tabletkie (OR = 1,674, różnica między grupami istotna statystycznie, $p < 0,005$). Różnice w zmianie poziomu HbA_{1c} pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

8.1.4. Podsumowanie i wnioski

Wyniki dużego, prospektywnego, obserwacyjnego badania *PROVIL* potwierdzają, iż kombinacja wildagliptyny z metforminą w jednej tabletkie jest terapią równie efektywną i bezpieczną, co podawanie wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 [2]. Natomiast w analizie retrospektywnej *Benford 2012*, badaniu *Rombopoulos 2012* wykazano, iż stopień zachowania dyscypliny terapeutycznej (zarówno jako *adherence* i *compliance*) jest wyższy w przypadku, gdy pacjent ma przyjmować jedną

(w monoterapii lub terapii skojarzonej FDC) niż, gdy pacjent ma przyjmować dwie osobne tabletki [1, 3].

Dodatkowo w artykule przeglądowym (Bailey 2009)³ porównywano wyniki dotyczące stopnia dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*) w terapii cukrzycy typu 2 za pomocą doustnych monoterapii, terapii skojarzonej przy użyciu osobnych tabletek (ang. *free-form*, FF) oraz terapii skojarzonej przy użyciu jednej tabletki łączącej 2 substancje czynne (ang. *fixed-dose combination*, FDC). W omawianej publikacji zostały również przytoczone argumenty przemawiające na korzyść leczenia dwulekowego, które skonfrontowano z argumentami przemawiającymi na niekorzyść takiego rozwiązania. Zaprezentowane wyniki wskazują, iż stopień zachowania dyscypliny terapeutycznej (zarówno jako *adherence* i *compliance*) jest wyższy w przypadku, gdy pacjent ma przyjmować jedną tabletkę (w monoterapii lub terapii skojarzonej FDC) niż, gdy pacjent ma przyjmować dwie osobne tabletki. W omawianym artykule przeglądowym zaprezentowano wyniki badania Paes 2007⁴, w którym wykazano, iż częstość przyjmowania tabletek również ma istotne znaczenie dla zachowywania dyscypliny terapeutycznej. W badaniu tym, przeprowadzonym przy udziale 91 pacjentów z cukrzycą typu 2, stopień dyscypliny terapeutycznej (ocenianej jako procent przepisanych leków doustnych rzekomo przyjętych przez pacjentów) wyniósł 79% przy dawkowaniu raz dziennie, a już tylko 38% przy trzykrotnym dziennym dawkowaniu.

Za stosowaniem terapii skojarzonej przy użyciu jednej tabletki zawierającej dwie substancje czynne przemawiają następujące argumenty:

- poprawa parametru *adherence* (przyjmowania leku) zmniejsza marnotrawienie leków, a zatem dodatkowo dodana do leczenia substancja czynna ma większe szanse na poprawę skuteczności leczenia, co natomiast wiąże się ze zmniejszonym prawdopodobieństwem hospitalizacji oraz redukcją ogólnych kosztów leczenia pacjentów cierpiących na cukrzycę typu 2;
- ponieważ poszczególne leki przeciwcukrzycowe są podawane w takim samym schemacie dawkowania, połączenia różnych OAD w postaci jednej tabletki jest farmakokinetycznie uzasadnione;
- terapia skojarzona (zarówno w postaci FDC jak i FF) pozwala na uzyskanie podobnej lub lepszej kontroli glikemicznej przy pomocy mniejszych dawek poszczególnych substancji czynnych niż w odpowiadających jej terapiach jednolekowych, co z kolei pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych występujących dla większych dawek substancji czynnych w monoterapii;

³ Bailey CJ, Day C. Fixed-dose single tablet antidiabetic combinations. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11, 2009, 527-533

⁴ Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997;20:1512-1517

- wiele z terapii skojarzonych przyjmowanych w postaci jednej tabletki łączącej poszczególne substancje lecznicze jest mniej kosztownych niż odpowiadające terapie skojarzone przyjmowane w postaci osobnych tabletek.

Podsumowując, na podstawie przytoczonych publikacji można stwierdzić, iż kombinacja wildagliptyny z metforminą w jednej tabletkce jest terapią równie efektywną i bezpieczną, co podawanie wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2. Ponadto, podawanie leku w jednej tabletkce sprzyja stosowaniu się pacjenta do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) a co za tym idzie, może wpływać pozytywnie na wyniki leczenia.

9. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

9.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanych substancji, jakimi są wildagliptyna + metformina, poprzez identyfikację działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Eucreas® (wildagliptyna + metformina) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów:

- U których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek;
- W skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapii dodanej do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika [3].

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 12 luty 2013 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

9.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem preparatu Eucreas® (wildagliptyna+metformina).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Eucreas® [3], raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [6], aktualnego PSUR (*Periodic Safety Update*

Report), a także *Double Check MD* (<http://doublecheckmd.com>) [7] oraz *RxList The Internet Drug Index* (<http://www.rxlist.com>) [8].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) [10].

Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia np. o badania bez adekwatnej grupy kontrolnej lub ze zbyt krótkim okresem obserwacji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika.

Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [3].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest wildagliptyna+metformina (*Eucreas*[®]).

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu *Eucreas*[®] do chwili obecnej nie przeprowadzono badań klinicznych nad leczniczym podawaniem produktu leczniczego *Eucreas*[®]. Wykazano jednak biorównoważność pomiędzy produktem leczniczym *Eucreas*[®] a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dane, które odnoszą się do jednoczesnego podawania wildagliptyny i metforminy, gdy wildagliptynę dołączono do leczenia metforminą.

9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

W oparciu o dane z zakresu bezpieczeństwa związanego z zastosowaniem terapii wildagliptyną+metforminą dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [3] dokonano zestawienia działań niepożądanych (z uwzględnieniem częstości ich występowania), które zostały zgłoszone w trakcie przeprowadzonych badań.

Poniżej wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w podwójnie zaślepionych badaniach, stosowaną w monoterapii oraz jako terapię dodatkowe, według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania.

W celu oszacowania częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie mogła być określona na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych) [3].

Tabelaryczne oraz opisowe przedstawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem wildagliptyny+metforminy przedstawiono poniżej.

Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą

Tabela 147

Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą vs MET/PL w oparciu o ChPL

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	▪ hipoglikemia		X				
	▪ drżenie		X				
Zaburzenia układu nerwowego	▪ ból głowy		X				
	▪ zawroty głowy		X				
	▪ zmęczenie			X			
Zaburzenia żołądka i jelit	▪ nudności		X				

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, nie zgłoszono żadnego przypadku przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ani w grupie otrzymującej 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z metforminą, ani w grupie otrzymującej placebo oraz metforminę.

W badaniach klinicznych hipoglikemia występowała często u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą (1%) oraz niezbyt często u pacjentów otrzymujących placebo i metforminę (0,4%). W grupie otrzymującej wildagliptynę nie zgłoszono ciężkich przypadków hipoglikemii.

W badaniach klinicznych masa ciała nie uległa zmianie w stosunku do wartości wyjściowej, jeśli wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę zastosowano w skojarzeniu z metforminą (odpowiednio +0,2 kg i -1,0 kg dla wildagliptyny i placebo).

Badania kliniczne trwające maksymalnie ponad 2 lata nie ujawniły żadnych dodatkowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania ani nieprzewidzianego ryzyka, kiedy wildagliptyna była stosowana w skojarzeniu z metforminą [3].

Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem

Tabela 148

Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem w oparciu o ChPL

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	▪ hipoglikemia		X				
Zaburzenia układu nerwowego	▪ zawroty głowy, drżenie		X				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	▪ astenia		X				

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

Nie odnotowano żadnych przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymującej wildagliptynę plus metforminę, plus glimepiryd w porównaniu z 0,6% przypadków w grupie otrzymującej placebo plus metforminę, plus glimepiryd.

W obu grupach terapeutycznych hipoglikemia występowała często (5,1% w grupie otrzymującej wildagliptynę plus metforminę, plus glimepiryd, w porównaniu z 1,9% w grupie placebo plus metformina, plus glimepiryd). Jedno ciężkie zdarzenie hipoglikemii odnotowano w grupie otrzymującej wildagliptynę.

Pod koniec badania wpływ leczenia na średnią masę ciała pacjentów był obojętny (+0,6 kg w grupie otrzymującej wildagliptynę oraz -0,1 kg w grupie otrzymującej placebo) [3].

Podsumowując, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim związanym z zastosowaniem wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą jest hipoglikemia, zawroty głowy, ból głowy, drżenie oraz nudności.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim związanym z zastosowaniem wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem jest hipoglikemia, zawroty głowy, drżenie oraz astenia.

Częstość występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu leku Eucreas® do obrotu przedstawiono poniżej.

Tabela149
Częstość występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu leku Eucreas® do obrotu w oparciu o ChPL [3]

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie trzustki 						X
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapalenie wątroby (ustępujące po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego) 						X
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (ustępujące po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego) 						X
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pokrzywka 						X
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pęcherzowe lub złuszczone zmiany skórne 						X

9.3.1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy HTA [2] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji z innymi lekami.

Mając na uwadze informacje zamieszczone w CHPL nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Eucreas®. Dostępne informacje dotyczą każdej substancji czynnej z osobna.

W poniższej tabeli zebrano szczegółowe dane dotyczące interakcji substancji czynnych wchodzących w skład preparatu Eucreas® z innymi produktami leczniczymi.

Tabela 150
Interakcje substancji czynnych wchodzących w skład preparatu Eucreas® z innymi produktami leczniczymi [3]

Substancja czynna	Opis interakcji
Wildagliptyna	<p>Potencjalne oddziaływanie wildagliptyny z równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie. Ponieważ wildagliptyna nie jest substratem enzymu cytochromu P (CYP) 450 i nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450 prawdopodobieństwo, by wildagliptyna wchodziła w interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów jest niewielkie.</p> <p>Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – pioglitazonem, metforminą i gliburydem w skojarzeniu z wildagliptyną nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych w populacji docelowej.</p> <p>Badania interakcji lek-lek z digoksyną (substratem P-glikoproteiny) i warfaryną (substratem CYP2C9) z udziałem zdrowych ochotników nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną.</p> <p>Przeprowadzono badania interakcji lek-lek z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem i symwastatyną, które podawano zdrowym ochotnikom. W badaniach tych nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną. Nie zostało to jednak ustalone w populacji docelowej.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych doustnych leków przeciwcukrzycowych, hipoglikemizujące działanie wildagliptyny może być osłabione pod wpływem niektórych leków, w tym tiazydów, kortykosteroidów, leków stosowanych w leczeniu chorób gruczołu tarczowego i sympatykomimetyków.</p>
Metformina	<p><i>Skojarzenia leków niezalecane:</i></p> <p>Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej jest zwiększone w przypadku ostrego zatrucia alkoholem (szczególnie w przypadku głodzenia, niedożywienia lub niewydolności wątroby), ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy w produkcie leczniczym Eucreas®. Należy unikać spożywania alkoholu i przyjmowania produktów leczniczych zawierających alkohol.</p> <p>Kationowe substancje czynne wydalane w drodze wydzielania kanalikowego (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą konkurując o dostęp do wspólnych układów transportujących zlokalizowanych w kanalikach nerkowych. W ten sposób opóźniają one wydalanie metforminy, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej. Badanie przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazało, że cymetydyna podawana w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowała zwiększenie układowej ekspozycji na metforminę (AUC) o 50%. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o własnościach kationowych wydalanych w mechanizmie wydzielania kanalikowego, należy rozważyć monitorowanie glikemii, dostosowanie dawki w zakresie zalecanego dawkowania i zmianę leczenia przeciwcukrzycowego.</p> <p>Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, powodując kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Metforminę należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie nią można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa.</p>

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności dotyczących stosowania

Glikokortykosteroidy, agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i leki moczopędne mają działanie hiperglikemiczne. Należy poinformować o tym pacjenta i częściej oznaczać stężenie glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie konieczności, dawkę produktu leczniczego Eucreas® można dostosować podczas leczenia w skojarzeniu z tymi lekami po ich odstawieniu [3].

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie konieczności dawkę leku przeciwcukrzycowego, należy dostosować w czasie leczenia innym produktem leczniczym i po jego odstawieniu.

9.3.2. Środki ostrożności dotyczące stosowania

W związku z faktem, iż informacje na temat bezpieczeństwa są przede wszystkim skierowane do osób wykonujących zawody medyczne istotnym jest również przedstawienie danych (w oparciu o ChPL dla preparatu Eucreas®) dotyczących stosowania leku w populacji pacjentów z kwasimą mleczanową, zaburzeniami czynności nerek oraz wątroby, niewydolnością serca, zaburzeniami skóry, zapaleniem trzustki, hipoglikemią, u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym, jak również u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią (w tym oceniono wpływ leku na płodność).

Tabela 151

Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących preparat Eucreas® [3]

Grupa pacjentów	Wskazania
Pacjenci z kwasimą mleczanową	<p>Kwasica mleczanowa jest bardzo rzadkim, ale poważnym powikłaniem metabolicznym występującym w wyniku kumulacji metforminy. Zgłaszane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą wystąpiły głównie u pacjentów z cukrzycą i ze znaczącą niewydolnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, klirens mleczanowy może być ograniczony. Częstość występowania kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszać poprzez jednoczesną ocenę pozostałych czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza (kwasica ketonowa), długotrwałe głodzenie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby oraz inne stany związane z niedotlenieniem.</p> <p><i>Rozpoznanie kwasicy mleczanowej:</i> Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dusznością związaną z kwasimą, bólem brzucha i hipotermią, które poprzedzają śpiączkę. Wśród wskaźników laboratoryjnych wymienia się obniżony odczyn pH krwi, stężenie mleczanów w osoczu przekraczające 5 mmol/l oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku stężenia mleczanów do pirogronianów. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać podawanie produktu leczniczego, a pacjent powinien być natychmiast hospitalizowany.</p>
Zaburzenia czynności nerek	<p>Metformina jest wydalana przez nerki i dlatego należy regularnie monitorować stężenia kreatyniny w surowicy:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ co najmniej raz na rok u pacjentów z prawidłową czynnością nerek➤ co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy mieszczącym się w górnej granicy normy oraz u pacjentów w podeszłym wieku. <p>Zaburzenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku są częste i bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. rozpoczynając leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi bądź rozpoczynając podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.</p>

Grupa pacjentów	Wskazania
Zaburzenia czynności wątroby	<p>Nie należy stosować produktu leczniczego Eucreas® u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność ALT lub ASP przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy ULN.</p> <p><i>Monitorowanie enzymów wątrobowych:</i> Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) po zastosowaniu wildagliptyny zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. Próby czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Eucreas® w celu poznania wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Eucreas® w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku, a następnie okresowo. U pacjentów, u których wystąpi zwiększona aktywność aminotransferaz, należy wykonać powtórnie próby wątrobowe w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia zaburzenia. W razie utrzymywania się aktywności ASP lub ALT co najmniej 3 razy większej od górnej granicy normy, zaleca się zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Eucreas®. Pacjenci, u których wystąpi żółtaczka lub inne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby powinni przerwać stosowanie produktu leczniczego Eucreas®.</p> <p>Po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Eucreas® i uzyskaniu prawidłowych wyników prób czynnościowych wątroby, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Eucreas®.</p>
Niewydolność serca	<p>Nie ma doświadczenia z zastosowaniem wildagliptyny w badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III-IV wg NYHA i dlatego nie zaleca się jej stosowania u tych pacjentów.</p> <p>Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z niewydolnością serca, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Eucreas® w tej populacji pacjentów.</p>
Zaburzenia skóry	<p>Podczas nieklinicznych badań toksykologicznych zgłaszano występowanie zmian chorobowych skóry, w tym powstawanie pęcherzy i owrzodzeń na kończynach u małp, którym podawano wildagliptynę. Mimo iż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zmian chorobowych skóry, istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów ze skórnymi powikłaniami cukrzycowymi. Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki występowania pęcherzowych i złuszczeniowych zmian skórnych. Z tego względu, w ramach rutynowego postępowania z pacjentami chorymi na cukrzycę, zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy i owrzodzeń.</p>
Zapalenie trzustki	<p>Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu spontanicznie zgłaszano działania niepożądane - ostre zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha.</p> <p>Po zaprzestaniu stosowania wildagliptyny obserwowano ustąpienie objawów zapalenia trzustki. W razie podejrzenia wystąpienia zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie wildagliptyny i innych potencjalnie podejrzanych produktów leczniczych.</p>
Hipoglikemia	<p>Znanym działaniem sulfonilomoczników jest wywoływanie hipoglikemii. U pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Z tego względu można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii.</p>
Zabiegi chirurgiczne	<p>Produkt leczniczy Eucreas® zawiera metforminę i dlatego jego stosowanie należy przerwać na 48 godzin przed planowaną operacją w znieczuleniu ogólnym, a leczenia nie należy wznowiać wcześniej niż po upływie 48 godzin od zabiegu.</p>
Kobiety w ciąży	<p>Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Eucreas® u kobiet w ciąży. W przypadku wildagliptyny, badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek. W przypadku metforminy, badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję. Badania na zwierzętach przeprowadzone z podawaniem wildagliptyny i metforminy nie dostarczyły dowodów na działanie teratogenne, jednak wykazały działania toksyczne na płód po podaniu dawek toksycznych dla matki. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Eucreas® nie wolno stosować w okresie ciąży.</p>

Grupa pacjentów	Wskazania
Kobiety karmiące piersią	Badania na zwierzętach wykazały, że zarówno metformina, jak i wildagliptyna przenikają do mleka. Nie wiadomo, czy wildagliptyna przenika do mleka ludzkiego, jednak metformina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Z uwagi na możliwe ryzyko wystąpienia hipoglikemii wywołanej metforminą u noworodka, jak również brak danych dotyczących stosowania wildagliptyny u ludzi, produktu leczniczego Eucreas® nie wolno stosować w okresie laktacji.
Wpływ na płodność	Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Eucreas® na płodność u ludzi.

Donaczyniowe podawanie środków kontrastowych zawierających jod w badaniach radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek. Dlatego, ze względu na zawartość substancji czynnej, metforminy, produkt leczniczy Eucreas® należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie nim można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa [3].

9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono wyszukiwanie na stronie *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] w celu identyfikacji działań niepożądanych.

Na dzień 12.02.2013 r. nie znaleziono na w/w stronie żadnych materiałów dotyczących bezpieczeństwa interwencji jaką jest Eucreas® (wildagliptyna+metformina) stosowany w leczeniu pacjentów z cukrzycą 2 typu.

Na stronach *Double Check MD* (<http://doublecheckmd.com>) [7] oraz *RxList The Internet Drug Index* (<http://www.rxlist.com>) [8] również nie znaleziono informacji na temat produktu leczniczego będącego przedmiotem niniejszej analizy.

9.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) *European Medicines Agency* [4] zamieszczono informację, iż dn. 14 listopada 2007 r. zostało wydane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Eucreas® na terenie całej Unii Europejskiej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dostępną na stronie EMA, opublikowaną po raz pierwszy 21 września 2009 preparat Eucreas® jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek.

Należy podkreślić, iż w oparciu o dokument EMA/CHMP/600949/2012 z dnia 20 września 2012 roku Komited ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee for Medicinal Products*

for Human Use – CHMP) wydał pozytywną opinię dotyczącą rozszerzenia wskazań do stosowania preparatu Eucreas® o następujące:

- Eucreas® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.
- produkt leczniczy Eucreas® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z insuliną (w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których insulina w ustalonej dawce oraz metformina w monoterapii nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii [9].

Należy podkreślić, iż drugie z powyższych wskazań nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

9.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL

W wyniku przeszukiwania strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [6] nie znaleziono informacji na temat produktu leczniczego Eucreas®.

9.7. PSUR (*Periodic Safety Update Report*) [10]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]				[Redacted]				[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]				[Redacted]				[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]													
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]				[Redacted]				[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]				[Redacted]				[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]													
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

9.8. Analiza dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych

W związku z faktem, iż najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej) odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, zasadnym jest ich przeanalizowanie pod kątem identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających wildagliptynę w połączeniu z metforminą w jednej tabletkie.

Zidentyfikowano 8 publikacji będących przeglądami systematycznymi (*Goossen 2012* [11], *Ligueros-Saylan 2010* [12], *Monami 2011* [13], *Monami 2012* [14], *Monami 2013* [15], *Patil 2012* [16], *Richard 2011* [17], *Schweizer 2010* [18]), w których oceniano bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny na tle grupy DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2. W celu przedyskutowania danych dotyczących bezpieczeństwa wildagliptyny, autorzy niniejszego przeglądu zdecydowali przedstawić wnioski płynące z ww. przeglądów.

Zestawienie i wnioski płynące z 7 odnalezionych metaanaliz (*Goossen 2012* [11], *Ligueros-Saylan 2010* [12], *Monami 2011* [13], *Monami 2012* [14], *Monami 2013* [15], *Patil 2012* [16], *Richard 2011* [17]) zostały zebrane oraz pokrótce opisane w poniższej tabeli, natomiast przegląd systematyczny *Schweizer 2010* [18] został opisany osobno w rozdziale 9.8.4 (z uwagi na istotne dane z zakresu oceny bezpieczeństwa).

Z uwagi na charakter omawianych punktów końcowych przegląd systematyczny *Ligueros-Saylan 2010* został dodatkowo opisany pod tabelą. Wykorzystano w tym celu dodatkowe informacje do ww. przeglądu z 3 abstraktów konferencyjnych z *44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Rome, Italy 7 - 11 September 2008)*: *Ligueros-Saylan 2008* [19], *Foley 2008* [20], *Kothny 2008* [21]).

Tabela 153

Zestawienie wyników przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo wildagliptyny na tle grupy inhibitorów DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2 (Goossen 2012 [11], Ligueros-Saylan 2010 [12], Monami 2011 [13], Monami 2012 [14], Monami 2013 [15], Patil 2012 [16], Richard 2011 [17])

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																															
<p>Goossen 2012 [11]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania inhibitorów DPP-4 u pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 17 października 2011 roku.</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: inhibitory DPP-4 (alogliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, wildagliptyna);</p> <p>Komparatory: placebo lub aktywny komparator (OAD) w postaci metforminy, sulfonilomoczników, tiazolidynodionów lub innych;</p> <p>Punkty końcowe: częstość występowania hipoglikemii oraz działań niepożądanych;</p> <p>Metodyka: badania RCT, podwójnie zaślepienie z placebo lub aktywną kontrolą, z czasem trwania leczenia \geq 18 tyg.; badania odnalezione w bazach MEDLINE, CENTRAL, bazach danych wydawców i producentów;</p> <p>Kryteria wykluczenia: badania, w których opisie nie wymieniono podwójnego zaślepienia, tymczasowe analizy, o ile były dostępne aktualne wyniki badania;</p> <p>Język: nie zastosowano ograniczenia na język publikacji.</p>	<p>Włączone badania: 79 RCT (78 w jęz. angielskim, 1 w jęz. niemieckim). Czas trwania badań wynosił od 18 do 104 tyg. W przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania spełniającego predefiniowane kryteria PICO do niniejszego przeglądu.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>RR (95% CI)</th> <th>Wartość I²#</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: działania niepożądane</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>1,02 (0,99; 1,04)</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL</td> <td>1,00 (0,96; 1,04)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs OAD</td> <td>0,94 (0,92; 0,96)*</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs MET</td> <td>0,92 (0,86; 0,99)*</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs SFM</td> <td>0,94 (0,92; 0,97)*</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs TZD</td> <td>1,01 (0,94; 1,07)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs inne</td> <td>0,85 (0,79; 0,92)*</td> <td>89%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: poważne działania niepożądane</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>0,96 (0,85; 1,09)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL</td> <td>0,89 (0,71; 1,11)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs OAD</td> <td>0,95 (0,86; 1,06)</td> <td>17%</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs MET</td> <td>1,07 (0,70; 1,62)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs SFM</td> <td>0,95 (0,85; 1,06)</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs TZD</td> <td>0,92 (0,65; 1,31)</td> <td>72%</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs inne</td> <td>0,94 (0,50; 1,77)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: rezygnacja z badania ze względu na AE</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>1,04 (0,89; 1,22)</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL</td> <td>1,01 (0,77; 1,33)</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: infekcje i zarażenia</td> </tr> </tbody> </table>	Porównywane leki	RR (95% CI)	Wartość I ² #	Punkt końcowy: działania niepożądane			DPP-4 vs PL	1,02 (0,99; 1,04)	18%	WIL vs PL	1,00 (0,96; 1,04)	0%	DPP-4 vs OAD	0,94 (0,92; 0,96)*	47%	DPP-4 vs MET	0,92 (0,86; 0,99)*	0%	DPP-4 vs SFM	0,94 (0,92; 0,97)*	7%	DPP-4 vs TZD	1,01 (0,94; 1,07)	0%	DPP-4 vs inne	0,85 (0,79; 0,92)*	89%	Punkt końcowy: poważne działania niepożądane			DPP-4 vs PL	0,96 (0,85; 1,09)	0%	WIL vs PL	0,89 (0,71; 1,11)	0%	DPP-4 vs OAD	0,95 (0,86; 1,06)	17%	DPP-4 vs MET	1,07 (0,70; 1,62)	0%	DPP-4 vs SFM	0,95 (0,85; 1,06)	21%	DPP-4 vs TZD	0,92 (0,65; 1,31)	72%	DPP-4 vs inne	0,94 (0,50; 1,77)	0%	Punkt końcowy: rezygnacja z badania ze względu na AE			DPP-4 vs PL	1,04 (0,89; 1,22)	1%	WIL vs PL	1,01 (0,77; 1,33)	21%	Punkt końcowy: infekcje i zarażenia		
			Porównywane leki	RR (95% CI)	Wartość I ² #																																																													
			Punkt końcowy: działania niepożądane																																																															
			DPP-4 vs PL	1,02 (0,99; 1,04)	18%																																																													
			WIL vs PL	1,00 (0,96; 1,04)	0%																																																													
			DPP-4 vs OAD	0,94 (0,92; 0,96)*	47%																																																													
			DPP-4 vs MET	0,92 (0,86; 0,99)*	0%																																																													
			DPP-4 vs SFM	0,94 (0,92; 0,97)*	7%																																																													
			DPP-4 vs TZD	1,01 (0,94; 1,07)	0%																																																													
			DPP-4 vs inne	0,85 (0,79; 0,92)*	89%																																																													
			Punkt końcowy: poważne działania niepożądane																																																															
			DPP-4 vs PL	0,96 (0,85; 1,09)	0%																																																													
			WIL vs PL	0,89 (0,71; 1,11)	0%																																																													
			DPP-4 vs OAD	0,95 (0,86; 1,06)	17%																																																													
			DPP-4 vs MET	1,07 (0,70; 1,62)	0%																																																													
DPP-4 vs SFM	0,95 (0,85; 1,06)	21%																																																																
DPP-4 vs TZD	0,92 (0,65; 1,31)	72%																																																																
DPP-4 vs inne	0,94 (0,50; 1,77)	0%																																																																
Punkt końcowy: rezygnacja z badania ze względu na AE																																																																		
DPP-4 vs PL	1,04 (0,89; 1,22)	1%																																																																
WIL vs PL	1,01 (0,77; 1,33)	21%																																																																
Punkt końcowy: infekcje i zarażenia																																																																		

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski															
			DPP-4 vs PL	0,98 (0,93; 1,15) brak danych														
			DPP-4 vs OAD	1,02 (0,97; 1,07) brak danych														
<p>Ligueros-Saylan 2010 [12] Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w porównaniu do komparatorów (placebo i grupa aktywnych komparatorów) w odniesieniu do narządów oraz układów tkanek u pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do maja 2009</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: wildagliptyna w dawce 50 mg lub 100 mg dziennie w monoterapii;</p> <p>Komparatory: wildagliptyna w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) (MET, TZD, SFM) lub insuliną;</p> <p>Punkty końcowe: działania niepożądane związane z wątrobą, trzustką, skórą oraz infekcjami;</p> <p>Metodyka: badania kliniczne fazy II lub III; badania trwające od ≥ 12 do > 104 tyg.;</p> <p>Język: nie podano</p>	<p>Wnioski: Względne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest statystycznie istotnie mniejsze w grupie inhibitorów DPP-4 w porównaniu z lekami OAD ogółem, metforminą, sulfonilomocznikami oraz innymi OAD.</p> <p>W porównaniu do placebo, w grupie pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4 nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania wymienionych w powyższej tabeli działań niepożądanych. Również w porównaniu wildagliptyny jako jednego z inhibitorów DPP-4 do placebo nie zarejestrowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania analizowanych działań niepożądanych.</p> <p>Włączone badania: 38 badań klinicznych (łącznie z badaniami typu <i>open-label</i>) z czasem trwania 12 – 104 tyg. W badaniach wzięło udział 2049 pts otrzymujących 50 mg WIL raz dziennie, 6116 pts otrzymujących po 50 mg WIL dwa razy dziennie oraz 6210 pts otrzymujących komparator. Wśród badań uwzględnionych w niniejszym przeglądzie: 18 dotyczy wiladagliptyny w monoterapii, 11 wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z MET (w tym przedstawione w analizie głównej badanie Ferrannini 2009), 4 – gdzie interwencją jest WIL/TZD, 2 – z interwencją w postaci WIL/SFM oraz 2 badania przedstawiające wyniki dla terapii skojarzonej w połączeniu z insuliną.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1281 1007 2083 1361"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="2">OR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>WIL 50 mg 1xd vs WIL/(OAD lub INS)</th> <th>WIL 50 mg 2xd vs WIL/(OAD lub INS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(ALT/AST) $\geq 3 \times$ ULN</td> <td>1,60 (0,46; 5,49)</td> <td>1,24 (0,80; 1,93)</td> </tr> <tr> <td>(ALT/AST) $\geq 3 \times$ ULN i bilirubina $> ULN$</td> <td>0,21 (<0,01; 6,54)</td> <td>1,19 (0,29; 4,90)</td> </tr> <tr> <td>Wybrane AE dotyczące wątroby#</td> <td>1,29 (0,61; 2,70)</td> <td>0,87 (0,64; 1,19)</td> </tr> </tbody> </table>		Punkt końcowy	OR (95% CI)		WIL 50 mg 1xd vs WIL/(OAD lub INS)	WIL 50 mg 2xd vs WIL/(OAD lub INS)	(ALT/AST) $\geq 3 \times$ ULN	1,60 (0,46; 5,49)	1,24 (0,80; 1,93)	(ALT/AST) $\geq 3 \times$ ULN i bilirubina $> ULN$	0,21 (<0,01; 6,54)	1,19 (0,29; 4,90)	Wybrane AE dotyczące wątroby#	1,29 (0,61; 2,70)	0,87 (0,64; 1,19)
Punkt końcowy	OR (95% CI)																	
	WIL 50 mg 1xd vs WIL/(OAD lub INS)	WIL 50 mg 2xd vs WIL/(OAD lub INS)																
(ALT/AST) $\geq 3 \times$ ULN	1,60 (0,46; 5,49)	1,24 (0,80; 1,93)																
(ALT/AST) $\geq 3 \times$ ULN i bilirubina $> ULN$	0,21 (<0,01; 6,54)	1,19 (0,29; 4,90)																
Wybrane AE dotyczące wątroby#	1,29 (0,61; 2,70)	0,87 (0,64; 1,19)																

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski		
			Wybrane poważne AE dotyczące wątroby#	1,08 (0,15; 7,76)	1,13 (0,35; 3,67)
			Wybrane AE dotyczące trzustki#	0,76 (0,15; 3,89)	0,70 (0,26; 1,88)
			AE związane z infekcjami/zakażeniami#	0,88 (0,75; 1,04)	1,04 (0,96; 1,13)
			wybrane AE dotyczące skóry#	1,93 (0,93; 3,99)	1,10 (0,80; 1,51)
			wybrane poważne AE dot. skóry#	0,23 (<0,01; 7,11)	0,84 (0,29; 2,49)
			#określone na podstawie badań RCT z wyłączeniem badań typu <i>open-label</i> ,		
			Wnioski: analiza powyższych działań niepożądanych nie wskazuje na statystycznie istotne różnice w częstości ich występowania między grupami pacjentów przyjmujących wildagliptynę (zarówno w dawce 50 mg jak i 100 mg dziennie) lub WIL w skojarzeniu z MET, TZD, SFM lub insuliną.		
<p>Monami 2011 [13]</p> <p>Źródło finansowania: praca została wykonana jako część działalności instytucjonalnej autorów bez zewnętrznego finansowania</p>	<p>Cel: ocena wpływu inhibitorów DPP-4 na częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych, nowotworów oraz zapalenia trzustki;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 1 marca 2011 roku.</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: inhibitory DPP-4 (DPP-4);</p> <p>Komparatory: placebo lub aktywny komparator (OAD (poza DPP-4) i/lub insulina)</p> <p>Punkty końcowe: częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), nowotworów oraz zapalenia trzustki;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT na populacjach ludzkich znalezione w bazach Medline, Embase oraz stronach Clinical Trials, FDA i EMA (badania kompletne, ale nieopublikowane); • Słowa kluczowe wyszukiwania: 	<p>Włączone badania: 53 badania RCT, 35 spośród tych badań miało, jako kontrolę placebo, a 15 – aktywny komparator. Wśród badań włączonych do analizowanego przeglądu, 10 dotyczyły porównania wildagliptyny z placebo, 3 dla porównania WIL z MET oraz 2 porównujące WIL z SFM (w tym badanie <i>Ferrannini 2009</i> opisane w analizie głównej niniejszego raportu). Należy podkreślić, iż autorzy przeglądu nie brali pod uwagę występujących skojarzeń.</p>		
			Wyniki:		
			Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p
			Punkt końcowy: nowotwory		
			DPP-4 vs (PL lub OAD)	1,020 (0,742; 1,402)	0,904
			DPP-4 vs GL-1 RA	1,002 (0,725; 1,384)	0,99
			DPP-4 vs PL	1,009 (0,657; 1,550)	0,97
			WIL vs (PL lub OAD)	0,818 (0,434; 1,543)	0,536

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski				
		<p>'vildagliptin', 'sitagliptin', 'saxagliptin', 'alogliptin', 'linagliptin', 'dutogliptin';</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania trwające nie krócej niż 24 tyg. porównujące inhibitory DPP-4 z placebo lub aktywną kontrolą; <p>Kryteria wykluczenia: badania trwające krócej niż 24 tyg.; badania z udziałem pacjentów bez cukrzycy lub z cukrzycą typu 1;</p> <p>Język: nie podano</p>	Punkt końcowy: nowotwory trzustki				
			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,586 (0,212; 1,616)	0,30		
			Punkt końcowy: zapalenie trzustki				
			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,786 (0,357; 1,734)	0,55		
			DPP-4 vs PL	0,586 (0,212; 1,616)	0,30		
			Punkt końcowy: zgony ogólnie				
			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,668 (0,396; 1,124)	0,149		
			Punkt końcowy: zgony z powodu CVD				
			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,505 (0,252; 1,011)	0,054		
			Punkt końcowy: MACE				
			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,689 (0,528; 0,899)*	0,006		
			DPP-4 vs GL-1 RA	0,686 (0,524; 0,897)*	0,006		
			DPP-4 vs PL	0,705 (0,500; 0,993)*	0,045		
			WIL vs (PL lub OAD)	0,666 (0,428; 1,036)	0,072		
			*Wyniki istotne statystycznie				
<p>Wnioski: Odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść inhibitorów DPP-4 w porównaniu do grupy komparatora (PL lub OAD), jak również w porównaniu do samego placebo lub antagonistów receptora GL-1 pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Świadczy to o tym, iż stosowanie leków z grupy DPP-4 zmniejsza prawdopodobieństwo występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. Różnice między grupami dla pozostałych punktów końcowych nie wykazują istotności statystycznej. Porównanie wildagliptyny z grupą komparatora (PL lub OAD) nie dowodzi występowania statystycznie istotnych różnic w częstości występowania nowotworów lub poważnych incydentów sercowo-naczyniowych.</p>							

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																			
<p>Monami 2012 [14] Źródło finansowania: Novartis</p>	<p>Cel: ocena wpływu inhibitorów DPP-4 na lipidy we krwi w porównaniu do placebo i innych doustnych leków przeciwcukrzycowych (OAD);</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 31 grudnia 2010</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: inhibitory DPP-4;</p> <p>Komparatory: placebo lub OAD inne niż DPP-4 (metformina/placebo, pioglitazon, eksenatyd, liraglutyd)</p> <p>Punkty końcowe: zmiany stężenia cholesterolu (całkowitego, HDL i LDL) oraz triglicerydów; liczba pacjentów przyjmujących leki obniżające poziom lipidów; zgony (ogólnie oraz z powodu CVD), ostry zawał serca, udar, sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, przewlekła niewydolność serca;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT znalezione w bazach Medline, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov (badania zakończone, nieopublikowane); • Słowa kluczowe wyszukiwania: 'vildagliptin', 'sitagliptin', 'saxagliptin', 'alogliptin', 'linagliptin', i/lub 'dutogliptin'; • Badania RCT z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, badania RCT z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2 (o ile były w nich podane wyniki z podziałem na wymienione grupy pacjentów); • Wielkość populacji ≥ 100 pts, czas trwania badania ≥ 24 tyg.; • Badania zawierające dane dotyczące całkowitego cholesterolu, HDL i LDL oraz triglicerydów; <p>Język: angielski</p>	<p>Włączone badania: 17 badań RCT spełniające kryteria włączenia, zawierające wyniki dla rozpatrywanych punktów końcowych. W ramach włączonych do omawianego przeglądu badań odnaleziono 2 badania porównujące wildagliptynę z placebo, 2 – wildagliptynę z pioglitazonem oraz 1, w którym interwencją jest WIL a komparatorem MET.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>MD (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: całkowity cholesterol [mmol/L]</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>-0,177 (-0,289; -0,065)*</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs GLP-1RA</td> <td>0,075 (0,066; 0,085)*</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PIO</td> <td>-0,298 (-0,490; -0,106)*</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>-0,728 (-0,754; -0,698)*</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>WIL vs (PL lub OAD)</td> <td>-0,423 (-0,591; -0,255)*</td> <td>0,004</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: HDL [mmol/L]</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>brak danych</td> <td>brak danych</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs GLP-1RA</td> <td>0,000 (-0,002; 0,002)</td> <td>1,000</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PIO</td> <td>-0,054 (-0,177; 0,068)</td> <td>0,384</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>-0,007 (-0,030; 0,017)</td> <td>0,576</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: triglicerydy [mmol/L]</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>-0,147 (-0,263; -0,031)*</td> <td>0,013</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs GLP-1RA</td> <td>-0,010 (-0,042; 0,022)</td> <td>0,545</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PIO</td> <td>-0,026 (-0,241; 0,294)</td> <td>0,847</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>-0,224 (-0,391; -0,056)*</td> <td>0,009</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wyniki istotne statystycznie</p> <p>Wnioski: Inhibitory DPP-4 wywołują statystycznie lepszy efekt pod</p>	Porównywane leki	MD (95% CI)	Wartość p	Punkt końcowy: całkowity cholesterol [mmol/L]			DPP-4 vs (PL lub OAD)	-0,177 (-0,289; -0,065)*	0,002	DPP-4 vs GLP-1RA	0,075 (0,066; 0,085)*	0,000	DPP-4 vs PIO	-0,298 (-0,490; -0,106)*	0,002	DPP-4 vs PL	-0,728 (-0,754; -0,698)*	0,000	WIL vs (PL lub OAD)	-0,423 (-0,591; -0,255)*	0,004	Punkt końcowy: HDL [mmol/L]			DPP-4 vs (PL lub OAD)	brak danych	brak danych	DPP-4 vs GLP-1RA	0,000 (-0,002; 0,002)	1,000	DPP-4 vs PIO	-0,054 (-0,177; 0,068)	0,384	DPP-4 vs PL	-0,007 (-0,030; 0,017)	0,576	Punkt końcowy: triglicerydy [mmol/L]			DPP-4 vs (PL lub OAD)	-0,147 (-0,263; -0,031)*	0,013	DPP-4 vs GLP-1RA	-0,010 (-0,042; 0,022)	0,545	DPP-4 vs PIO	-0,026 (-0,241; 0,294)	0,847	DPP-4 vs PL	-0,224 (-0,391; -0,056)*	0,009
	Porównywane leki	MD (95% CI)	Wartość p																																																			
Punkt końcowy: całkowity cholesterol [mmol/L]																																																						
DPP-4 vs (PL lub OAD)	-0,177 (-0,289; -0,065)*	0,002																																																				
DPP-4 vs GLP-1RA	0,075 (0,066; 0,085)*	0,000																																																				
DPP-4 vs PIO	-0,298 (-0,490; -0,106)*	0,002																																																				
DPP-4 vs PL	-0,728 (-0,754; -0,698)*	0,000																																																				
WIL vs (PL lub OAD)	-0,423 (-0,591; -0,255)*	0,004																																																				
Punkt końcowy: HDL [mmol/L]																																																						
DPP-4 vs (PL lub OAD)	brak danych	brak danych																																																				
DPP-4 vs GLP-1RA	0,000 (-0,002; 0,002)	1,000																																																				
DPP-4 vs PIO	-0,054 (-0,177; 0,068)	0,384																																																				
DPP-4 vs PL	-0,007 (-0,030; 0,017)	0,576																																																				
Punkt końcowy: triglicerydy [mmol/L]																																																						
DPP-4 vs (PL lub OAD)	-0,147 (-0,263; -0,031)*	0,013																																																				
DPP-4 vs GLP-1RA	-0,010 (-0,042; 0,022)	0,545																																																				
DPP-4 vs PIO	-0,026 (-0,241; 0,294)	0,847																																																				
DPP-4 vs PL	-0,224 (-0,391; -0,056)*	0,009																																																				

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																				
			<p>względem stężenia całkowitego cholesterolu niż porównywane łącznie komparatory (ogólnie, w porównaniu do PIO oraz PL), statystycznie gorszy niż GLP-1RA. Pod względem redukcji HDL, statystycznie istotne różnice na korzyść DPP-4 występują w porównaniu do PIO oraz PL. W porównaniu do komparatorów ogółem oraz do placebo występuje istotność statystyczna na korzyść DPP-4 pod względem redukcji poziomu triglicerydów. Biorąc pod uwagę wyniki dla poszczególnych inhibitorów DPP-4, porównanie wildagliptyny z komparatorami ogółem pod względem redukcji stężenia cholesterolu wskazuje na istotność statystyczną na korzyść wildagliptyny.</p>																																				
<p>Monami 2013 [15] Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Cel: 1) ocena wpływu inhibitorów DPP-4 na poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) z uwzględnieniem zawałów serca, udarów oraz zgonów spowodowanych przez CVD; 2) oszacowanie, czy redukcja ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych jest powiązana z tradycyjnymi czynnikami ryzyka CVD (poziom HbA_{1c}, profil lipidowy i ciśnienie krwi)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 1 marca 2012</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: inhibitory DPP-4;</p> <p>Komparatory: placebo lub aktywny lek (inne niż DPP-4 doustne leki hipoglikemiczne i/lub insulina);</p> <p>Punkty końcowe: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), zawały serca, udary, zgony, poziom HbA_{1c}, profil lipidowy, ciśnienie krwi;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT z udziałem ludzi znalezione w bazach <i>Medline, Embase</i> oraz <i>ClinicalTrials.gov</i>, www.merc.com, www.novartisclinicaltrials.com, www.studyresults.org, stronach FDA i EMA (badania zakończone, nieopublikowane); • Słowa kluczowe wyszukiwania: 'vildagliptin', 'sitagliptin', 'saxagliptin', 'alogliptin', 'linagliptin', 'dutogliptin'; • Badania RCT z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, porównujące DPP-4 z placebo lub aktywnym komparatorem (inne niż DPP-4 doustne leki hipoglikemiczne i/lub insulina); • Czas trwania badania ≥ 24 tyg.; <p>Kryteria wykluczenia: badania</p>	<p>Włączone badania: 70 badań RCT spełniające kryteria włączenia, z czego w 45 komparatorem było placebo a w 18 lek hipoglikemiczny inny niż DPP-4, w pozostałych 7 badaniach komparatorem było zarówno placebo jak i lek hipoglikemiczny. Średni czas obserwacji wynosił 44,1 tygodni. Do przedstawionej metaanalizy włączono 16 badań, w których analizowaną interwencją była wildagliptyna, w tym: w 5 komparatorem było PL, w 3 – MET a w 1 GLI (<i>Ferrannini 2009</i>). W pozostałych badaniach z wildagliptyną komparatorami były akarboza, rozyglitazon lub pioglitazon.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1281 810 2083 1380"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: MACE</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,71 (0,59; 0,86)*</td> <td>0,64</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>0,72 (0,56; 0,92)*</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td>WIL vs (PL lub OAD)</td> <td>0,61 (0,43; 0,86)*</td> <td>0,89</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,64 (0,44; 0,94)*</td> <td>0,27</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: udar</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,77 (0,48; 1,24)</td> <td>0,14</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zgony</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,60 (0,41; 0,88)*</td> <td>0,28</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zgony z powodu CVD</td> </tr> </tbody> </table>	Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p	Punkt końcowy: MACE			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,71 (0,59; 0,86)*	0,64	DPP-4 vs PL	0,72 (0,56; 0,92)*	0,01	WIL vs (PL lub OAD)	0,61 (0,43; 0,86)*	0,89	Punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,64 (0,44; 0,94)*	0,27	Punkt końcowy: udar			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,77 (0,48; 1,24)	0,14	Punkt końcowy: zgony			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,60 (0,41; 0,88)*	0,28	Punkt końcowy: zgony z powodu CVD		
Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p																																					
Punkt końcowy: MACE																																							
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,71 (0,59; 0,86)*	0,64																																					
DPP-4 vs PL	0,72 (0,56; 0,92)*	0,01																																					
WIL vs (PL lub OAD)	0,61 (0,43; 0,86)*	0,89																																					
Punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego																																							
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,64 (0,44; 0,94)*	0,27																																					
Punkt końcowy: udar																																							
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,77 (0,48; 1,24)	0,14																																					
Punkt końcowy: zgony																																							
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,60 (0,41; 0,88)*	0,28																																					
Punkt końcowy: zgony z powodu CVD																																							

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																					
		trwające krócej niż 24 tyg.; badania z udziałem pacjentów bez cukrzycy lub z cukrzycą typu 1; Język: nie podano	<table border="1"> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,67 (0,39; 1,14)</td> <td>0,76</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Poziom HbA_{1c}, cholesterol całkowity i HDL, ciśnienie krwi po zastosowaniu DPP-4 w stosunku do wartości wyjściowych</td> </tr> <tr> <td>parametr</td> <td>MD (95% CI)</td> <td>Wartość p</td> </tr> <tr> <td>zmiana HbA_{1c} [%]</td> <td>-0,4 (-0,5; -0,3)*</td> <td><0,01</td> </tr> <tr> <td>cholesterol [mmol/L]</td> <td>-0,28 (-0,46; -0,10)*</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>HDL [mmol/L]</td> <td>-0,02 (-0,004; 0,01)</td> <td>0,21</td> </tr> <tr> <td>ciśnienie krwi [mmHg]</td> <td>-0,1 (-1,2; 0,8)</td> <td>0,76</td> </tr> </table> <p>*Wyniki istotne statystycznie</p> <p>Wnioski: Porównanie inhibitorów DPP-4 z innymi OAD i/lub insuliną wskazuje na statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji pod względem MACE, zawałów serca oraz zgonów ogółem, jak również redukcji HbA_{1c} i stężenia cholesterolu ogółem. Porównanie DPP-4 z placebo również jest korzystne dla grupy interwencji pod względem częstości występowania MACE. Porównanie wildagliptyny jako leku z grupy DPP-4 z grupą komparatora (placebo lub inne doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub insulina) wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść WIL w częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo- naczyniowych.</p>	DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,67 (0,39; 1,14)	0,76	Poziom HbA_{1c}, cholesterol całkowity i HDL, ciśnienie krwi po zastosowaniu DPP-4 w stosunku do wartości wyjściowych			parametr	MD (95% CI)	Wartość p	zmiana HbA_{1c} [%]	-0,4 (-0,5; -0,3)*	<0,01	cholesterol [mmol/L]	-0,28 (-0,46; -0,10)*	0,02	HDL [mmol/L]	-0,02 (-0,004; 0,01)	0,21	ciśnienie krwi [mmHg]	-0,1 (-1,2; 0,8)	0,76
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,67 (0,39; 1,14)	0,76																						
Poziom HbA_{1c}, cholesterol całkowity i HDL, ciśnienie krwi po zastosowaniu DPP-4 w stosunku do wartości wyjściowych																								
parametr	MD (95% CI)	Wartość p																						
zmiana HbA_{1c} [%]	-0,4 (-0,5; -0,3)*	<0,01																						
cholesterol [mmol/L]	-0,28 (-0,46; -0,10)*	0,02																						
HDL [mmol/L]	-0,02 (-0,004; 0,01)	0,21																						
ciśnienie krwi [mmHg]	-0,1 (-1,2; 0,8)	0,76																						
Patil 2012 [16] <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>	Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania doustnych inhibitorów DPP-4 pod kątem incydentów sercowo-naczyniowych (CV); Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 30 września 2011	Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: inhibitory DPP-4 w monoterapii; Komparatory: doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD) lub placebo; Punkty końcowe: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z powodu CVD, nie śmiertelne zawały mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, udar, niewydolność serca, arytmia, w tym migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy i palpitacje); Metodyka:	Włączone badania: 18 badań RCT spełniające kryteria włączenia. Mediana czasu trwania terapii wynosiła 46,4 tyg. Do przedstawionej metaanalizy włączono 7 badań, w których analizowaną interwencją była wildagliptyna, w tym: w 2 komparatorom było PL, w 3 – MET a w 1 SFM oraz 1 - TZD. Wyniki: <table border="1"> <tr> <td>Porównywane leki</td> <td>RR (95% CI)</td> <td>Wartość p</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,48 (0,31; 0,75)*</td> <td>0,001</td> </tr> <tr> <td>WIL vs (PL lub OAD)</td> <td>0,50 (0,13; 1,92)</td> <td>0,31</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>1,05 (0,39; 2,82)</td> <td>0,92</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs MET</td> <td>0,42</td> <td>0,02</td> </tr> </table>	Porównywane leki	RR (95% CI)	Wartość p	Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,48 (0,31; 0,75)*	0,001	WIL vs (PL lub OAD)	0,50 (0,13; 1,92)	0,31	DPP-4 vs PL	1,05 (0,39; 2,82)	0,92	DPP-4 vs MET	0,42	0,02			
Porównywane leki	RR (95% CI)	Wartość p																						
Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe																								
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,48 (0,31; 0,75)*	0,001																						
WIL vs (PL lub OAD)	0,50 (0,13; 1,92)	0,31																						
DPP-4 vs PL	1,05 (0,39; 2,82)	0,92																						
DPP-4 vs MET	0,42	0,02																						

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																								
		<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT porównujące DPP-4 z innymi doustnymi lekami hipoglikemicznymi znalezione w bazach Medline (od 1980 do września 2011), Cochrane Collaborative, Scopus oraz ClinicalTrials.gov; • Słowa kluczowe wyszukiwania: 'DPP4i', 'vildagliptin', 'sitagliptin', 'saxagliptin', 'alogliptin', 'linagliptin', 'dutogliptin', 'gliptins'; • Badania zawierające dane dotyczące sercowo-naczyniowych działań niepożądanych (zgony z powodu CVD, nie śmiertelne zawały mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, udar, niewydolność serca, arytmia); • Czas trwania badania ≥ 24 tyg.; <p>Język: angielski</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>(0,20; 0,87)*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs inne</td> <td>0,33 (0,16; 0,67)*</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniach trwających < 52 tyg.</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,78 (0,38; 1,60)</td> <td>0,50</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniach trwających ≥ 52 tyg.</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,37 (0,21; 0,63)*</td> <td>0,0003</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego lub ostry zespół sercowy (nie śmiertelne)</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,40 (0,18; 0,88)*</td> <td>0,02</td> </tr> </table> <p>*Wyniki istotne statystycznie</p> <p>Wnioski: Porównanie inhibitorów DPP-4 z innymi OAD lub placebo wskazuje, iż względne ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych jest statystycznie istotnie mniejsze w grupie inhibitorów DPP-4 w stosunku do innych doustnych leków przeciwcukrzycowych i placebo oraz w stosunku do metforminy jak również innych aktywnych doustnych OAD. W przypadku badań trwających od 24-52 tyg. nie występują statystycznie istotne różnice w częstości poważnych CV między grupami DPP-4 a komparatorami (PL lub OAD). Ryzyko względne wystąpienia zawału serca lub ostrego zespołu sercowego jest statystycznie istotnie mniejsze w grupie DPP-4 niż w grupie komparatorów. Porównanie wildagliptyny jako leku z grupy DPP-4 z grupą komparatora (placebo lub inne doustne leki przeciwcukrzycowe) nie wskazuje na istotną statystycznie różnicę w częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych między porównywanymi grupami.</p>		(0,20; 0,87)*		DPP-4 vs inne	0,33 (0,16; 0,67)*	0,002	Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniach trwających < 52 tyg.			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,78 (0,38; 1,60)	0,50	Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniach trwających ≥ 52 tyg.			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,37 (0,21; 0,63)*	0,0003	Punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego lub ostry zespół sercowy (nie śmiertelne)			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,40 (0,18; 0,88)*	0,02
	(0,20; 0,87)*																										
DPP-4 vs inne	0,33 (0,16; 0,67)*	0,002																									
Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniach trwających < 52 tyg.																											
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,78 (0,38; 1,60)	0,50																									
Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniach trwających ≥ 52 tyg.																											
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,37 (0,21; 0,63)*	0,0003																									
Punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego lub ostry zespół sercowy (nie śmiertelne)																											
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,40 (0,18; 0,88)*	0,02																									
<p>Richard 2011 [17]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: przegląd danych dotyczących tolerancji inhibitorów DPP-4;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: styczeń</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: inhibitory DPP-4 w monoterapii;</p> <p>Komparatory: placebo lub leki przeciwcukrzycowe (biguanidy, tiazolonidodiony, sulfonilomoczniki, insulina);</p> <p>Punkty końcowe: działania niepożądane</p>	<p>Włączone badania: 45 badań klinicznych spełniające kryteria włączenia. Czas trwania badań wynosił od 1 do 104 tyg. Do przedstawionej metaanalizy włączono 14 badań, w których analizowaną interwencją była wildagliptyna, w tym: w 5 komparatorze było PL, w 3 – MET a w 1 GLI (Ferrannini 2009). W pozostałych badaniach z wildagliptyną komparatorami były akarboza, rozyglitazon lub pioglitazon.</p>																								

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																								
	2000 – czerwiec 2001	<p>Metodyka: Przeszukiwano bazy PubMed oraz <i>Web of Science</i>;</p> <ul style="list-style-type: none"> Słowa kluczowe wyszukiwania: 'dipeptyl peptidase-4 inhibitor', 'vildagliptin', 'sitagliptin', 'saxagliptin', 'alogliptin', 'linagliptin', 'safety', 'tolerability', 'efficacy', 'effect', 'AE', 'adverse effect'; Podwójnie zaślepione badania RCT dotyczące pacjentów powyżej 18 r.ż. z cukrzycą typu 2 oraz HbA_{1c} ≥ 6,5%, którzy nie przechodzili wcześniej terapii przeciwcukrzycowej lub czas od jej zakończenia wynosił co najmniej 6 m-cy; Badania, w których pacjenci przyjmowali DPP-4 w monoterapii; Badania zawierające dane dotyczące działań niepożądanych; <p>Kryteria wykluczenia: badania z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 lub pacjentów mających poważne komplikacje cukrzycowe lub choroby sercowo-naczyniowe na 6 m-cy przed rozpoczęciem badania, choroby wątroby i/lub zaburzenia czynności nerek;</p> <p>Język: angielski</p>	<p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1281 295 2078 853"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zapalenie trzustki</td> </tr> <tr> <td>WIL 50 mg</td> <td>2049</td> <td rowspan="2">10 (-)</td> </tr> <tr> <td>WIL 100 mg</td> <td>6116</td> </tr> <tr> <td>inne leki przeciwcukrzycowe</td> <td>-</td> <td>11 (-)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: infekcje</td> </tr> <tr> <td>WIL 50 mg</td> <td>2049</td> <td>522 (25,5%)</td> </tr> <tr> <td>WIL 100 mg</td> <td>6116</td> <td>2162 (35,3%)</td> </tr> <tr> <td>inne leki przeciwcukrzycowe</td> <td>-</td> <td>2014 (32,4%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: AE dotyczące skóry</td> </tr> <tr> <td>WIL 50 mg</td> <td>2049</td> <td>26 (1,3%)</td> </tr> <tr> <td>WIL 100 mg</td> <td>6116</td> <td>95 (1,6%)</td> </tr> <tr> <td>inne leki przeciwcukrzycowe</td> <td>-</td> <td>78 (1,3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wyniki istotne statystycznie</p> <p>Wnioski: W omawianej pracy nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupami pacjentów przyjmujących wildagliptynę w monoterapii (w dawce 50 lub 100 mg dziennie) a przyjmujących inne leki przeciwcukrzycowe (biguanidy, tiazolidonidony, sulfonilomoczniki lub insulinę) pod względem częstości występowania podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych. Dane przedstawione w powyższej tabeli pokazują, iż odsetek pacjentów doświadczających zapalenia trzustki czy działań niepożądanych dotyczących skóry jest zbliżony w każdej z analizowanych grup. W grupie przyjmującej 50 mg WIL dziennie, odsetek pacjentów doświadczających infekcji jest mniejszy o ok. 10% niż pozostałych grupach.</p>			Porównywane leki	N	n (%)	Punkt końcowy: zapalenie trzustki			WIL 50 mg	2049	10 (-)	WIL 100 mg	6116	inne leki przeciwcukrzycowe	-	11 (-)	Punkt końcowy: infekcje			WIL 50 mg	2049	522 (25,5%)	WIL 100 mg	6116	2162 (35,3%)	inne leki przeciwcukrzycowe	-	2014 (32,4%)	Punkt końcowy: AE dotyczące skóry			WIL 50 mg	2049	26 (1,3%)	WIL 100 mg	6116	95 (1,6%)	inne leki przeciwcukrzycowe	-	78 (1,3%)
Porównywane leki	N	n (%)																																									
Punkt końcowy: zapalenie trzustki																																											
WIL 50 mg	2049	10 (-)																																									
WIL 100 mg	6116																																										
inne leki przeciwcukrzycowe	-	11 (-)																																									
Punkt końcowy: infekcje																																											
WIL 50 mg	2049	522 (25,5%)																																									
WIL 100 mg	6116	2162 (35,3%)																																									
inne leki przeciwcukrzycowe	-	2014 (32,4%)																																									
Punkt końcowy: AE dotyczące skóry																																											
WIL 50 mg	2049	26 (1,3%)																																									
WIL 100 mg	6116	95 (1,6%)																																									
inne leki przeciwcukrzycowe	-	78 (1,3%)																																									

9.8.1. Ligueros–Saylan 2008 [19]

Abstrakt konferencyjny *Ligueros–Saylan 2008*: 'Vildagliptin therapy is not associated with an increased risk of pancreatitis' [19] dotyczy oceny bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2. Celem powyższego doniesienia naukowego było sprawdzenie hipotezy czy leczenie ocenianą interwencją w ww. populacji pacjentów jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zapalenia trzustki.

Z 33 prób klinicznych II i III fazy, w których terapia wildagliptyną trwała od 12 do 104 tygodni zebrano dane z zakresu ocenianego bezpieczeństwa (działania niepożądane związane z zapaleniem trzustki). W analizie uwzględniono 2033 pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 50 mg raz dziennie, 5601 pacjentów przyjmujących oceniany lek w dawce 50 mg dwa razy dziennie oraz 5667 pacjentów z grupy komparatora (placebo lub leczenie aktywne: metformina, glimepiryd, gliklazyd, akarboza, pioglitazon, rozyglitazon). Autorzy niniejszego raportu poniżej przedstawią wyniki jedynie dla dawki zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem (50 mg dwa razy dziennie).

Autorzy niniejszego abstraktu konferencyjnego przeprowadzili metaanalizę metodą Peto (*the Peto fixed effects*). Wyniki zostały zaprezentowane w postaci ilorazu szans (*odds ratio*).

Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do metaanalizy.

Tabela 154.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do metaanalizy (*Ligueros-Saylan 2008*) [19]

Parametr		<i>Ligueros-Saylan 2008</i>	
		WIL	Komparator
Liczba pacjentów, N		5601	5667
Średni wiek, lata (SD)		55,1 (10,5)	56,2 (10,6)
Kobiety, n (%)		2505 (44,7)	2558 (45,1)
Mężczyźni, n (%)		3096 (55,3)	3109 (54,9)
Rasa, n (%)	Kaukaska	4051 (72,3)	4085 (72,1)
	Hiszpańska lub latynoska	602 (10,7)	715 (12,6)
	Czarna	232 (4,1)	218 (3,8)
	Azjatycka	629 (11,2)	522 (9,2)
	Inne	87 (1,6)	127 (2,2)
Średnie BMI w kg/m ² (SD)		31,4 (5,5)	31,3 (5,5)
Średni poziom FGP w mmol/l [SD]		10,0 (2,7)	9,7 (2,7)
Średni procentowy poziom HbA _{1c} (SD)		8,2 (1,1)	8,0 (1,1)
Średni czas trwania cukrzycy w latach (SD)		4,0 (5,0)	4,4 (5,2)

Na podstawie danych zawartych w tabeli można zaobserwować, iż charakterystyki wyjściowe grupy wildagliptyny (WIL) oraz grupy komparatora były do siebie zbliżone. Eksperymentem objęto pacjentów dorosłych, średnio po 55 roku życia. Największy odsetek (ponad 72%) stanowili chorzy rasy kaukaskiej. Uczestnicy eksperymentu byli osobami z wskaźnikiem BMI powyżej 30 kg/m².

Wyjściowy poziom hemoglobiny glikowanej oraz FPG był dobrze zbilansowany pomiędzy analizowanymi grupami. Średni czas trwania cukrzycy w analizowanej grupie pacjentów wynosił ponad 4 lata.

Analiza bezpieczeństwa dotyczyła oceny działań niepożądanych związanych z zapaleniem trzustki: zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki, podwyższony poziom lipazy.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 155.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zapaleniem trzustki (Ligueros-Saylan 2008)

Działania niepożądane	Interwencja	N	n (%)
Działania niepożądane związane z zapaleniem trzustki ogółem	WIL	5601	7 (0,1)
	Grupa komparatora	5667	9 (0,2)
Zapalenie trzustki	WIL	5601	3 (0,1)
	Grupa komparatora	5667	5 (0,1)
Ostre zapalenie trzustki	WIL	5601	4 (0,1)
	Grupa komparatora	5667	3 (0,1)
Podwyższony poziom lipazy	WIL	5601	0 (0,0)
	Grupa komparatora	5667	1 (0,0)

W oparciu o powyższe dane można stwierdzić, iż odsetek działań niepożądanych związanych z zapaleniem trzustki jest bardzo niski (0,1% vs 0,2%). Odsetki pacjentów, u których wystąpiły oceniane działania niepożądane były zbliżone w obu analizowanych grupach terapeutycznych.

Poniżej przedstawiono obliczony przez autorów abstraktu iloraz szans wystąpienia w okresie leczenia działań niepożądanych związanych z zapaleniem trzustki ogółem. Autorzy przeprowadzonej agregacji danych uwzględnili jedynie dane z wiarygodnych podwójnie maskowanych prób klinicznych.

Tabela 156

Liczba i odsetki pacjentów oraz obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych związanych z zapaleniem trzustki ogółem (Ligueros-Saylan 2008)

Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
WIL	5601	7 (0,12)	0,78 (0,28; 2,19)
Grupa komparatora	4373 (0,18)	8 (0,18)	

Obliczony przez autorów powyższego doniesienia konferencyjnego iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego w okresie leczenia wildagliptyną w dawce 50 mg dwa razy dziennie w porównaniu do grupy kontrolnej wynosi 0,78 (95% CI: 0,28; 2,19). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

Podsumowując, częstość wystąpienia działań niepożądanych związanych z zapaleniem trzustki ogółem była bardzo niska. W oparciu o otrzymane wyniki można wnioskować o braku zwiększonego ryzyka wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 poddanych terapii wildagliptyną.

9.8.2. Foley 2008 [20]

W posterze: '*Lack of vildagliptin effects on the immune system*' analizowano wpływ leczenia wildagliptyną na układ odpornościowy. Autorzy powyższej publikacji przedstawili wyniki płynące zarówno z przedklinicznych badań na zwierzętach, jak również z badań klinicznych II i III fazy. Autorzy niniejszego raportu przedstawia poniżej wyniki, które zostały zaczerpnięte z prób klinicznych.

Do analizy włączono populację pacjentów z 33 badań zarówno II, jak i III fazy, w których okres obserwacji wynosi od 12 do 104 tygodni. Charakterystyka wyjściowa pacjentów została przedstawiona i omówiona we wcześniejszym posterze – *Ligueros-Saylan 2008*.

Ocena bezpieczeństwa uwzględniona w niniejszym abstrakcie konferencyjnym dotyczyła działań niepożądanych związanych z infekcjami i zakażeniami (zgodnie z klasyfikacją *System Organ Class*). Agregacja danych została przeprowadzona przy pomocy metody Peto (*the Peto fixed effects*). Wyniki zostały zaprezentowane w postaci ilorazu szans (*odds ratio*).

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa z zakresu wystąpienia infekcji oraz zakażeń zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 157.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z infekcjami i zakażeniami (Foley 2008)

Działania niepożądane	Interwencja	N*	n (%)
Infekcje i zakażenia wg SOC	WIL	5601	1967 (35,1)
	Grupa komparatora	4373	1562 (35,7)
Zapalenie nosa i gardła	WIL	5601	498 [^] (8,9)
	Grupa komparatora	4373	372 [^] (8,5)
Infekcje górnych dróg oddechowych	WIL	5601	286 [^] (5,1)
	Grupa komparatora	4373	192 [^] (4,4)
Zapalenie oskrzeli	WIL	5601	246 [^] (4,4)
	Grupa komparatora	4373	192 [^] (4,4)
Grypa	WIL	5601	241 [^] (4,3)
	Grupa komparatora	4373	201 [^] (4,6)
Infekcje dróg moczowych	WIL	5601	179 [^] (3,2)
	Grupa komparatora	4373	131 [^] (3,0)

*Liczba pacjentów uwzględniona we włączonych do metaanalizy badań za wyjątkiem otwartych prób klinicznych;

[^]Obliczone na podstawie dostępnych danych;

WIL – oceniana interwencja podawana doustnie w dawce;

Grupa komparatora – placebo i aktywna interwencja.

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż odsetek działań niepożądanych związanych z infekcjami i zakażeniami wg SOC w obu analizowanych grupach terapeutycznych był zbliżony do siebie i wynosił ponad 35%. Obliczony przez autorów publikacji *Foley 2008* iloraz szans wystąpienia infekcji i zakażeń wg SOC wynosi 1,05 (95% CI: 0,97; 1,15). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. A zatem zdaniem autorów analizowanego doniesienia naukowego terapia wildagliptyną podawaną w dawce 50 mg dwa razy dziennie nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z infekcjami i zakażeniami.

Dodatkowo poszczególne działania niepożądane: zapalenia nosa i gardła, zapalenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, grypa, infekcje dróg moczowych występowały z częstotliwością mieszczącą się w przedziale od 3,0% (infekcje dróg moczowych) do 8,9% (zapalenie nosa i gardła).

Autorzy powyższej publikacji podkreślają także, iż poważne działania niepożądane związane z infekcjami i zakażeniami występowały w analizowanych grupach bardzo rzadko ($\leq 1,5\%$). Podobną sytuację obserwujemy w ocenie częstości występowania rezygnacji z ww. działań niepożądanych ($\leq 0,3\%$).

A zatem wobec powyższych faktów, można wnioskować, iż wildagliptyna jest dobrze tolerowanym lekiem wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 i nie wykazuje negatywnego efektu na układ odpornościowy.

9.8.3. Kothny 2008 [21]

Informacje uwzględnione na kolejnym posterze z *44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*, konferencji w Rzymie dotyczyły oceny działań niepożądanych związanych z wątrobą.

Autorzy analizowanego doniesienia naukowego przeprowadzili metaanalizę uwzględniającą 36 prób klinicznych III fazy z okresem obserwacji od 12 do 104 tygodni (33 zaślepienie badania oraz 3 eksperymenty typu open-label), w których wildagliptynę podawano raz dziennie w dawce 50 lub 100 mg lub dwa razy dziennie w dawce 50 mg w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (metformina, tiazolidynodiony, pochodne sulfonilomocznika) lub w monoterapii. Grupa komparatora uwzględniała następujące leczenie: metforminę, gliklazyd, glimepiryd, akarbozę, pioglitazon, rozyglitazon oraz placebo.

W analizie uwzględniono 2190 pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 50 mg raz dziennie, 5644 pacjentów przyjmujących oceniany lek w dawce 50 mg dwa razy dziennie, 3439 pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 100 mg raz dziennie oraz 6539 pacjentów z grupy komparatora (placebo lub leczenie aktywne). Autorzy niniejszego raportu poniżej przedstawia wyniki jedynie dla dawki zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem (50 mg dwa razy dziennie) oraz dla równoważnej dawki 100 mg podawanej raz dziennie.

Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do metaanalizy.

Tabela 158.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do metaanalizy (Kothny 2008) [21]

Parametr		Kothny 2008		
		WIL 50 bid	WIL 100 qd	Komparator
Liczba pacjentów, N		5644	3439	6539
Średni wiek, lata (SD)		55,0 (10,5)	55,4 (11,1)	56,1 (10,5)
Kobiety, n (%)		2518 (44,6)	1633 (47,5)	2972 (45,5)
Mężczyźni, n (%)		3126 (55,4)	1806 (52,5)	3567 (54,5)
Rasa, n (%)	Kaukaska	4084 (72,4)	2008 (58,4)	4585 (70,1)
	Czarna	234 (4,1)	336 (9,8)	342 (5,2)
	Hiszpańska lub latynoska	603 (10,7)	727 (21,1)	916 (14,0)
	Azjatycka	631 (11,2)	310 (9,1)	559 (8,5)
	Inne	92 (1,6)	58 (1,7)	137 (2,1)
Średnie BMI w kg/m ² (SD)		31,4 (5,5)	31,6 (5,1)	31,5 (5,5)
Średni poziom FPG w mmol/l [SD]		10,1 (2,7)	9,7 (2,8)	9,6 (2,7)
Średni procentowy poziom HbA _{1c} (SD)		8,3 (1,1)	8,1 (1,2)	8,0 (1,1)
Średni czas trwania cukrzycy w latach (SD)		4,0 (5,0)	4,5 (4,9)	4,5 (5,1)

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych. W eksperymencie w miarę równomiernie rozłożyły się odsetki kobiet oraz mężczyzn. W przeważającej większości pacjenci byli rasy kaukaskiej. Eksperymentem objęto pacjentów dorosłych, średnio po 55 roku życia. Nie odnotowano także różnic pomiędzy analizowanymi grupami w charakterystycznych dla omawianej jednostki chorobowej wskaźnikach biochemicznych (poziom HbA_{1c}, FPG, BMI). Średnia masa ciała określona przy pomocy wskaźnika BMI (powyżej 31) była dobrze zbilansowana pomiędzy analizowanymi grupami.

Ocena bezpieczeństwa uwzględniała następujące działania niepożądane związane z wątrobą: ogółem, poważne oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych zaistniałych w okresie leczenia.

W przypadku oceny punktu końcowego, jakim jest podwyższony poziom enzymów wątrobowych (ALT/AST $\geq 3 \times$ ULN) wykazano, iż stosowanie wildagliptyny wiąże się z nieznacznym wzrostem poziomu enzymów w stosunku do grupy komparatora, jednak różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazały znamienności statystycznej. Epizody obecności podwyższonego poziomu ALT/AST powyżej $\geq 10 \times$ ULN, $\geq 20 \times$ ULN lub $\geq 3 \times$ ULN z współistniejącym podwyższonym

poziomem bilirubiny $\geq 2 \times \text{ULN}$ były bardzo rzadkie w analizowanych grupach terapeutycznych i zbliżone do grupy komparatora.

Według autorów powyższego doniesienia naukowego epizody wątrobowych działań niepożądanych, które wystąpiły w grupie pacjentów przyjmujących wildagliptynę były rzadkie i łagodne oraz przemijające, dodatkowo nie były powodem rezygnacji pacjenta z leczenia. Częstość wystąpienia wybranych wątrobowych działań niepożądanych (*selected hepatic events*) był podobna lub mniejsza w grupie wildagliptyny w stosunku do grupy komparatora. Poważne działania niepożądane były bardzo rzadkie w obu analizowanych grupach (0,1%). Dodatkowo nie odnotowano wystąpienia ani jednego przypadku poważnej niewydolności wątroby w grupie pacjentów leczonych wildagliptyną.

Ponadto nieznaczny wzrost poziomu enzymów wątrobowych ($> 3 \times \text{ULN}$) nie przełożył się na częstość wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Należy jednak podkreślić, iż w praktyce klinicznej u pacjentów z podwyższonym poziomem enzymów AST/ALT powinno się przeprowadzić ich monitorowanie celem uniknięcia wystąpienia jakichkolwiek powikłań.

9.8.4. Schweizer 2010 [18]

Celem opracowania *Schweizer 2010* [18] była ocena sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych wildagliptyną.

Autorzy analizowanego przeglądu przeprowadzili metaanalizę uwzględniającą wyniki z 25 randomizowanych prób klinicznych III fazy, w których wildagliptynę podawano raz dziennie lub dwa razy dziennie w dawce 50 mg w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub w monoterapii.

W związku z faktem, iż powyższe doniesienie naukowe zostało przeprowadzone na bardzo dużej próbie może jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie czy terapia wildagliptyną jest związana z ryzykiem wystąpienia działań CCV. Metaanaliza została zweryfikowana przez komitet *Adjudication Committee* oraz przeprowadzona za pomocą metody *Mentel-Haenszel Risk Ratios (M-H RR)*.

9.8.4.1. Charakterystyka populacji/interwencji

W analizie uwzględniono 1393 pacjentów z cukrzycą 2 typu lub upośledzoną tolerancją glukozy, otrzymujących wildagliptynę w dawce 50 mg raz dziennie, 6116 pacjentów przyjmujących oceniany lek w dawce 50 mg dwa razy dziennie oraz 6061 pacjentów z grupy komparatora (placebo lub leczenie aktywne).

Autorzy niniejszego raportu przedstawili charakterystykę wyjściową pacjentów wyłącznie dla dawki WIL, zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem (50 mg dwa razy dziennie) oraz dla komparatora.

Okres leczenia w poszczególnych próbach klinicznych wynosił od 12 tygodni do ≥ 2 lat.

Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do metaanalizy.

Tabela 159.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do metaanalizy (Schweitzer 2010) [18]

Parametr		Schweitzer 2010 (IA)	
		WIL	Komparator
Liczba pacjentów, N		6116	6061
Średni wiek, lata (SD)		55,4 (10,5)	56,5 (10,6)
Kobiety, n (%)		2753 (45,0)	2748 (45,3)
Mężczyźni, n (%)		3363 (55,0)	3313 (54,7)
Rasa, n (%)	Kaukaska	4458 (72,9)	4392 (72,5)
	Hiszpańska lub latynoska	660 (10,8)	774 (12,8)
	Czarna	235 (3,8)	223 (3,7)
	Azjatycka	672 (11,0)	564 (9,3)
	Inne	91 (1,5)	108 (1,7)
Średnie BMI w kg/m ² (SD)		31,4 (5,4)	31,3 (5,5)
Średni poziom FGP w mmol/l [SD]		10,1 (2,7)	9,7 (2,7)
Średni procentowy poziom HbA1c (SD)		8,3 (1,1)	8,0 (1,1)
Średni czas trwania cukrzycy w latach (SD)		4,2 (5,1)	4,6 (5,3)
Wysokie ryzyko wystąpienia działań CV*, n (%)		940 (15,4)	961 (15,9)
Czynniki ryzyka wystąpienia działań CV, n (%):	Nadciśnienie	3488 (57,0)	3660 (60,4)
	Dyslipidemia	2702 (44,2)	2708 (44,7)
	Wiek ≥ 65 r.ż.	1278 (20,9)	1558 (25,7)
	Otyłość (BMI > 30 kg/m ²)	3413 (55,8)	3276 (54,1)
	Otyłość (BMI ≥ 35 kg/m ²)	1549 (25,3)	1432 (23,6)
	Czas trwania cukrzycy ≥ 5 do < 10 lat	1213 (19,8)	1342 (22,1)
	Czas trwania cukrzycy ≥ 10 lat	687 (11,2)	737 (12,2)
	Niewydolność nerek GFR (MDRD) ≤ 80 (ml/min) per (1,73 m ²)	1883 (30,8)	1897 (31,3)

*Grupa wysokiego ryzyka wystąpienia działań CV uwzględniała pacjentów, którzy w przeszłości doświadczyli incydentów CCV: choroby niedokrwienne serca, niewydolność serca, stan niedokrwienności obszarów mózgowo-naczyniowych i/lub incydenty zatorowo-zakrzepowe, tętnicze.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych. W przeważającej większości pacjenci byli rasy kaukaskiej (ponad 72%). Eksperymentem objęto pacjentów dorosłych, średnio po 55 roku życia. Nie odnotowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami w charakterystycznych dla omawianej jednostki chorobowej wskaźnikach biochemicznych (poziom HbA1c, FPG, BMI). Średnia masa ciała określona przy pomocy wskaźnika BMI (31,3 – 31,4) była dobrze zbilansowana pomiędzy analizowanymi grupami. Ponad 15% uwzględnionych uczestników zostało zaliczonych do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia działań CV, przy czym blisko 60% pacjentów miało nadciśnienie, > 40% było z dyslipidemią, > 20% w wieku powyżej 65 r.ż., ponad 50% populacji miało otyłość, > 30% niewydolność nerek oraz > 30% od ponad 5 lat miało zdiagnozowaną cukrzycę typu 2.

9.8.4.2. Ocena bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dla złożonego punktu końcowego, w którego skład wchodziły następujące incydenty: ACS (ostre zespoły wieńcowe), TIA (przejściowy atak niedokrwienny mózgu), zawał serca lub zgon z powodu CCV.

Tabela 160.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił złożony punkt końcowy (*composite endpoint*) (Schweitzer 2010) [18]

Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	M-H RR (95% CI)*
WIL (50 mg bid)	12 tyg. -2 lat	6116	81 (1,32)	0,84 (0,62; -1,14)
Grupa komparatora		4872	80 (1,64)	

* Obliczone przez autorów analizowanego doniesienia naukowego

Z tabeli powyżej wynika, iż leczenie wildagliptyną nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego CCV. Otrzymany wynik nie wykazywał znamienności statystycznej.

Poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania CCV.

Tabela 161.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane CCV; (Schweitzer 2010) [18]

Działania niepożądane	Interwencja	N	n (%)
Działania CCV	WIL	6116	81 (1,3)
	Grupa komparatora	6061	91 (1,5)
ACS	WIL	6116	56 (0,9)

Działania niepożądane	Interwencja	N	n (%)
	Grupa komparatora	6061	63 (1,00)
TIA	WIL	6116	2 (0,0)
	Grupa komparatora	6061	1 (0,0)
Zawał	WIL	6116	15 (0,2)
	Grupa komparatora	6061	14 (0,2)
Zgon z powodu CCV	WIL	6116	10 (0,2)
	Grupa komparatora	6061	16 (0,3)

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż częstość analizowanych działań niepożądanych (CCV, ACS, TIA, zawał, zgonu z powodu CCV) była zbliżona w obu grupach terapeutycznych i znajdowała się na bardzo niskim poziomie nieprzekraczającym 1,5%.

Podsumowując należy wyraźnie zaznaczyć, iż leczenie wildagliptyną pacjentów z cukrzycą typu 2 nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych (CCV) działań niepożądanych. Należy także dodać, iż powyższe wyniki dotyczą bardzo dużej populacji pacjentów wystawionych na działania ocenianego leku w wystarczająco długim okresie czasu.

Podsumowując, w oparciu o wyniki metaanalizy 25 badań należy wnioskować, iż zastosowanie schematu z wildagliptyną w leczeniu cukrzycy 2 typu nie prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych (CCV) w stosunku do wszystkich ocenianych komparatorów.

9.9. Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie *premarketing clinical trials* [22, 23]

9.9.1. Cel

Autorzy raportu zdecydowali się włączyć do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badanie *Brown 2009* (*Brown 2009* [22], *Grouzmann 2009* [23]) badającą wpływ zastosowania inhibitorów DPP-IV (wildagliptyny oraz sitagliptyny) na ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Poniżej zostaną przedstawione wnioski płynące z prób klinicznych wykonanych przed wprowadzeniem preparatu do powszechnego stosowania (*premarketing clinical trials*) jedynie dla wildagliptyny.

W omawianej publikacji *Brown 2009* badano czy istnieje związek pomiędzy leczeniem wildagliptyną a wystąpieniem obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do innych schematów leczenia (komparatorów: placebo, metformina, pioglitazon, rozyglitazon, glimepiryd, akarboza) uwzględnionych w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy (do analizy włączono

18 badań). Nadzór oraz weryfikacja powyższej analizy została powierzona 5 członkom niezależnego komitetu *Internal Medicine Adjudication Committee* (IMAC) oraz ekspertowi (N.J.B). W ocenie obrzęku naczynioruchowego uwzględniono 75 różnych obrzęków zebranych w 12 kategoriach: obrzęk naczyniowo-nerwowy (*angioneurotic edema*), obrzęk okołoustny (*circumoral edema*), obrzęk powiek (*eyelid edema*), obrzęk twarzy (*face edema*), wrodzony obrzęk naczynioruchowy (*hereditary angioedema*), obrzęk krtani (*laryngeal edema*), obrzęk krtaniowo-tchawiczy (*laryngotracheal oedema*), zespół objawów ze strony oczu i układu oddechowego (*oculo-respiratory syndrome*), obrzęk ust (*edema mouth*), obrzęk okołoooczodołowy (*periorbital edema*), obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego (*small bowel angioedema*), obrzęk języka (*tongue oedemas*).

9.9.2. Ocena bezpieczeństwa

Do analizy włączono 13921 pacjentów, u których odnotowano 55 potencjalnych przypadków obrzęku naczynioruchowego. Po weryfikacji przez niezależny komitet IMAC jedynie 27 z 55 przypadków zostało potwierdzonych i zakwalifikowanych, jako obrzęki naczynioruchowe: 19 przypadków w grupie wildagliptyny oraz 8 przypadków w grupie komparatora. Przeprowadzona metaanaliza metodą Peto (potwierdzona przez IMAC) wykazała brak znamienych statystycznie wyników, OR = 1,76 (95% CI: 0,69; 4,49), w ocenie wystąpienia ryzyka obrzęku naczynioruchowego w grupie wildagliptyny vs wszystkie inne schematy (do analizy włączono zarówno badania, w których podawano wildagliptynę w dawce 50 mg raz dziennie, 50 mg dwa razy dziennie, 100 mg raz dziennie). Dodatkowo badano czy istnieje związek między wystąpieniem ocenianego działania niepożądanego u pacjentów przyjmujących leczenie wspomagające w postaci: inhibitorów ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny) lub ARB (antagonistów receptora angiotensyny II) lub pacjentów nieotrzymujących powyższego leczenia. Istotne statystycznie różnice wykazano jedynie wśród pacjentów dodatkowo leczonych inhibitorami ACE.

W powyżej analizowanej populacji (WIL: 2754 vs komparator: 1819) odnotowano 14 potwierdzonych przypadków obrzęku naczynioruchowego z grupie wildagliptyny oraz 1 potwierdzony przypadek w grupie komparatora. A zatem przyjmowanie inhibitorów ACE zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy komparatora [OR = 4,57 (95% CI: 1,57; 13,28)].

Zdaniem autorów publikacji *Brown 2009* z przeprowadzonej metaanalizy nie można wnioskować o związku pomiędzy leczeniem wildagliptyną a wystąpieniem obrzęku naczynioruchowego.

Stosowanie wildagliptyny może być jednak związane z wystąpieniem ocenianego działania niepożądanego jedynie u tych pacjentów, którzy są dodatkowo leczeni inhibitorami ACE, jednakże absolutne ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jest niskie. Należy, zatem zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia interakcji lek-lek pomiędzy inhibitorami ACE a inhibitorem DPP-IV (wildagliptyną).

9.10. Analiza bezpieczeństwa wildagliptyny na podstawie abstraktów

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 abstrakty (*Suzuki 2012* [24], *Mathieu 2012* [25]), których analiza dostarczyła dodatkowych danych na temat profilu bezpieczeństwa wildagliptyny stosowanej w leczeniu cukrzycy 2 typu. Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny przedstawiono poniżej.

9.10.1. *Suzuki 2012* [24]

W abstrakcie *Suzuki 2012* analizowano długoterminowe, 52-tygodniowe bezpieczeństwo wildagliptyny stosowanej w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi takimi jak metformina, tiazolidodiony, inhibitory alfa-glukozydazy (alfa-GL) lub glinidy w populacji azjatów z cukrzycą 2 typu.

Do udziału w badaniu zakwalifikowano łącznie 245 pacjentów z cukrzycą 2 typu, u których niewystarczająco kontrolowano glikemię za pomocą monoterapii. Pacjentów przydzielono do następujących grup terapeutycznych:

- 58 osób do grupy WIL/MET;
- 62 pacjentów do grupy WIL/TZD;
- 62 pacjentów do grupy WIL/alfa-GL;
- 63 pacjentów do grupy WIL/glinidy.

Wszystkie oceniane grupy pacjentów były porównywalne pod względem ocenianych cech demograficznych. Średni wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił 59,5 roku. Średnia wyjściowa wartość HbA_{1c}, FPG oraz BMI wynosiła kolejno 7,41%, 161,3mg/Dl i 25,6 kg/m². Średni czas trwania choroby wynosił 6,5 roku. 52-tyg. okres leczenia ukończyło 86,1% pacjentów.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane był porównywalny we wszystkich ocenianych grupach pacjentów. U 86,5% pacjentów wystąpiło ≥ 1 działanie niepożądane. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były infekcje (50,6%), wśród których najczęściej obserwowano zapalenie nosogardzieli (30,6%). Wszystkie infekcje wystąpiły w stopniu od łagodnego do umiarkowanego. Poważne działania niepożądane obserwowano u 15 pacjentów (6,1%). W żadnej z ocenianych grup terapeutycznych nie odnotowano przypadku zgonów. Najwyższy odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania obserwowano w grupie leczonej schematem z glinidami (23,8%), w przypadku pozostałych grup pacjentów częstość występowania niniejszego punktu końcowego była niższa i zawierała się w zakresie od 6,5% do 16,1%.

Podsumowując, wildagliptyna w dawce 50 mg dwa razy na dobę, stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi jest bezpieczna oraz dobrze tolerowana w populacji azjatyckiej (Japończycy).

9.10.2. Mathieu 2012 [25]

W abstrakcie *Mathieu 2012* oceniono bezpieczeństwo wildagliptyny stosowanej w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, u pacjentów z cukrzycą 2 typu, u których niewystarczająco kontrolowano glikemię za pomocą monoterapii podczas codziennej praktyki klinicznej.

Do innych stosowanych leków przeciwcukrzycowych należały sulfonilomocznik, tiazolidodiony, glinidy, inhibitory alfa-glukozydazy (alfa-GL) lub metformina. Wykluczono natomiast leki z grupy inhibitorów DPP-4 i GLY-1.

Do badania zakwalifikowano 45868 pacjentów z 27 krajów (29759 osób w grupie leczonej schematem z WIL vs 16078 pacjentów w grupie stosującej schemat bez WIL). Średni wyjściowy poziom HbA_{1c} wynosił 8,2% we wszystkich ocenianych grupach pacjentów.

Częstość występowania działań niepożądanych wyniosła 5,28% w grupie leczonej schematem z wildagliptyną oraz u 5,73% pacjentów w grupie kontrolnej.

Profil bezpieczeństwa wszystkich porównywanych opcji interwencyjnych jest zbliżony.

10. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Analiza efektywności klinicznej wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, spełniające kryteria włączenia (CLAF237A2308, *Filozof 2010*).

Badanie (CLAF237A2308) bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą, które podawane były w postaci doustnej pacjentom z cukrzycą typu 2. Do badania (CLAF237A2308) odnaleziono 3 opisujące go publikacje: *Ferrannini 2009*, *Matthews 2010*, *Ahren 2010*.

Zaprezentowane w publikacji *Ferrannini 2009* wyniki dotyczą okresu obserwacji równego 52 tygodnie (*interim analyses*). Wyniki dla 104 tygodni leczenia zostały zaczerpnięte z publikacji *Matthews 2010* oraz *Ahren 2010* (*final analyses*). Mając powyższe na

uwadze autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić oddzielnie wyniki pochodzące z ww. publikacji.

Badanie *Filozof 2010* bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą vs gliklazyd w skojarzeniu z metforminą. Okres leczenia w ww. badaniu wynosił 52 tygodnie.

Autorzy raportu nie przeprowadzili metaanalizy dla 52-tygodniowego okresu obserwacji (wyniki z *Ferrannini 2009* i *Filozof 2010*) ze względu na różne grupy kontrolne:

- *Ferrannini 2009*: GLI/MET;
- *Filozof 2010*: GLK/MET

Wyniki dla każdego z badań zostały przedstawione oddzielnie.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2

Skuteczność kliniczna dla 52 tygodni leczenia (*interim analyses*)

Średnia zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowej

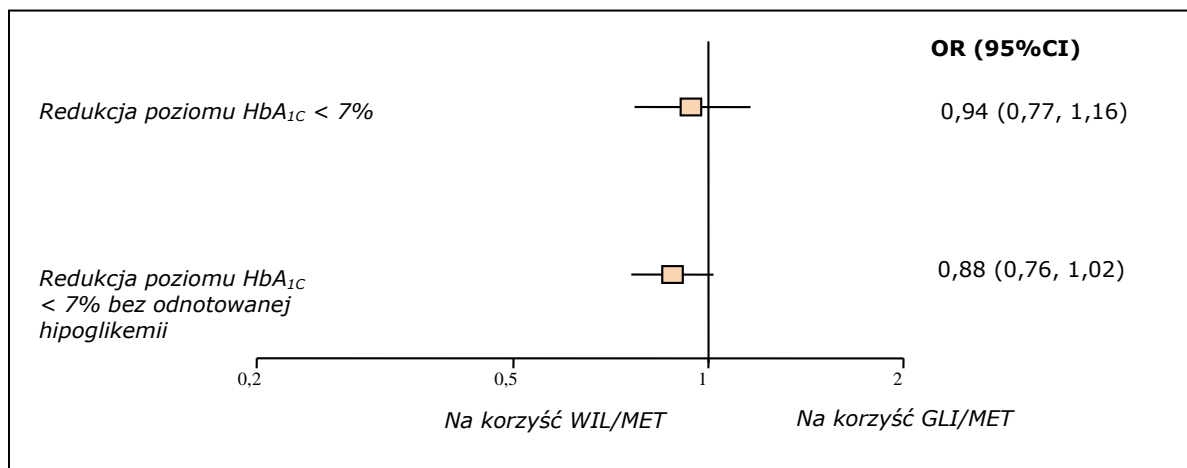
Autorzy próby klinicznej *Ferrannini 2009* analizowali średnią zmianę HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tyg. obserwacji. Obliczona na podstawie danych z badania różnica średnich zmian jest równa 0,09 (95% CI: 0,03; 0,15). Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść glimepirydu skojarzonego z metforminą. Górna granica przedziału dla różnicy średnich zmian nie przekracza wartości

margin (< 0,3%), stąd możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*. A zatem 52 tygodniowa terapia wildagliptyną podawana w skojarzeniu z metforminą jest terapią nie gorszą od terapii glimepirydem podawanym również w skojarzeniu z metforminą w ocenie powyższego punktu końcowego.

Redukcja HbA_{1c} po 52 tygodniach leczenia

W badaniu *Ferrannini 2009* analizowano również szansę wystąpienia redukcji poziomu HbA_{1c} < 7% oraz redukcji poziomu HbA_{1c} < 7% bez odnotowanej hipoglikemii po 52 tygodniach leczenia. W przypadku redukcji HbA_{1c} < 7% bez odnotowanej hipoglikemii uzyskano wynik na pograniczu istotności statystycznej OR = 0,88 (95% CI: 0,76; 1,02).

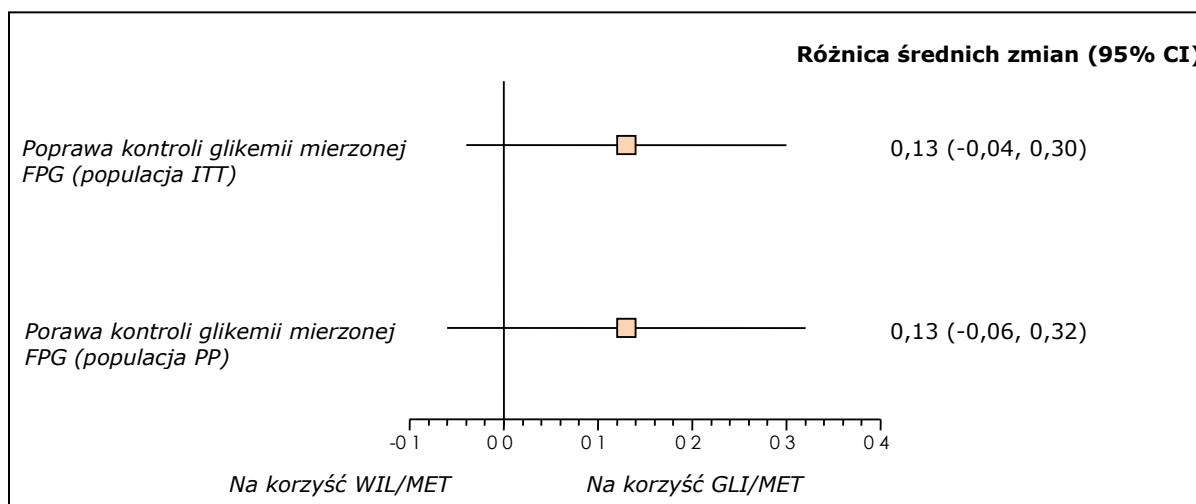
W przypadku redukcji poziomu HbA_{1c} < 7% uzyskany wynik nie wykazał znamienności statystycznej. Dodatkowo oceniono redukcję poziomu HbA_{1c} z uwzględnieniem wyjściowego poziomu hemoglobiny glikowanej (> 8%). Otrzymana dla tego punktu różnica średnich zmian również była nieistotna statystycznie.



Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej

Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej, uległa redukcji w obu grupach i wyniosła

odpowiednio -1,01 mmol/l w grupie wildagliptyny oraz -1,14 w grupie glimepirydu. Obliczone różnice średnich zmian nie była znamienne statystycznie.



Masa ciała

Wśród pacjentów leczonych glimepirydem odnotowano wzrost masy ciała względem wartości wyjściowej o 1,56 kg natomiast w grupie wildagliptyny stwierdzono spadek masy ciała

o 0,23 kg. Obliczone różnice średnich zmian dla tego punktu końcowego zarówno dla populacji ITT oraz PP były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Profil lipidowy

Wyjściowe poziomy lipidów na czczo zarówno w grupie wildagliptyny jak i glimepirydu były do siebie zbliżone. Po 52 tyg. badania w obu grupach odnotowano nieznaczną poprawę (< 10%) w poziomie lipidów względem wartości wyjściowej.

Należy jednak podkreślić, iż jedynie w grupie wildagliptyny w przypadku trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, non-HDL oraz VLDL cholesterolu odnotowano znamienne statystycznie redukcje względem wartości wyjściowej.

Hipoglikemia

Na podstawie dokonanych obliczeń statystycznych wykazano mniejszą szansę wystąpienia przynajmniej 1 epizodu hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do glimepirydu w skojarzeniu

z metforminą. Obliczony iloraz szans oraz parametr NNT dla tego działania niepożądanego był następujący: OR = 0,09 (95% CI: 0,05; 0,14), NNT = 7 (95% CI: 6; 8).

Bezpieczeństwo dla 52 tygodni (*interim analyses*)

Zgony

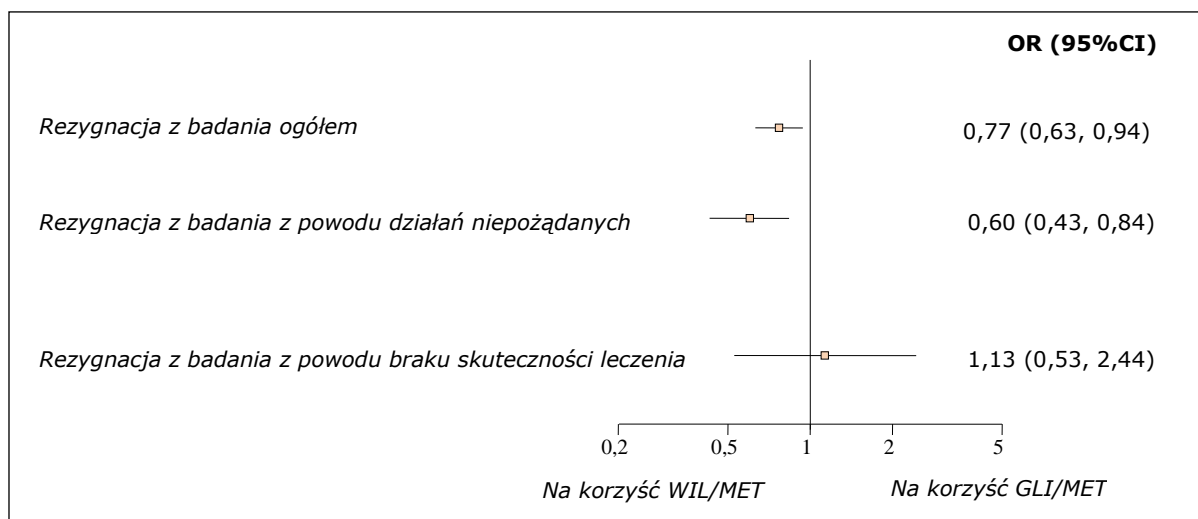
W grupie wildagliptyny odnotowano w trakcie 52 tyg. okresu obserwacji 2 zgony, natomiast w grupie glimepirydu 3 zgony. W przeprowadzonej

analizie bezpieczeństwa nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w szansie wystąpienia zgonu. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Rezygnacje z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia)

Pomiędzy porównywanymi grupami nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w szansie wystąpienia rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności

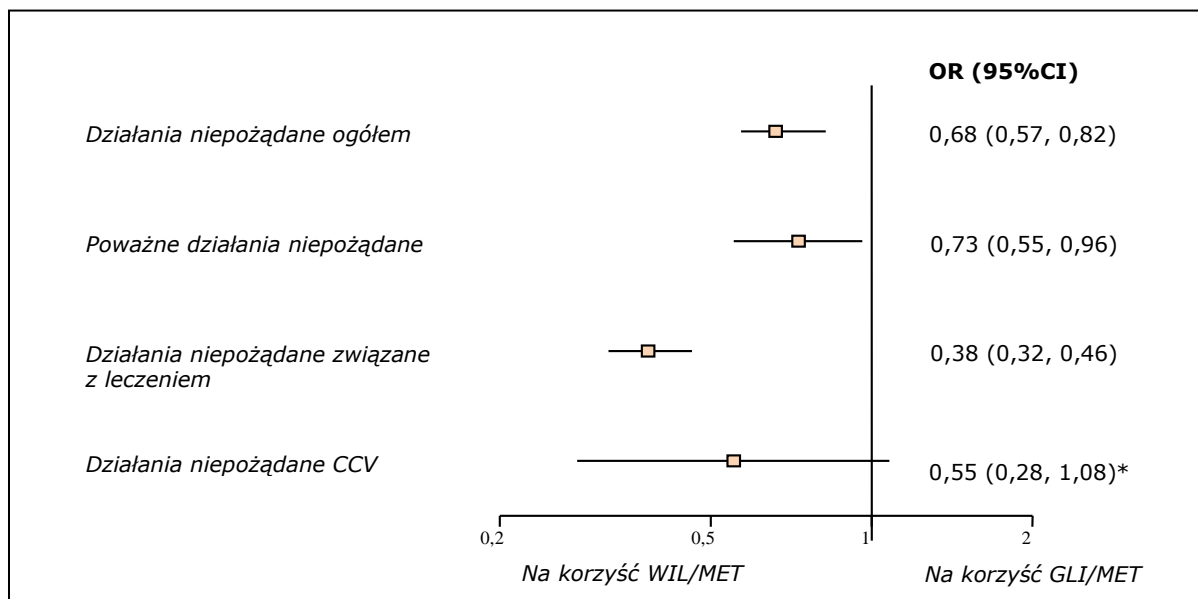
leczenia. W przypadku rezygnacji z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych obliczone ilorazy szans były znamienne statystycznie



Poważne działania niepożądane, działania niepożądane

W przeprowadzonej analizie bezpieczeństwa odnotowano znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w szansie wystąpienia działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Nie otrzymano znamienych statystycznie wyników w szansie wystąpienia sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

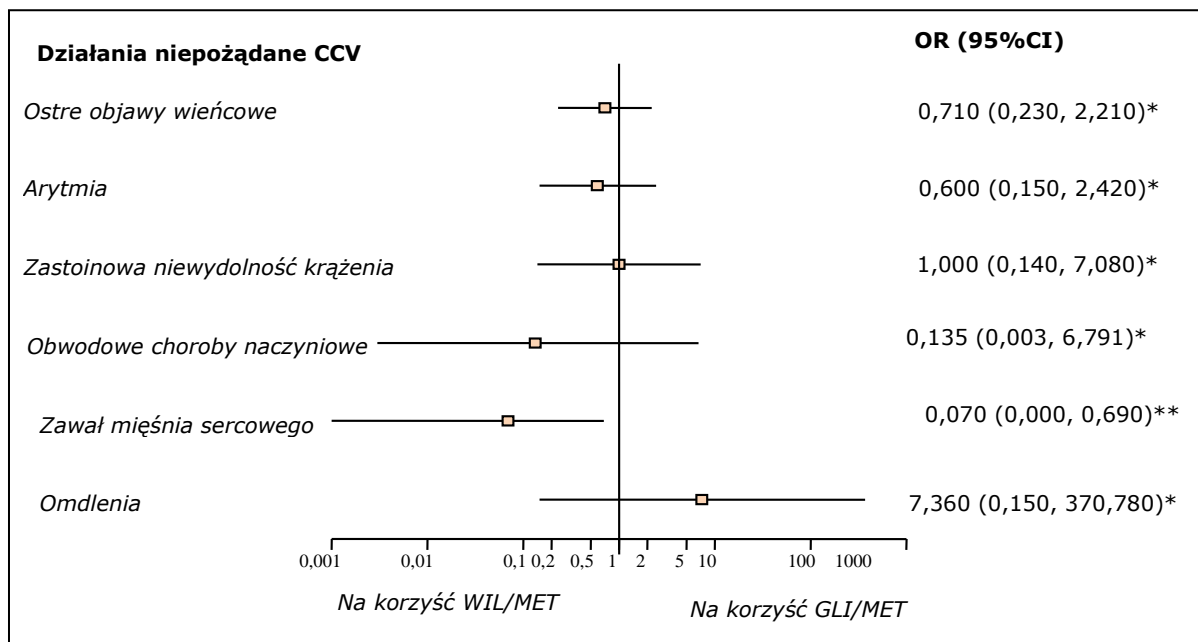


*Obliczono metodą Peto

Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (działania niepożądane CCV)

Autorzy opracowania Ferrannini 2009 analizowali również sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane. Otrzymano znamienne statystycznie wynik na korzyść wildagliptyny

w szansie wystąpienia zawału mięśnia sercowego. W przypadku pozostałych działań niepożądanych CCV nie otrzymano znamienne statystycznych wyników.

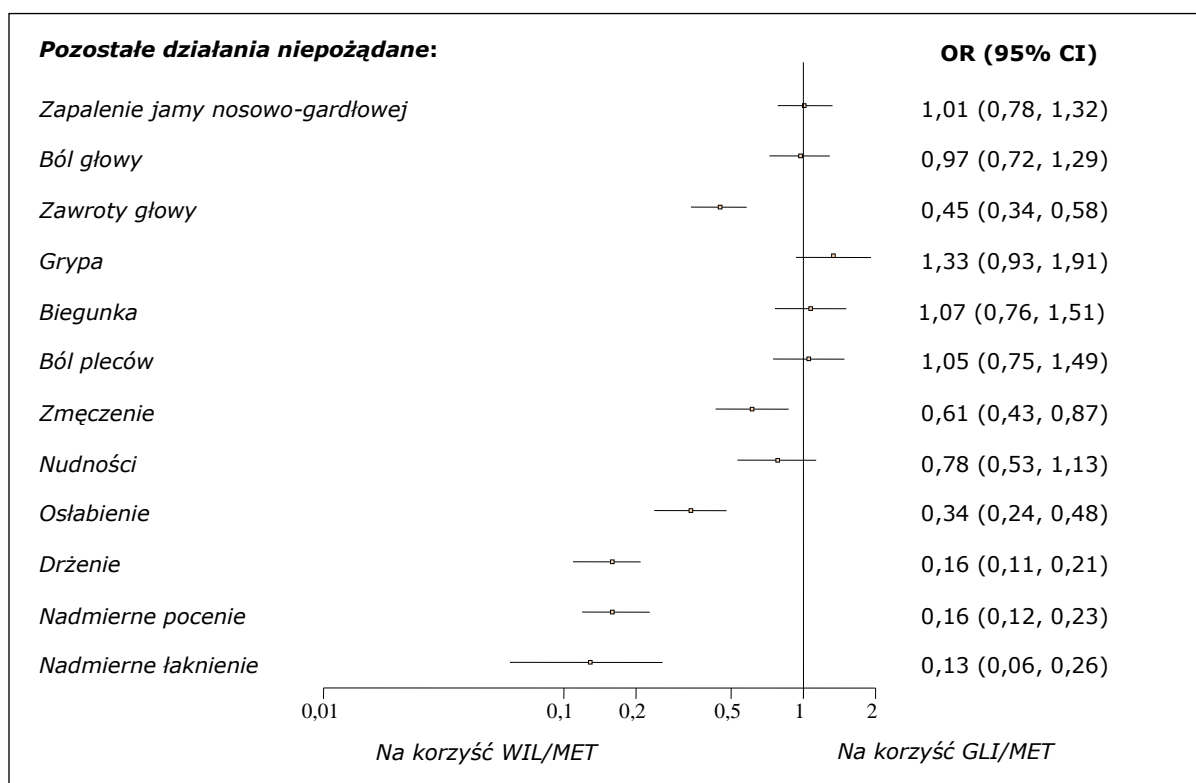


Pozostałe działania niepożądane

Na podstawie dokonanych obliczeń wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w szansie wystąpienia takich działań niepożądanych jak: zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie, nadmierne

łaknienie.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie otrzymano znamienne statystycznie wyników. Dokładne dane przedstawiono poniżej.

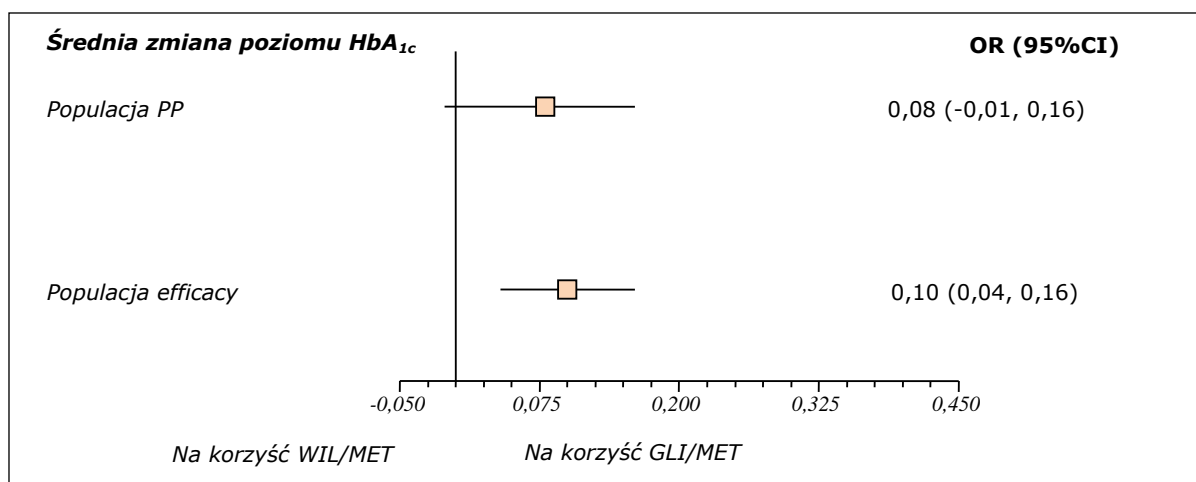


Skuteczność kliniczna dla 104 tygodni leczenia (*final analyses*)

Średnia zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowej

Autorzy próby klinicznej CLAF237A2308 analizowali średnią zmianę HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia. Wyniki analizy statystycznej dla populacji *efficacy* wykazały znamienne statystycznie średnie różnice na korzyść GLI/MET. W przypadku populacji *per protocol* wyniki nie wykazały istotności

statystycznej. Przy czym należy zaznaczyć, iż górna granica przedziału dla różnicy średnich zmian dla populacji PP nie przekracza wartości *margin* (< 0,3%), stąd możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*.

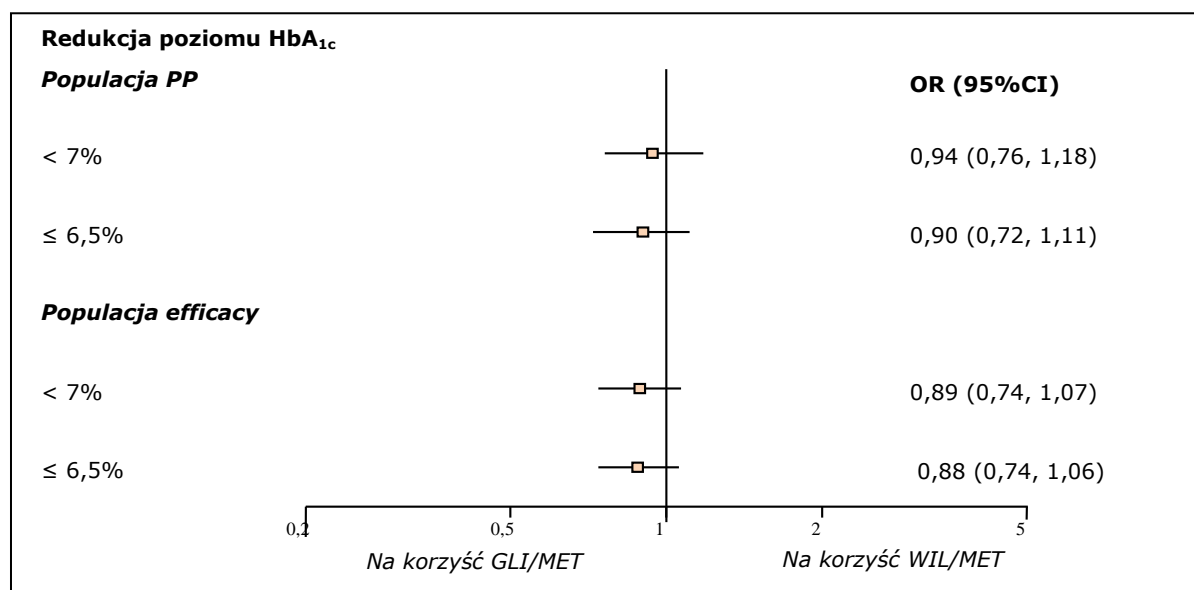


Redukcja HbA_{1c} po 104 tygodniach leczenia (analiza w podgrupach)

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż redukcję poziomu HbA_{1c} < 7% oraz ≤ 6,5%

odnotowano zarówno w grupie leczonej WLI/MET jak i GLI/MET. W obu analizowanych populacjach (PP oraz PE) z wyjściowym poziomem hemoglobiny glikowanej

> 7% oraz $\geq 6,5\%$ redukcja poziomu HbA_{1c} nie uzyskała znamiennej statystycznej. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.



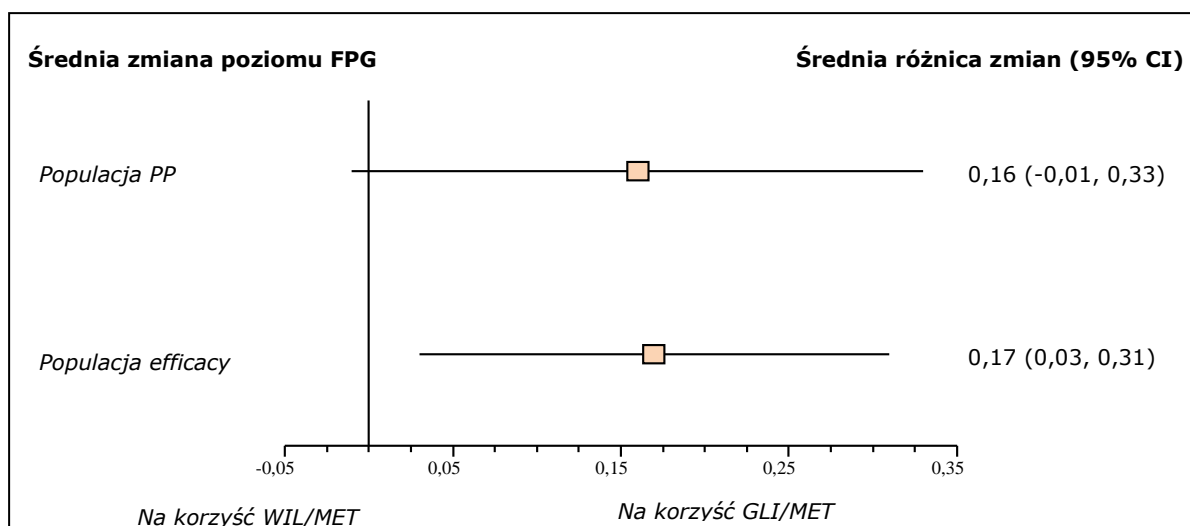
Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej

W próbie klinicznej CLAF237A2308 średnia redukcja FPG na czczo w porównaniu do wartości wyjściowej była porównywalna dla obydwu analizowanych grup terapeutycznych zarówno w populacji PP jak i PE i kształtowała się na poziomie od -0,47 do -0,70 mmol/L.

Wyniki analizy statystycznej wykazały, znamienne statystycznie średnie różnice na korzyść GLI/MET

w ocenie poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia dla populacji PE. W przypadku populacji PP wyniki nie wykazały istotności statystycznej. Górna granica przedziału dla różnicy średnich zmian dla populacji PP oraz PE nie przekracza wartości margin (< 0,6%), stąd możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.



Masa ciała

Wśród pacjentów leczonych glimepirydem odnotowano wzrost masy ciała względem wartości wyjściowej o 1,19 kg natomiast w grupie wildagliptyny stwierdzono spadek masy ciała o 0,26 kg. Dodatkowo przeprowadzona analiza statystyczna

wykazała znamienne statystycznie różnice na korzyść wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą w ocenie gęstości średniej zmiany masy ciała względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia.

Profil lipidowy

Autorzy publikacji *Matthews 2010* ocenili również profil lipidowy po 104 tyg. okresie obserwacji. Wykazano korzystny wpływ ocenianej interwencji na parametry gospodarki lipidowej na czczo. Pomiedzy porównywanymi grupami (WIL/MET vs GLI/MET)

wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w ocenie poziomu: trójglicerydów, cholesterolu HDL oraz całkowitego cholesterolu.

Hipoglikemia

Na podstawie dokonanych obliczeń wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w szansie wystąpienia: przynajmniej 1 epizodu hipoglikemii, hipoglikemii ogółem, łagodnej, umiarkowanej oraz ciężkiej. Szansy wystąpienia ocenianych punktów końcowych po 104 tyg. leczenia w grupie WIL/MET stanowią

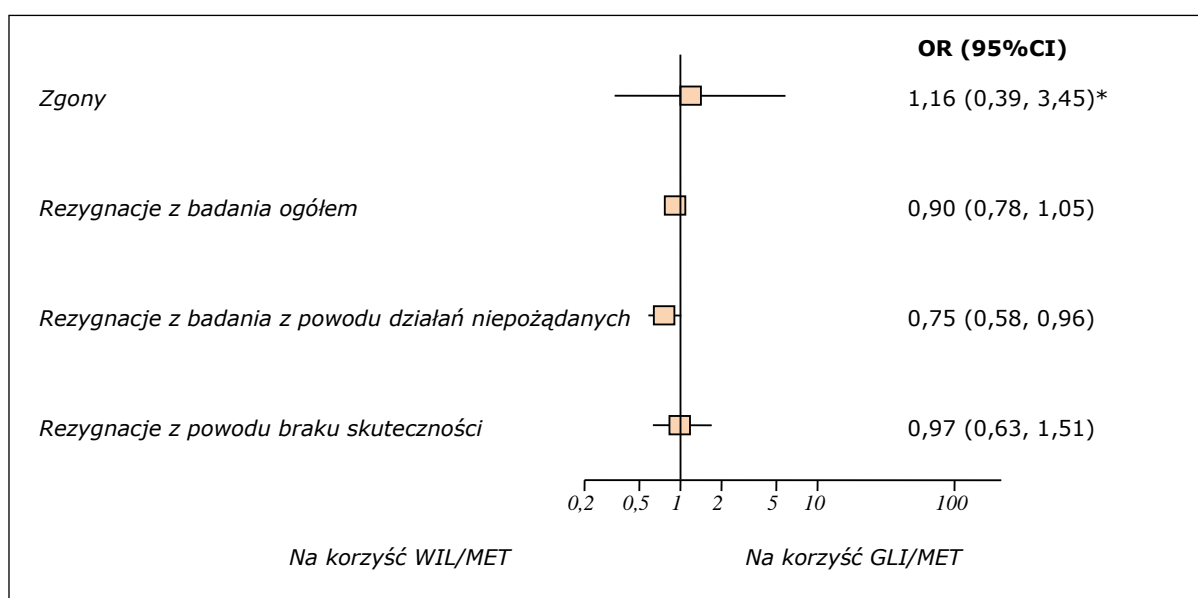
odpowiednio: 10%, 3%, 5%, 4% oraz 3% analogicznych szans w grupie komparatora. Dodatkowo, hipoglikemia była przyczyną rezygnacji z badania w przypadku 13 uczestników z grupy komparatora, natomiast nie odnotowano żadnych rezygnacji z powodu wystąpienia hipoglikemii z grupy interwencji.

Bezpieczeństwo dla 104 tygodni (final analyses)

Zgony oraz rezygnacje z badania

W przeprowadzonej analizie bezpieczeństwa nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w szansie wystąpienia zgonów, rezygnacji z badania ogółem oraz rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności. W przypadku rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych obliczony iloraz szans wykazał znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Istotną informacją jest fakt, iż

częstość występowania zgonów w obu analizowanych grupach była zbliżona do siebie oraz nie przekraczała 0,5%. Dodatkowo nie odnotowano przypadków zgonu, które mogłyby być związane z zastosowanym leczeniem, a najczęstszą przyczyną zgonów był zawał mięśnia sercowego. Wobec powyższych faktów, leczenie wildagliptyną podawaną w skojarzeniu z metforminą jest w pełni bezpieczną oraz dobrze tolerowaną terapią.



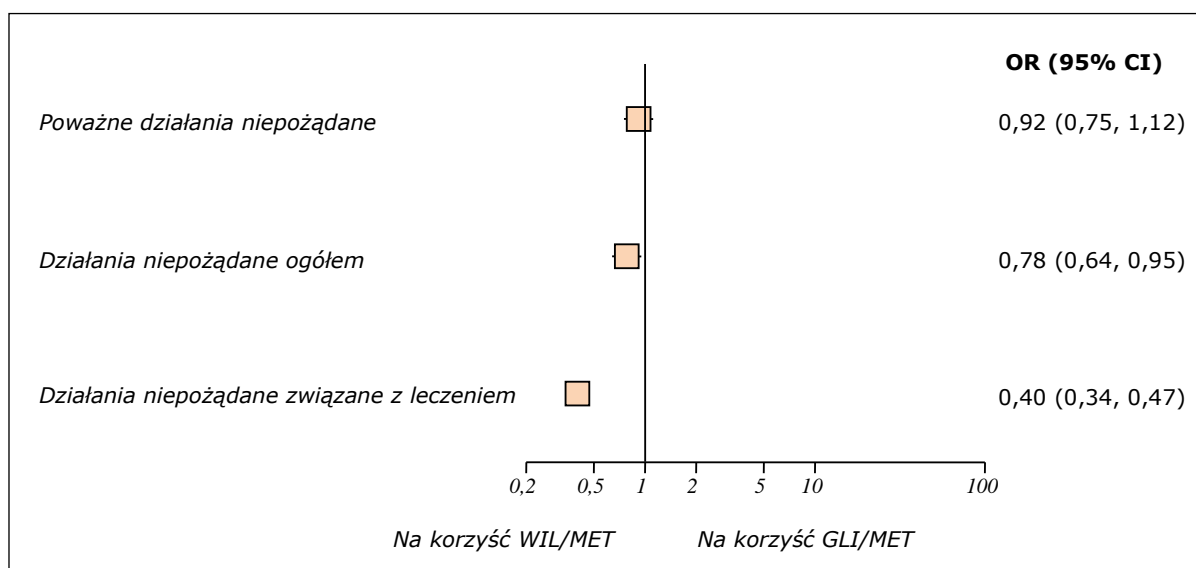
*Obliczono metodą Peto

Poważne działania niepożądane, działania niepożądane (ogółem, związane z leczeniem)

Z przeprowadzonej analizy wynika, iż po 104 tygodniach leczenia wykazano różnice statystycznie na korzyść wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą w ocenie następujących punktów końcowych: działań niepożądanych ogółem oraz działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Szanse wystąpienia powyższych punktów końcowych w grupie WIL/MET

wynoszą odpowiednio 78% oraz 40% analogicznych szans w grupie GLI/MET. Jedynie w przypadku poważnych działań niepożądanych nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

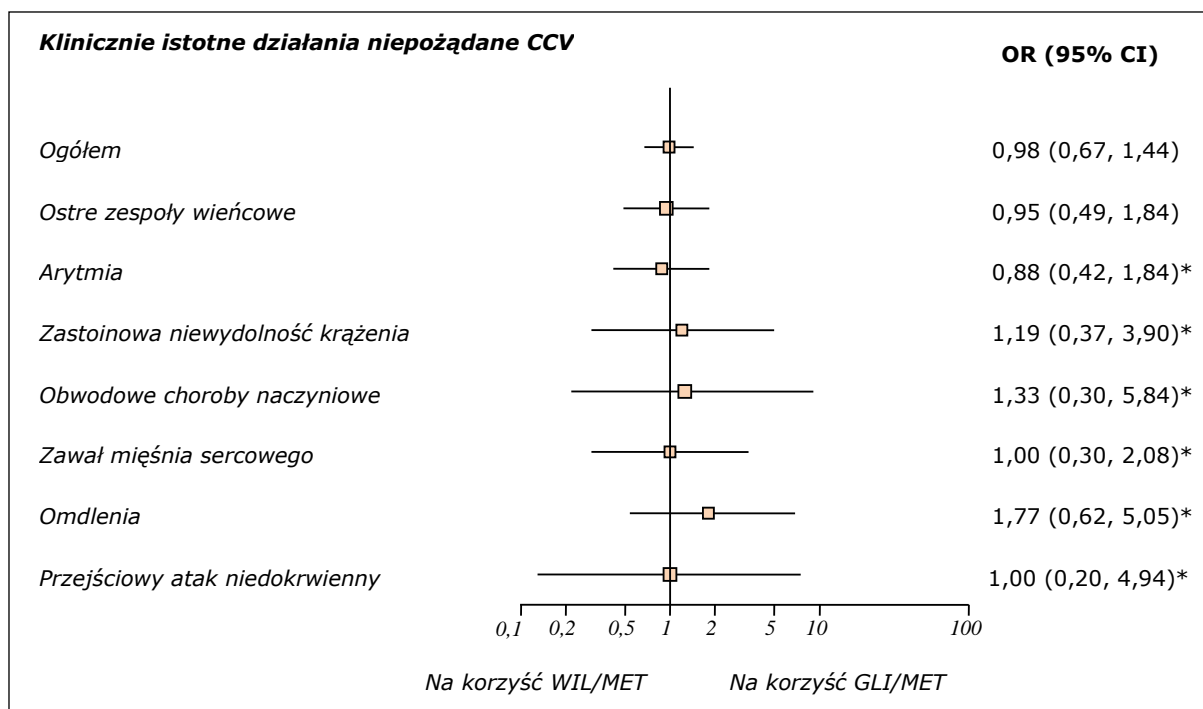
A zatem w ocenie powyższych punktów końcowych terapia WIL/MET jest opcją terapeutyczną o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do GLI/MET.



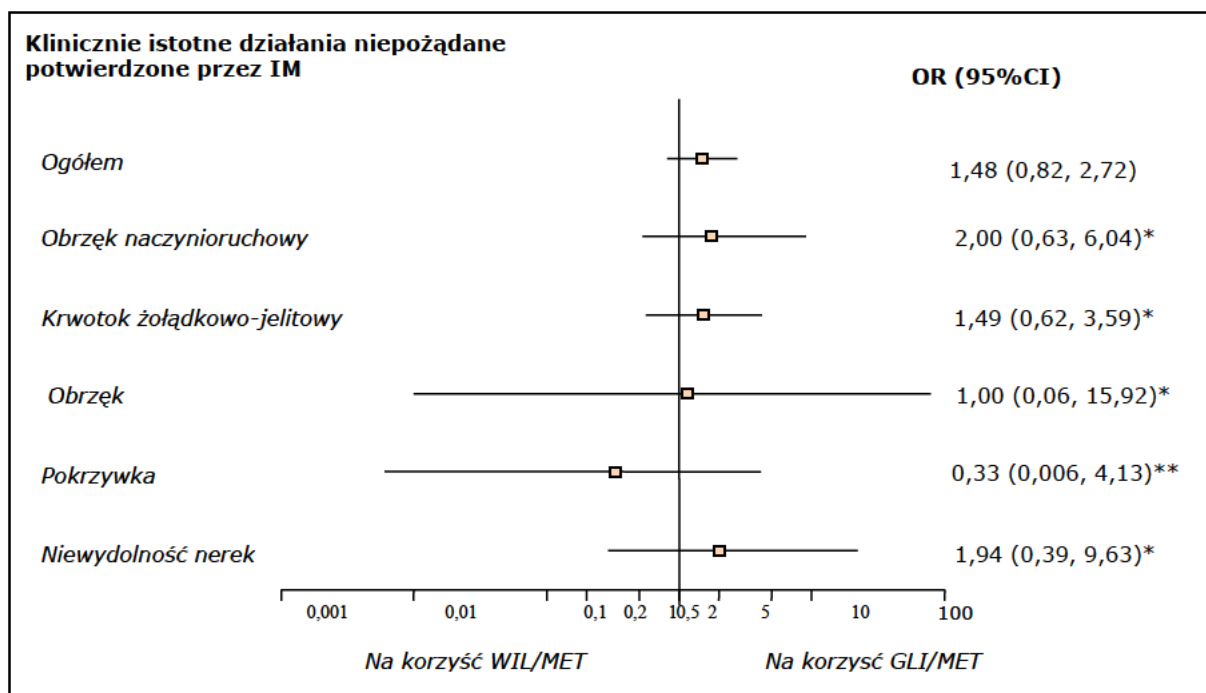
Klinicznie istotne działania niepożądane: CCV (sercowo–naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe AEs) oraz potwierdzone przez IM (Internal Medicine)

W toku przeprowadzonej analizy statystycznej nad bezpieczeństwem stosowania terapii dwulekowej: wildagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina wykazano, brak różnic znamienych statystycznie w ocenie punktów dotyczących klinicznie istotnych działań niepożądanych CCV (ogółem, ostre zespoły wieńcowe, arytmia, zastoinowa niewydolność

krążenia, obwodowe choroby naczyniowe zawał mięśnia sercowego, omdlenia, przejściowy atak niedokrwienny) oraz klinicznie istotnych działań niepożądanych potwierdzonych przez *Internal Medicine* (ogółem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, krwotok żołądkowo-jelitowy, obrzęk, pokrzywka, niewydolność nerek).



*Obliczono metodą Peto



*Obliczono metodą Peto

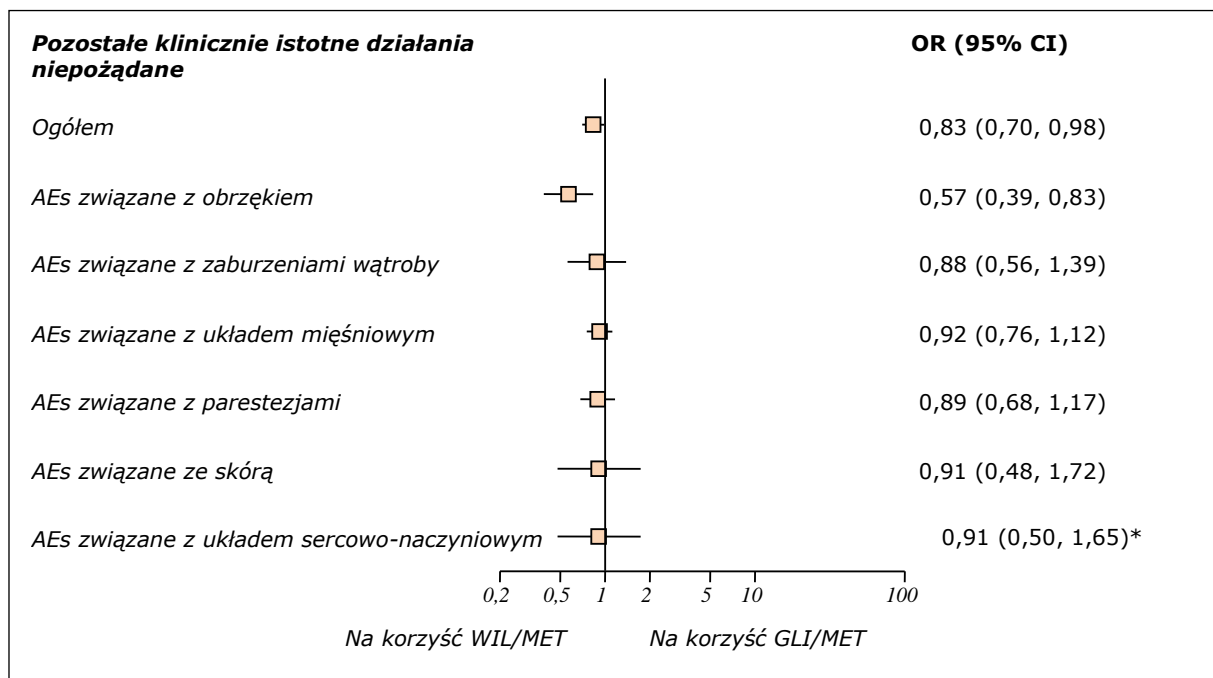
**Obliczono metodą Mentela-Haenszla z korektą

Pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane (ogółem, pogrupowane wg stopnia ciężkości oraz z wyszczególnieniem kategorii występowania)

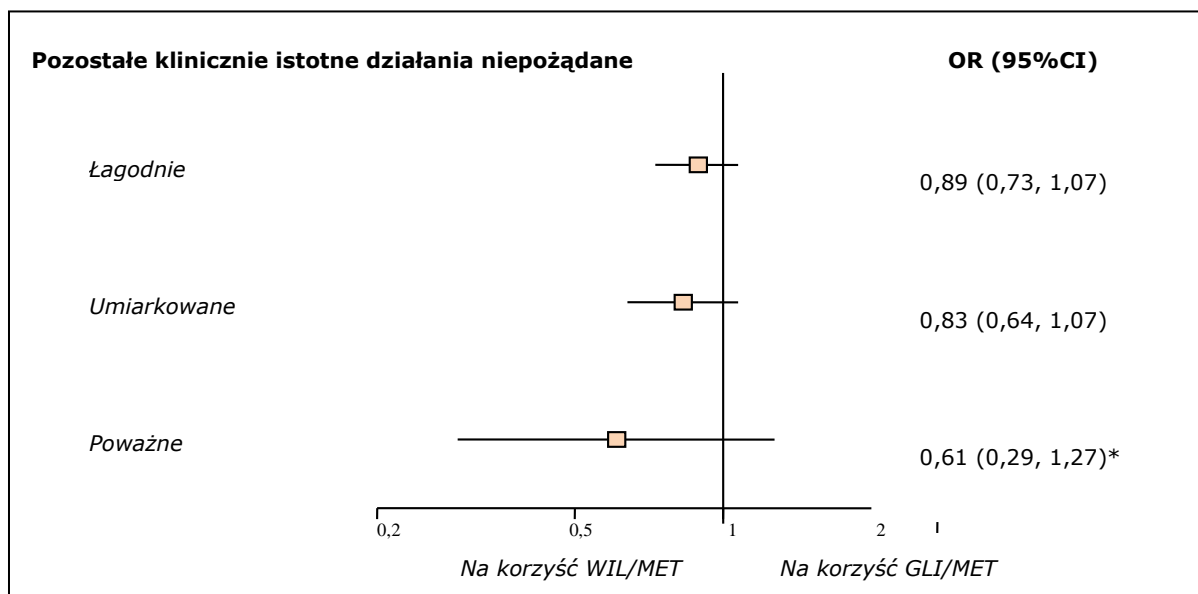
Analiza bezpieczeństwa dotycząca 104 tygodni leczenia wykazała, iż częstość występowania pozostałych klinicznie istotnych działań niepożądanych ogółem była większa w grupie glimepirydu (28,7%) w porównaniu do grupy wildagliptyny (25%). Szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego była statystycznie na korzyść wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą i stanowiła 83% analogicznej szansy w grupie glimepirydu podawanego również w skojarzeniu z metforminą. Analizowane działania niepożądane najczęściej występowały w stopniu łagodnym oraz umiarkowanym. Działania niepożądane

z wyszczególnieniem kategorii ich występowania (związane z zaburzeniami wątroby, układem mięśniowym, parastezjami, skórą oraz układem sercowo-naczyniowym) nie wykazały różnic statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Jedynie pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane związane z obrzękiem wykazały różnice statystycznie na korzyść wildagliptyny. Szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie WIL/MET stanowi 57% analogicznej szansy w grupie GLI/MET.

Powyższa analiza potwierdza, iż wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą jest terapią dobrze tolerowaną.



*Obliczono metodą Peto



*Obliczono metodą Peto

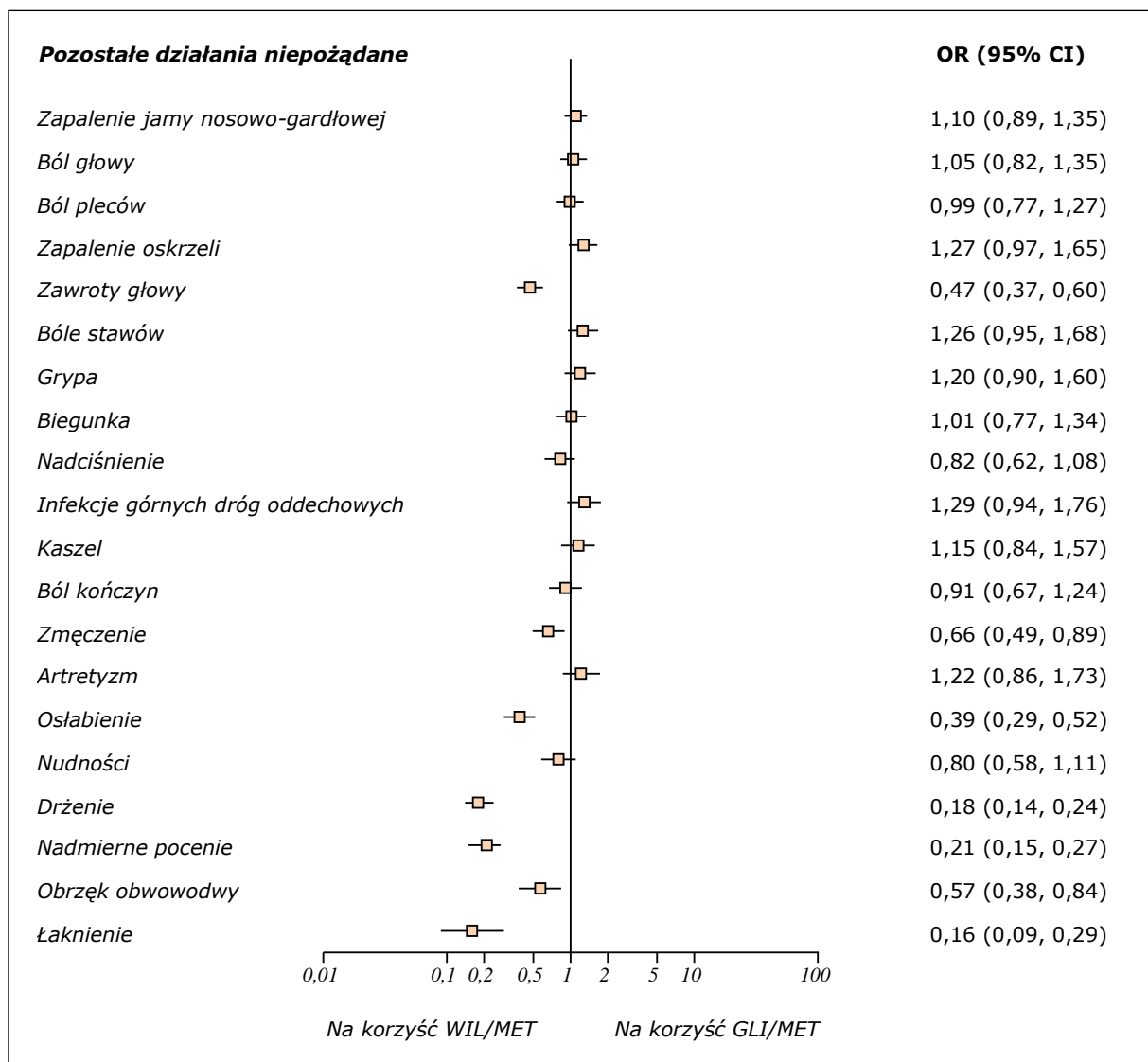
Pozostałe działania niepożądane (częstość występowania AEs co najmniej 5% w jednej z analizowanych grup)

Na podstawie dokonanych obliczeń wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w szansie wystąpienia takich działań niepożądanych jak: zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie, obrzęk obwodowy, łaknienie. Biorąc pod uwagę wąski przedział ufności dla parametrów NNT w odniesieniu do zawrotów głowy, osłabienia, drżenia oraz nadmiernego pocenia można wnioskować o

małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli o istotności klinicznej uzyskanych wyników. W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie otrzymano znamienych statystycznie wyników. Dokładne dane przedstawiono poniżej.

Podsumowując oceniana interwencja, jaką jest wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą, u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie

uzyskano kontroli glikemii pomimo stosowanych w monoterapii jest terapią dobrze tolerowaną oraz wcześniej maksymalnych dawek metforminy o dobrym profilu bezpieczeństwa.



Analiza porównawcza efektywności klinicznej wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą vs gliklazyd w skojarzeniu z metforminą w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2

Skuteczność kliniczna dla 52 tygodni leczenia

Średnia zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowej

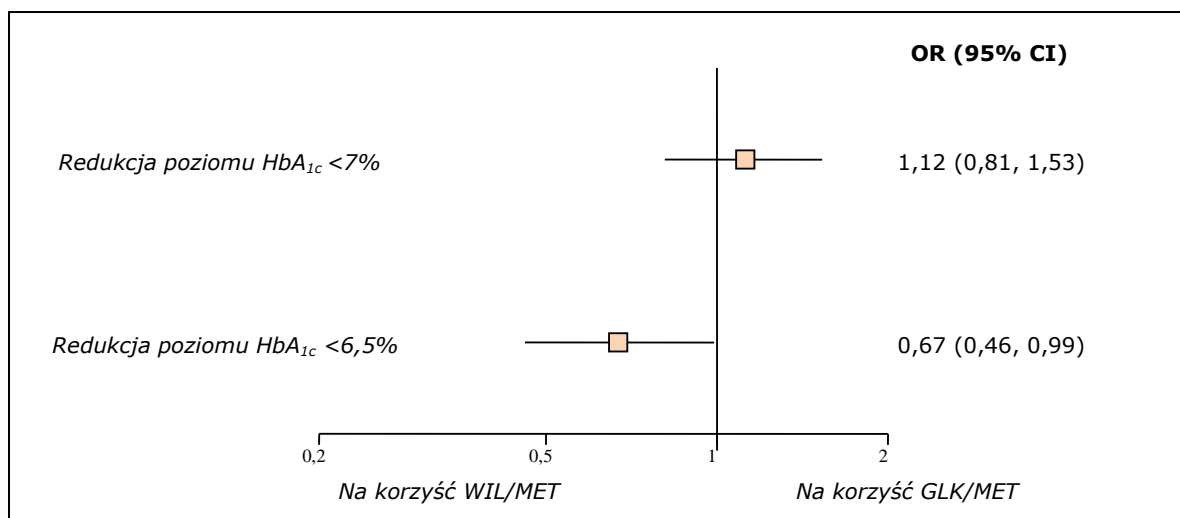
Zaobserwowano, iż średnia zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tyg. obserwacji jest porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (WIL/MET vs GLK/MET). Obliczona na podstawie danych z badania różnica średnich zmian nie wykazuje znamienności statystycznej. Górna granica przedziału dla różnicy średnich zmian

nie przekracza wartości margin (< 0,4%), stąd możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*. A zatem 52 tygodniowa terapia wildagliptyną podawana w skojarzeniu z metforminą jest terapią nie gorszą od terapii gliklazydem podawanym również w skojarzeniu z metforminą w ocenie powyższego punktu końcowego.

Redukcja HbA_{1c} po 52 tygodniach leczenia

W badaniu *Filozof 2010* poddano ocenie liczbę i odsetek pacjentów u których uzyskano redukcję poziomu hemoglobiny glikowanej <7% oraz ≤6,5% po 52 tygodniach leczenia. W obu analizowanych grupach odnotowano porównywalną redukcję HbA_{1c} <7% (u około 30% pts). Obliczony iloraz szans dla ww. punktu końcowego nie wykazał istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Większe odsetki pacjentów

u których zredukowano poziom HbA_{1c} do wartości ≤6,5% odnotowano w grupie pacjentów leczonych GLK/MET. Obliczony iloraz szans dla powyższego punktu końcowego był znamienny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Jednak biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności dla obliczonego parametru NNH można wnioskować o braku istotności klinicznej. Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.



Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej

W obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowaną zbliżoną redukcję poziomu FPG po 52 tygodniach leczenia. Obliczona różnica średnich zmian dla powyższego punktu końcowego nie

wykazała znamienności statystycznej. Jednak w badaniu została spełniona hipoteza *non-inferiority*, zatem wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą jest terapią nie gorszą niż terapia gliklazydu w skojarzeniu z metforminą.

Masa ciała

W badaniu *Filozof 2010* poddano ocenie zmianę masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tygodniach leczenia. W grupie wildagliptyny wystąpił niewielki przyrost masy ciała (+0,08 kg)

w porównaniu do grupy leczonej gliklazydem (+1,36 kg). Autorzy badania stwierdzili, iż pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi odnotowano istotną statystycznie zmianę masy ciała po 52 tyg. leczenia.

Hipoglikemia, zmiany aktywności komórek beta, insulinoodporność

W publikacji *Filozof 2010* analizowano liczbę epizodów hipoglikemii po 52 tyg. leczenia. W grupie wildagliptyny odnotowano prawie dwukrotnie mniej epizodów hipoglikemii w porównaniu do grupy gliklazydu. Ponadto, wildagliptyna znacząco poprawia markery czynności komórek beta oraz stosunek przonuliny do insuliny. Wykazano statystycznie istotny spadek stężenia pro insuliny na czczo w porównaniu do wzrostu tego parametru w grupie

kontrolnej. Stosunek pro insuliny do insuliny na czczo również był znacząco niższy w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej. Zaobserwowano znacząco większy spadek stężenia insuliny na czczo w grupie WIL/MET w porównaniu do grupy GLK/MET, gdzie odnotowano wzrost tego parametru. Dodatkowo zaobserwowano, iż wskaźnik HOMA-IR obniżył się w obu analizowanych grupach.

Bezpieczeństwo dla 52 tygodni

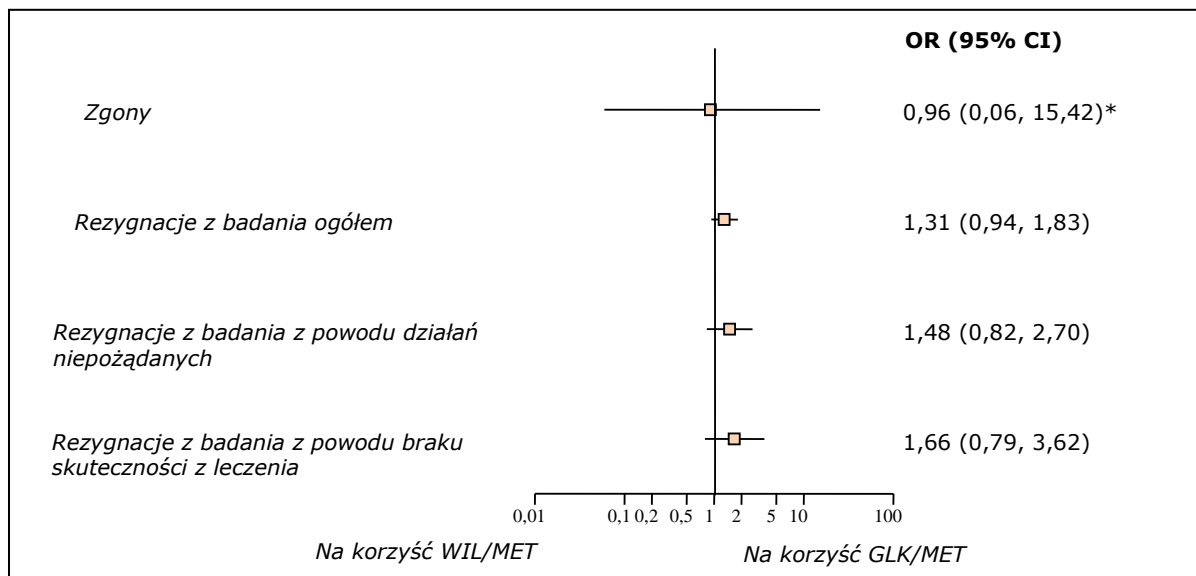
Zgony, rezygnacje (ogółem, z powodu działań

leczenia)

W trakcie 52-tygodniowego leczenia odnotowano po 1 przypadku zgonu w obu analizowanych grupach terapeutycznych. Oba przypadki zgonu zostały uznane jako nie mające związku z zastosowanym leczeniem. Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (WIL/MET vs GLK/MET) nie odnotowano znamienych statystycznie szans wystąpienia zgonów, rezygnacji

niepożądanych, z powodu braku skuteczności

ogółem oraz rezygnacji z powodu działań niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności leczenia. Należy zaznaczyć, iż częstość rezygnacji z powodu działań niepożądanych była niska w obu grupach i nie przekraczała 10%.

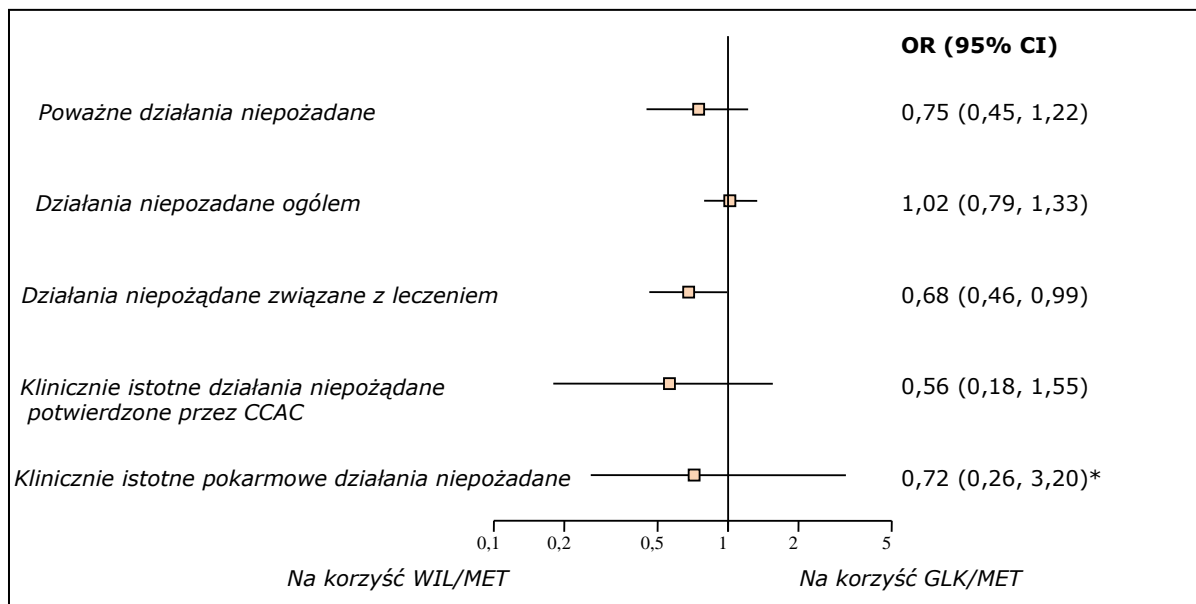


*Obliczono metodą Peto

Poważne działania niepożądane, działania niepożądane (ogółem, związane z leczeniem, klinicznie istotne AEs potwierdzone przez CCAC, klinicznie istotne pokarmowe działania niepożądane)

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla 52-tygodniowego okresu obserwacji wykazała znamienność statystyczną na korzyść wildagliptyny dla punktu końcowego działania niepożądane związane z leczeniem. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych (poważne

działania niepożądane, działania niepożądane ogółem, klinicznie istotne AEs potwierdzone przez CCAC, klinicznie istotne pokarmowe działania niepożądane) nie wykazano istotności statystycznej.

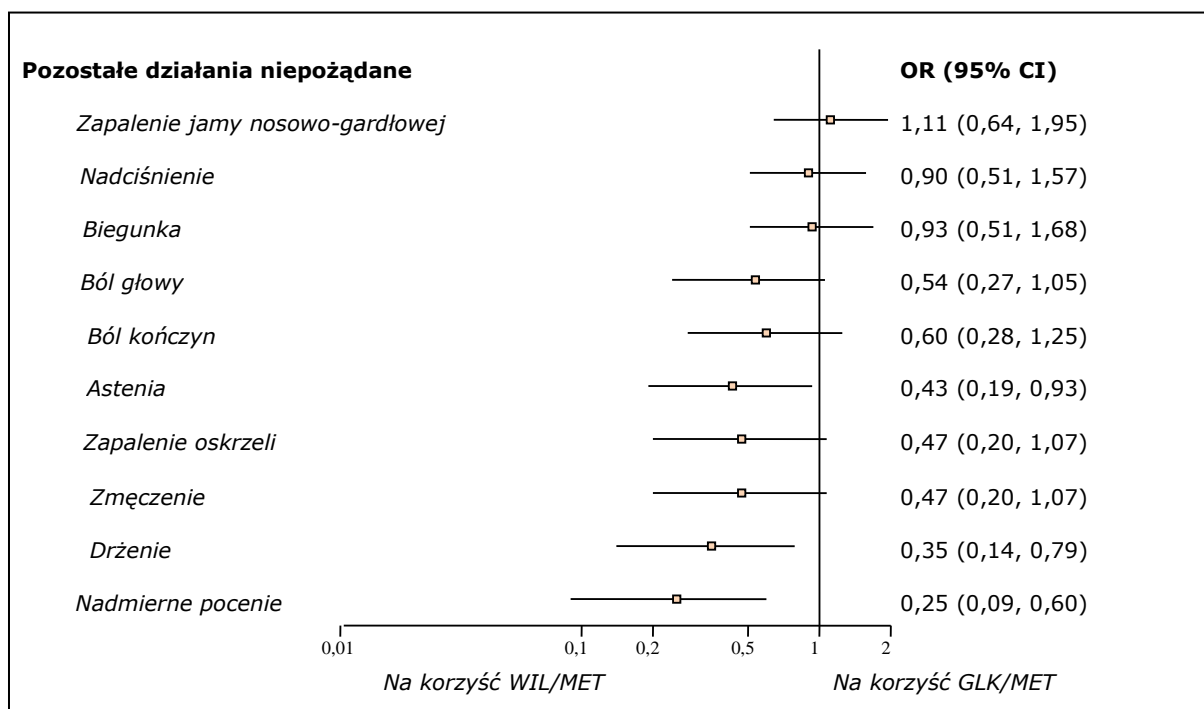


*Obliczono metodą Peto

Pozostałe działania niepożądane

Większość działań niepożądanych (ból głowy, ból kończyn, astenia, zapalenie oskrzeli, zmęczenie, drżenie oraz nadmierne pocenie) odnotowywano w grupie kontrolnej (GLK/MET) niż w grupie interwencji (WIL/MET). Odnotowano znamienne

statystycznie różnice na korzyść interwencji w szansie wystąpienia astenii, drżenia oraz nadmiernego pocenia. Częstość wystąpienia pozostałych działań niepożądanych była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.



Analiza efektywności klinicznej wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne (*podtyp II A*) spełniające kryteria włączenia do analizy (*NCT 01233622*).

W powyższym badaniu analizowano efektywność kliniczną wildagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą oraz glimepirydem w porównaniu z metforminą oraz glimepirydem w leczeniu dorosłych

pacjentów z cukrzycą 2 typu w dwulekowej terapii metforminą (≥ 1500 mg) i glimepirydem (≥ 4 mg), u pacjentów, u których leczenie tymi preparatami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$ i $\leq 11\%$).

Wyniki analizy zostały przedstawione dla 24-tygodniowego okresu obserwacji.

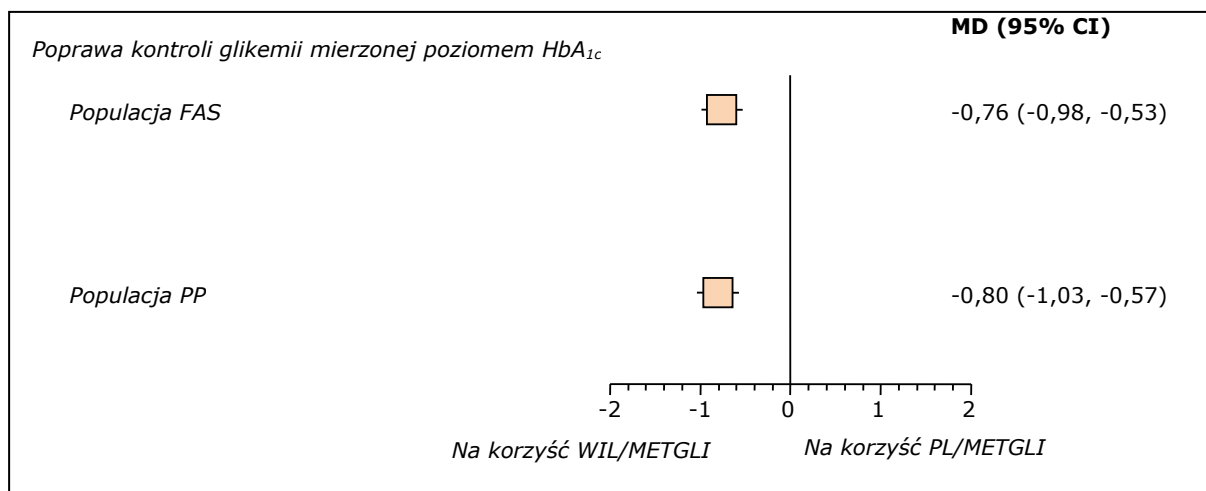
Skuteczność kliniczna

Wyniki analizy statystycznej wskazują na wyższą skuteczność wildagliptyny nad placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepirydyd. Przeprowadzona analiza skuteczności obejmowała interpretację takich punktów końcowych jak: kontrola glikemiczna mierzona poziomem HbA_{1c} , kontrola glikemiczna mierzona FPG, hipoglikemia oraz zmiana masy ciała (wyniki przedstawione w sposób opisowy).

Wśród pacjentów uczestniczący w badaniu *NCT 01233622*, leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem odnotowano wyższą niż

w grupie kontrolnej stosującej PL/MET/GLI średnią redukcję poziomu HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej, zarówno w populacji FAS jak również PP.

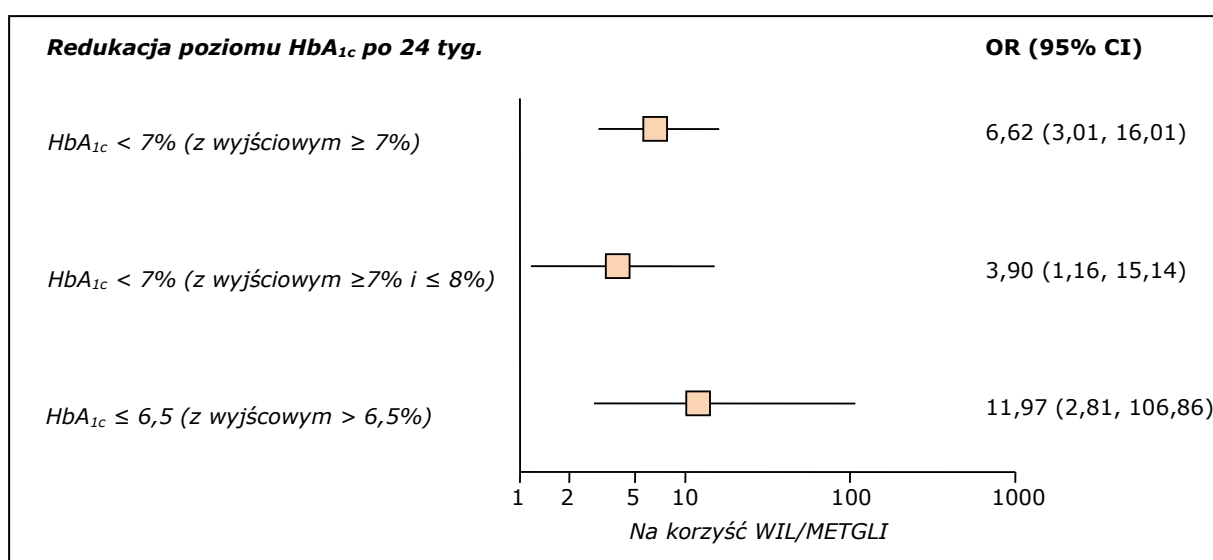
Obliczona przez autorów badania *NCT 01233622* różnica średnich zmian dla porównania WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI w populacji FAS oraz PPS wynosi kolejno -0,76 (95% CI: -0,98; -0,53) oraz -0,80 (95% CI: -1,03; -0,57). Uzyskane pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi różnice są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną ($p < 0,001$).



W badaniu *NCT 01233622* poddano ocenie liczbę i odsetek pacjentów, u których po 24 tyg. leczenia uzyskano redukcję poziomu $HbA_{1c} < 7\%$ w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej $\geq 7\%$ lub $\geq 7\%$ i $\leq 8\%$, jak również redukcję poziomu $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej

$> 6,5\%$. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała różnice znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji dla wszystkich ww. punktów końcowych.

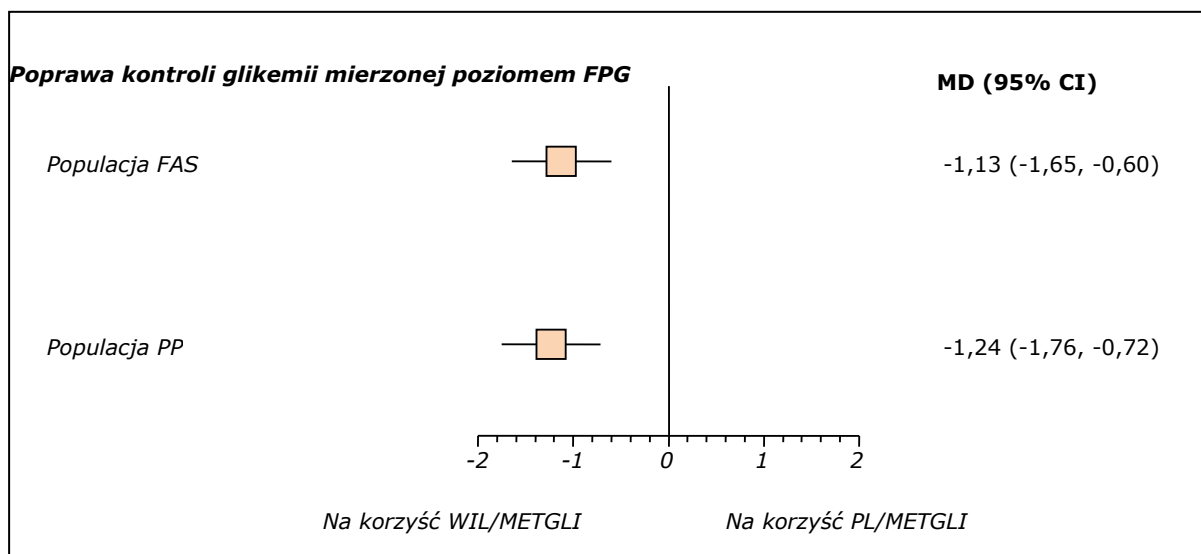
Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.



Autorzy badania NCT 01233622 oceniali średnią zmianę poziomu glukozy na czczo zarówno wśród pacjentów w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej, po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej.

Wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną odnotowano redukcję poziomu glukozy

na czczo. Leczenie PL/MET/GLI związane było z nieznacznym wzrostem w zakresie ocenianego punktu końcowego. Uzyskane pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnice są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną ($p < 0,001$).



Na podstawie dokonanych obliczeń statystycznych dla 24-tygodniowego okresu obserwacji nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w szansie wystąpienia hipoglikemii oraz hipoglikemii ciężkiej pomiędzy WIL/MET/GLI a PL/MET/GLI.

Należy również podkreślić, iż stosowanie

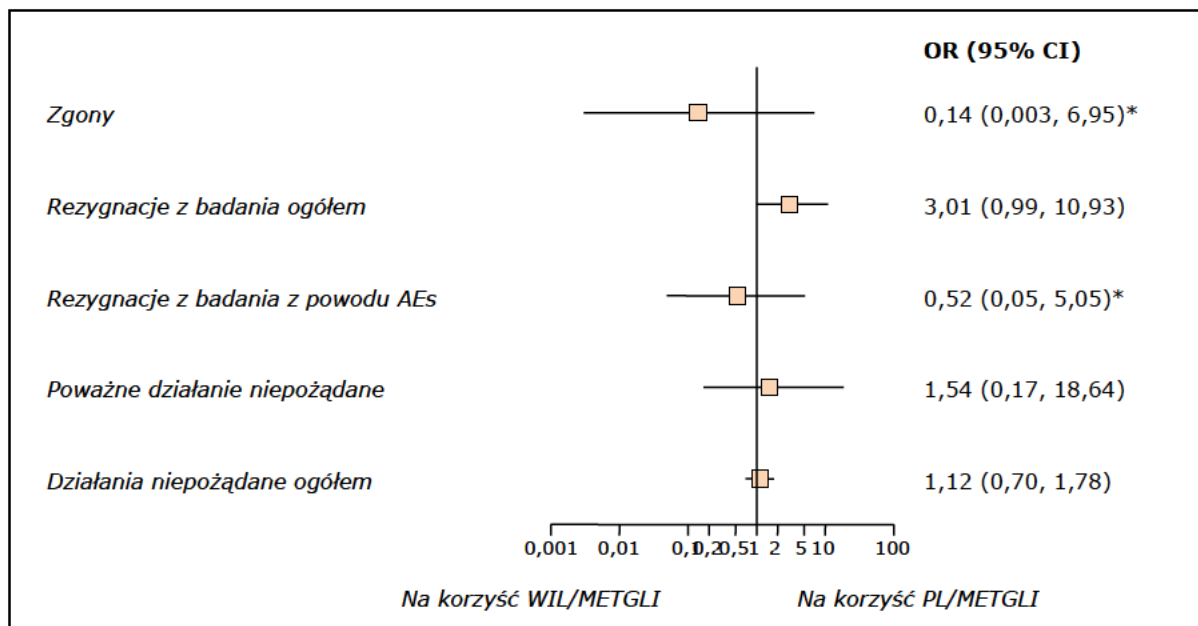
wildagliptyny przez okres 24 tygodni spowodowało średni wzrost masy ciała o 0,6 kg, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo odnotowano spadek średnio o 0,1 kg (ze względu na brak wystarczających danych nie możliwe było przeprowadzenie analizy statystycznej).

Bezpieczeństwo

W przeprowadzonej analizie bezpieczeństwa dla 24-tygodniowego okresu leczenia WIL/MET/GLI lub

PL/MET/GLI nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w szansie wystąpienia zgonów, rezygnacji

pacjentów z badania ogółem, rezygnacji z badania niepożądanych ogółem oraz poważnych działań z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych.

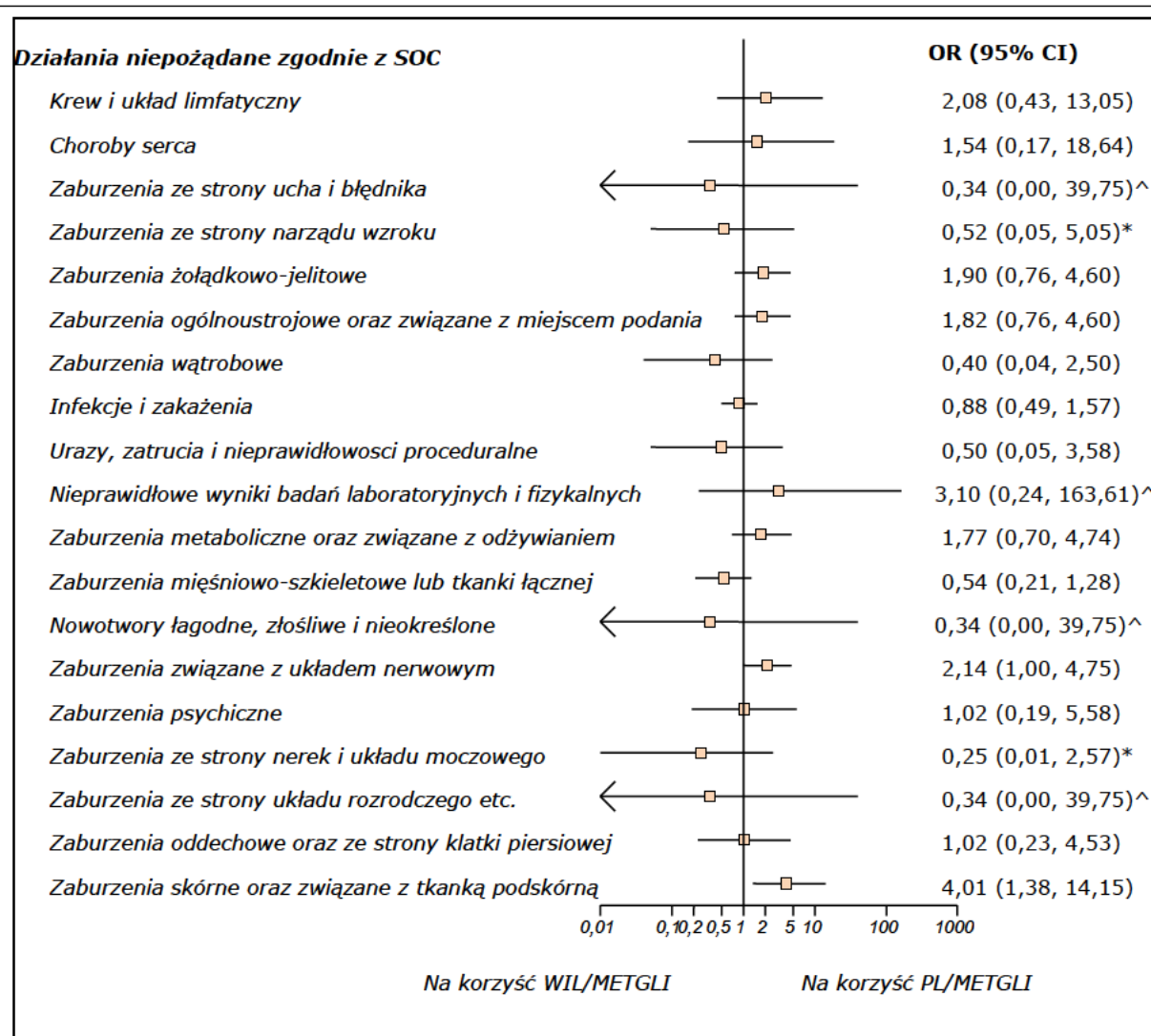


*Obliczone metodą Peto

Autorzy badania *NCT 01233622* analizowali częstość występowania działań niepożądanych zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Układów i Narządów (*System Organ Class*).

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała znamienności statystycznej dla większości działań niepożądanych zgodnej z SOC. Jedynie w przypadku

zaburzeń związanych z układem nerwowym [OR = 2,14 (95% CI: 1,00; 4,75)] oraz zaburzeń skórnych oraz związanych z tkanką podskórną [OR = 4,01 (95% CI: 1,38; 14,15)]. Uzyskane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść grupy PL/MET/GLI.



*Obliczone metodą Peto

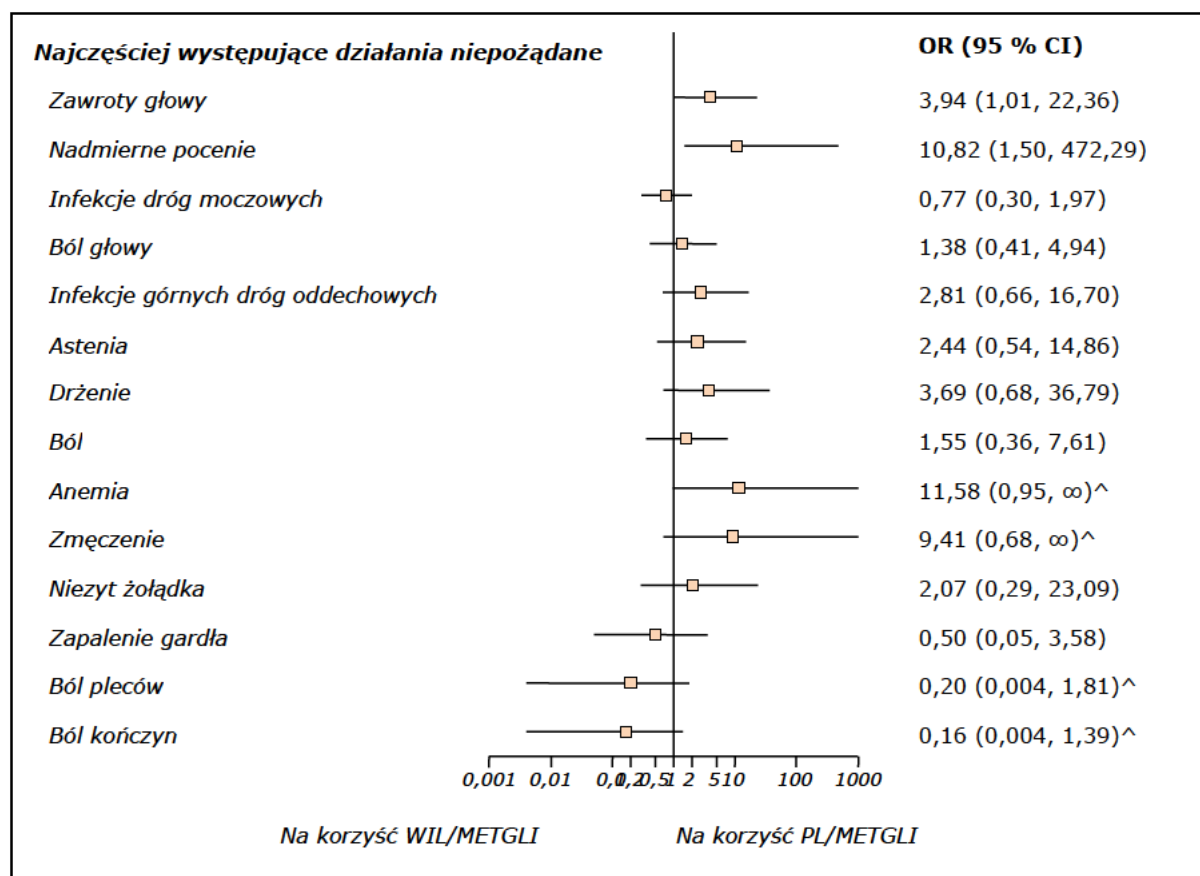
^Obliczone metoda M-H z korektą pól zerowych

W badaniu NCT 01233622 poddano ocenie działania niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.

W toku przeprowadzonej analizy statystycznej nie wykazano znamienności statystycznej w ocenie takich działań niepożądanych jak: zawroty głowy, infekcje dróg moczowych, bóle głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, astenia, drżenie, ból, anemia,

zmęczenie, nieżyt żołądka, zapalenie gardła, ból pleców, ból kończyn.

Jedynie szansa wystąpienia nadmiernego pocenia w grupie WIL/MET/GLI była 10,82 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.



^Obliczone metoda M-H z korektą pól zerowych

Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej wildagliptyny z insulinoterapią u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd

W związku z brakiem opracowań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną wildagliptyny z insulinoterapią u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd zdecydowano się na przeprowadzenie analizy pośredniej metodą Buchera z wykorzystaniem rezultatów badań oceniających poszczególne interwencje kontrolowane placebo.

W celu przeprowadzenia analizy porównawczej dla ww. populacji pacjentów zestawiono wyniki analizy efektywności klinicznej WIL/MET/GLI z PL/MET/GLI, do której włączono 1 badanie z randomizacją: *NCT 01233622* oraz porównawczej analizy efektywności klinicznej GLARG/MET/GLI z PL/MET/GLI, do której również włączono 1 badanie z randomizacją: *Russell-Jones 2009*.

Skuteczność kliniczna

Wyniki analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Buchera wskazują na porównywalną skuteczność pomiędzy wildagliptyną i insuliną glargine u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd. Przeprowadzona analiza skuteczności obejmowała interpretację takich punktów końcowych jak: kontrola glikemiczna mierzona poziomem HbA_{1c}, hipoglikemia oraz zmiana masy ciała (wyniki przedstawione w sposób opisowy).

Różnica średnich zmian poziomu hemoglobiny glikowanej pomiędzy pośrednio porównywaną wildagliptyną a insuliną glargine wynosi -0,09 (95% CI: -0,28; 0,46). Otrzymany wynik jest nieistotny statystycznie.

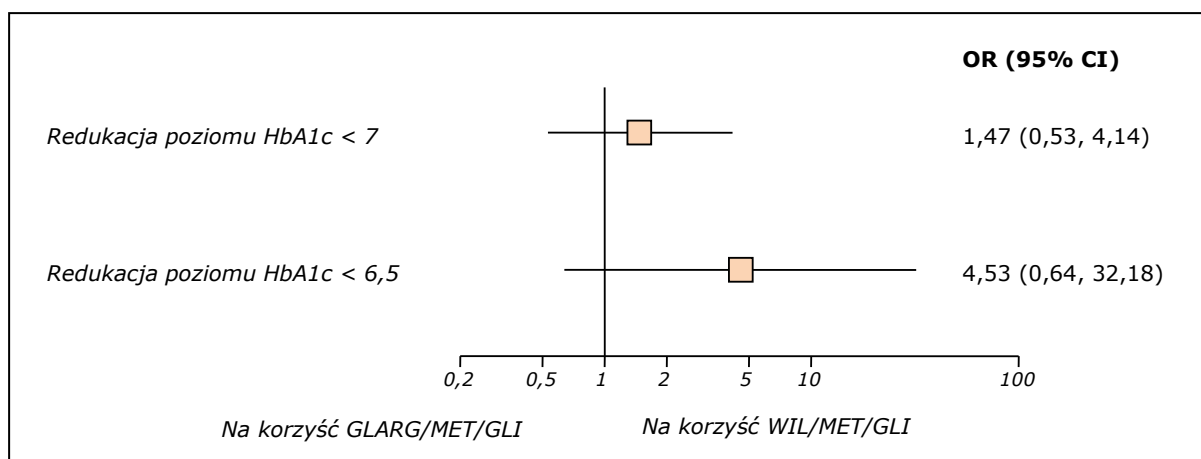
Nie wykazano również znamienności statystycznych w szansie wystąpienia redukcji poziomu HbA_{1c} oraz hipoglikemii. Ilorazy szans wystąpienia po 24-26 tyg. leczenia poziomu HbA_{1c} < 7% oraz poziomu ≤ 6,5% w grupie pacjentów otrzymujących wildagliptynę

Porównanie pośrednie możliwe było dzięki zbliżonej pod względem cech demograficznych (tj. płeć, wiek, masa ciała, BMI) charakterystyce wyjściowej populacji pacjentów w zidentyfikowanych próbach klinicznych włączonych do przeglądu. Także średnie wyjściowe wartości HbA_{1c} w poszczególnych analizowanych grupach pacjentów były porównywalne (8,75% vs 8,25%). W obu próbach klinicznych w grupie referencyjnej (PL/MET/GLI) analizowano zbliżone liczby pacjentów (160 i 115 pacjentów). Łącznie do analizy włączono 158 osób po stronie wildagliptyny oraz 234 chorych po stronie insulinoterapii. Czas trwania leczenia w poszczególnych badaniach wyniósł: 24 tyg. w próbie klinicznej *NCT 01233622* i 26 tyg. w badaniu *Russell-Jones 2009*.

względem pacjentów przyjmujących insulinę glargine wynoszą odpowiednio: 1,47 (95% CI: 0,53; 4,14) oraz 4,53 (95% CI: 0,64; 32,18).

Obliczony w porównaniu pośrednim iloraz szans wystąpienia hipoglikemii w grupie otrzymującej wildagliptynę względem pacjentów przyjmujących insulinę glargine nie jest istotny statystycznie i wynosi OR = 1,38 (95% CI: 0,25; 7,79).

Stosowanie wildagliptyny przez okres 24 tygodnie spowodowało średni wzrost masy ciała o 0,6 kg, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo odnotowano spadek średnio o 0,1 kg. Natomiast stosowanie insuliny glargine przez okres 26 tygodni spowodowało średni wzrost masy ciała o 1,6 kg, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo odnotowano spadek średnio o 0,42 kg. A zatem, można stwierdzić, iż podawaniu wildagliptyny towarzyszy mniejszy wzrost masy ciała niż w przypadku stosowania insuliny.



Bezpieczeństwo

W przeprowadzonej analizie bezpieczeństwa nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych, jak również większości działań niepożądanych pogrupowanych według SOC. Również obliczone ilorazy szans wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych takich jak: zawroty głowy, infekcje dróg moczowych, bóle głowy, zapalenie gardła, oraz bóle pleców nie osiągnęły istotności statystycznej.

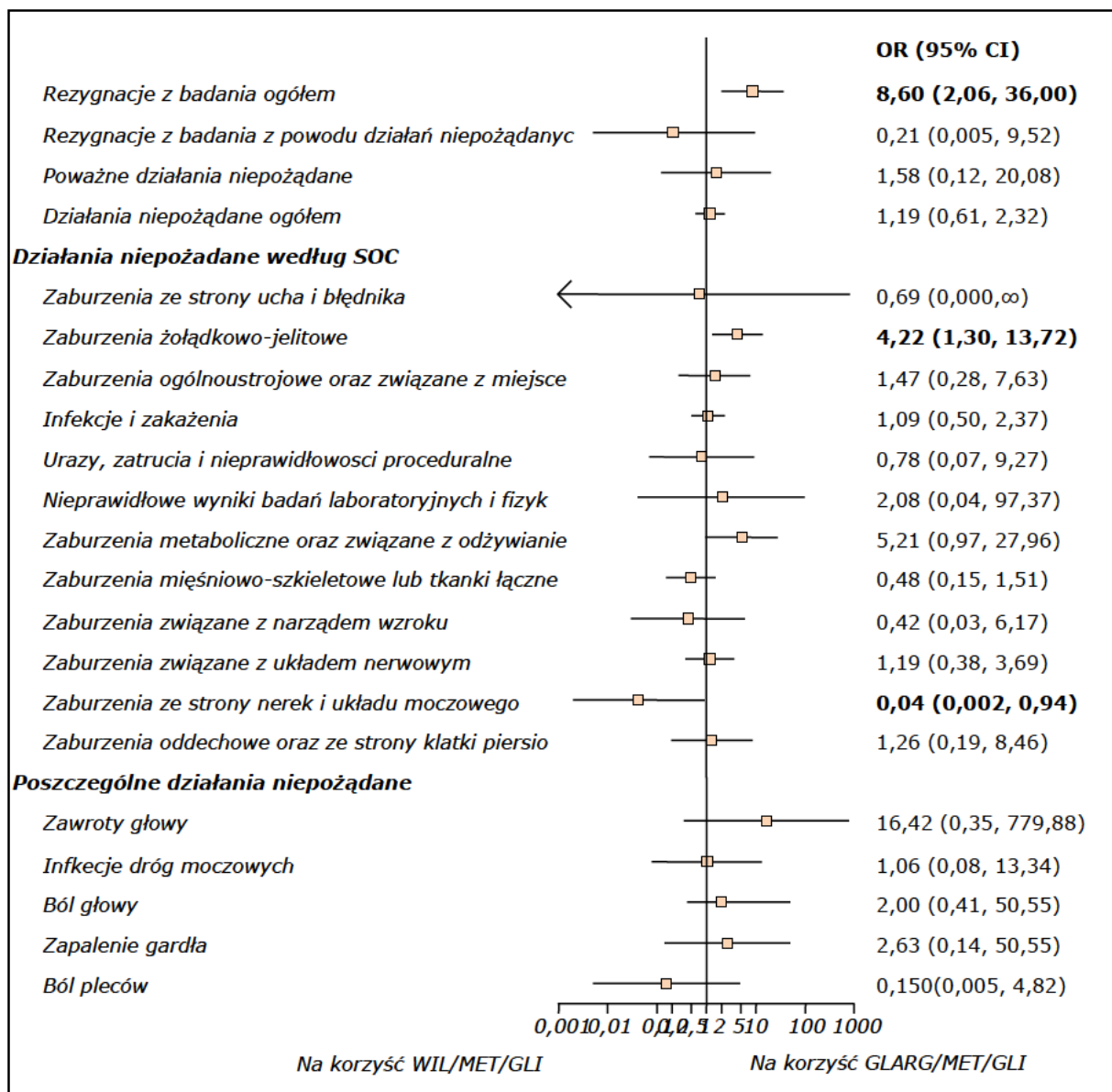
Różnice istotne statystycznie na korzyść insulinoterapii wykazano jedynie w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Natomiast w przypadku zaburzeń ze strony nerek i układu moczowego wykazano statystycznie istotne

różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść terapii wildagliptyną podawaną w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem.

Podsumowując, na podstawie analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Buchera można stwierdzić, iż wildagliptyna jest lekiem o porównywalnym profilu bezpieczeństwa jak insulina glargine w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd.

Należy podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. Wg doniesień naukowych wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.



11. OCENA JAKOŚCI DANYCH WEDŁUG GRADE

Tabela 162.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *CLAF237A2308: Ferrannini 2009 (52 tyg.-interim analyses)* oraz *Matthews 2010, Ahren 2010 (104 tyg.- final analyses)*, w którym porównano skuteczność kliniczną WIL/MET z GLI/MET leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: średnia zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tygodniach leczenia							
<i>Ferrannini 2009</i>	wieloodrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia [^]	krytyczna
punkt końcowy: średnia zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 104 tygodniach leczenia (populacja PP i PE)							
<i>Matthews 2010</i>	wieloodrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże		średnia [^]	krytyczna
punkt końcowy: redukcja HbA_{1c} po 52 tyg. leczenia z uwzględnieniem wyjściowego poziomu HbA_{1c} > 8%							
<i>Ferrannini 2009</i>	wieloodrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia [*]	krytyczna
punkt końcowy: redukcja poziomu HbA_{1c} < 7% po 52. tyg. leczenia							
<i>Ferrannini 2009</i>	wieloodrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia ^{**}	krytyczna
punkt końcowy: redukcja poziomu HbA_{1c} < 7% bez odnotowanej hipoglikemii							
<i>Ferrannini 2009</i>	wieloodrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia ^{**}	krytyczna
punkt końcowy: redukcja poziomu HbA_{1c} po 104 tyg. leczenia z uwzględnieniem wyjściowego poziomu HbA_{1c} > 7% (populacja PP i PE)							
<i>Matthews 2010</i>	wieloodrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia [*]	krytyczna
punkt końcowy: redukcja poziomu HbA_{1c} po 104. tyg. leczenia z uwzględnieniem wyjściowego							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
poziomu HbA_{1c} ≥ 6,5% (populacja PP i PE)							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia (populacja ITT i PP)							
Ferrannini 2009	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia (populacja PP i PE)							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tygodniach leczenia (populacja ITT)							
Ferrannini 2009	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tygodniach leczenia (populacja PP)							
Ferrannini 2009	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia	ważna
punkt końcowy: średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 104 tygodniach leczenia							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: profil lipidowy po 52 tyg. leczenia							
Ferrannini 2009	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia†	ważna
punkt końcowy: profil lipidowy po 104 tyg. leczenia							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia†	ważna
punkt końcowy: przynajmniej 1 epizod hipoglikemii po 52 tyg. leczenia							
Ferrannini 2009	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2\$	średnia*	ważna
punkt końcowy: przynajmniej 1 epizod hipoglikemii po 104 tyg. leczenia							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2\$\$	średnia*	ważna
punkt końcowy: hipoglikemia (ogółem, łagodna, umiarkowana, ciężka)							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2#	średnia*	ważna
punkt końcowy: Zmiany aktywności komórek beta (stosunek pro insuliny do insuliny na czczo) po 104 tyg. leczenia							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	1	średnia¥	ważna
punkt końcowy: Insulinooporność (insulina na czczo, wskaźnik HOMA-IR)							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia¥	ważna
punkt końcowy: poposiłkowe stężenie: glukozy, insuliny, glukagonu, peptydu glukogonapodobnego, ISR-G							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia¥	ważna

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

^W badaniach *non-inferiority* zaleca się podanie wyników dla populacji ITT oraz PP (*per-protocol*); wyniki analizy skuteczności dla średniej zmiany HbA_{1c} zostały podane jedynie dla populacji PP;

¥ocena omawianego punktu końcowego została przedstawiona dla subpopulacji 259 pacjentów, którzy uczestniczyli w ocenie tzw. *meal challenge*

*Analiza ITT niezachowana. Wyniki analizy zostały przedstawione dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz, u których wykonano przynajmniej jeden pomiar HbA_{1c} (z wyłączeniem oceny wyjściowej)

**Analiza ITT nie zachowana. Wyniki przedstawione dla populacji pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} >7%;

†wyniki przedstawiono w sposób opisowy;

\$RR= 0,10 (95% CI: 0,07; 0,16), \$\$ RR=0,12 (95% CI: 0,09; 0,17);#hipoglikemia ogółem: RR= 0,07 (95% CI: 0,05; 0,09), hipoglikemia łagodna: RR=0,08 (95% CI: 0,06; 0,10), hipoglikemia umiarkowana: RR=0,05 (95% CI: 0,02; 0,09), hipoglikemia ciężka: RR=0,03 (95% CI: 0,00; 0,25)

Tabela 163.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *CLAF237A2308; Ferrannini 2009 (52 tyg.-interim analyses)* oraz *Matthews 2010, Ahren 2010 (104 tyg.-final analyses)*, w którym porównano bezpieczeństwo WIL/MET z GLI/MET leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: zgony (52 tyg. leczenia)							
<i>Ferrannini 2009</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	krytyczna
punkt końcowy: zgony (104 tyg. leczenia)							
<i>Matthews 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacja z badania ogółem po 52 tyg. leczenia							
<i>Ferrannini 2009</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: rezygnacja z badania ogółem po 104 tyg. leczenia							
<i>Matthews 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych po 52 tyg. leczenia							
Ferrannini 2009	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych po 104 tyg. leczenia							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia po 52 tyg. leczenia							
Ferrannini 2009	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia po 104 tyg. leczenia							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: poważne działania niepożądane po 52 tyg. leczenia							
Ferrannini 2009	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	krytyczna
punkt końcowy: poważne działania niepożądane po 104 tyg. leczenia							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	krytyczna
punkt końcowy: działania niepożądane ogółem po 52 tyg. leczenia							
Ferrannini 2009	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2&&	średnia*	ważna
punkt końcowy: działania niepożądane ogółem po 104 tyg. leczenia							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (CCV) po 52 tyg. leczenia							
Ferrannini 2009	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2**	średnia*	ważna
punkt końcowy: sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (CCV) po 104 tyg. leczenia							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: kliniczne istotne działania niepożądane potwierdzone przez IM po 104 tyg. leczenia							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane po 104 tyg. leczenia							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane pogrupowane wg stopnia ciężkości po 104 tyg. leczenia							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane z wyszczególnieniem kategorii występowania po 104 tyg. leczenia							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: pozostałe działania niepożądane (52 tyg. leczenia)							
Ferrannini 2009	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2^	średnia*	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: pozostałe działania niepożądane (104 tyg. leczenia)							
Matthews 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2^^	średnia*	ważna

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴Wykazanie zależności efektu od dawki

*Analiza ITT niezachowana. Wyniki analizy zostały przedstawione dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i poddani zostali przynajmniej jednemu badaniu kontrolnemu (z wyłączeniem badania wstępnego).

&&RR= RR=0,50 (95% CI: 0,43; 0,57) po 52 tyg. leczenia,

**RR=0,07 (95% CI: 0,00; 0,55) dla zawału mięśnia sercowego;

^RR= 0,48 (95% CI: 0,38; 0,61) dla zawrotów głowy, RR=0,37 (95% CI: 0,27; 0,50) dla osłabienia, RR=0,19 (95% CI: 0,14; 0,25) dla drżenia, RR=0,19 (95% CI: 0,14; 0,25) dla nadmiernego pocenia, RR=0,14 (95% CI: 0,07; 0,27) dla nadmiernego łaknienia;

^^ RR=0,42 (95% CI: 0,32; 0,54) dla osłabienia, RR=0,22 (95% CI: 0,17; 0,28) dla drżenia, RR=0,24 (95% CI: 0,19; 0,31) dla pocenia, RR=0,17 (95% CI: 0,10; 0,30) dla łaknienia

Tabela 164.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *Filozof 2010* (52 tyg.), w którym porównano skuteczność kliniczną WIL/MET z GLK/MET leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: średnia zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia							
Filozof 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia^	krytyczna
punkt końcowy: redukcja HbA_{1c} < 7% po 52. tyg. leczenia							
Filozof 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia**	krytyczna
punkt końcowy: redukcja HbA_{1c} ≤ 6,5% po 52. tyg. leczenia							
Filozof 2010	wieloośrodkowe badanie	bez poważnych	nie dotyczy	duże	-	średnia**	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
	z randomizacją (II A)	ograniczeń					
punkt końcowy: poprawa glikemii mierzonej FPG (poziom glukozy na czczo) po 52 tyg. leczenia							
Filozof 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia [^]	ważne
punkt końcowy: średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tygodniach leczenia							
Filozof 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	1	niska	ważne
punkt końcowy: liczba epizodów hipoglikemii po 52 tyg. leczenia							
Filozof 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	1	niska	ważne
punkt końcowy: zmiany aktywności komórek β (stężenie insuliny na czczo, stosunek pro insuliny do insuliny)							
Filozof 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	niska	ważne
punkt końcowy: insulino odporność 9insulina na czczo, wskaźnik HOMA-IR)							
Filozof 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	niska	ważne

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

[^]W badaniach *non-inferiority* zaleca się podanie wyników dla populacji ITT oraz PP (*per-protocol*); wyniki analizy skuteczności dla średniej zmiany HbA_{1c} zostały podane jedynie dla populacji PP;

**Analiza ITT nie zachowana. Wyniki dla populacji PP.

Tabela 165.
Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *Filozof 2010* (52 tyg.), w którym porównano bezpieczeństwo WIL/MET z GLK/MET leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: zgony (52 tyg. leczenia)							
<i>Filozof 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacja z badania ogółem po 52 tyg. leczenia							
<i>Filozof 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych po 52 tyg. leczenia							
<i>Filozof 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia po 52 tyg. leczenia							
<i>Filozof 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: poważne działania niepożądane po 52 tyg. leczenia							
<i>Filozof 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: działania niepożądane ogółem po 52 tyg. leczenia							
<i>Filozof 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: działania niepożądane związane z leczeniem po 52 tyg. leczenia							
<i>Filozof 2010</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez CCAC po 52 tyg. leczenia							
Filozof 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: klinicznie istotne pokarmowe działania niepożądane po 52 tyg. leczenia							
Filozof 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: pozostałe działania niepożądane po 52 tyg. leczenia							
Filozof 2010	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	2**	średnia*	ważna

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴Wykazanie zależności efektu od dawki

*Analiza ITT niezachowana. Wyniki analizy zostały przedstawione dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i poddani zostali przynajmniej jednej ocenie dotyczącej bezpieczeństwa;

**RR=0,44 (95% CI: 0,22; 0,88) dla astenii, RR=0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) dla drżenia, RR=0,26 (95% CI: 0,12; 0,55) dla nadmiernego pocenia

Tabela 166.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania NCT 01233622 (24 tyg.), w którym porównano skuteczność kliniczną terapii skojarzonych WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: średnia zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowej (populacja FAS, PP)							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	-	średnia^	krytyczna
punkt końcowy: redukcja HbA_{1c} do < 7% (gdy wyjściowo HbA_{1c} ≥ 7%)							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie	bez poważnych	nie dotyczy*	tak	2^^	średnia^	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
	z randomizacją (II A)	ograniczeń					
punkt końcowy: redukcja HbA_{1c} < 7% (gdy wyjściowo HbA_{1c} ≥ 7% i ≤ 8%)							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	2^^	średnia^	krytyczna
punkt końcowy: redukcja HbA_{1c} ≤ 6,5% (gdy wyjściowo HbA_{1c} > 6,5%)							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	2^^	średnia^	krytyczna
punkt końcowy: poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	-	średnia^	ważne
punkt końcowy: hipoglikemia							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	-	średnia^	ważne
punkt końcowy: masa ciała							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	1	niska**	ważne

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴Wykazanie zależności efektu od dawki

* Jedno badanie

** Wyniki przedstawiono w sposób opisowy. Brak analizy statystycznej z uwagi na brak danych takich jak: SD, SE, p czy przedział ufności

^ Analiza ITT nie została zachowana

^^ RR = 5,03 (95% CI: 2,60; 9,90) dla redukcji HbA_{1c} do < 7% (gdy wyjściowo HbA_{1c} ≥ 7%); RR = 2,78 (95% CI: 1,21; 6,79) dla redukcji HbA_{1c} < 7% (gdy wyjściowo HbA_{1c} ≥ 7% i ≤ 8%); RR = 10,53 (95% CI: 2,80; 40,18) dla redukcji HbA_{1c} ≤ 6,5% (gdy wyjściowo HbA_{1c} > 6,5%)

Tabela 167.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania **NCT 01233622 (24 tyg.)**, w którym porównano **bezpieczeństwo** terapii skojarzonych **WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI** u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: zgony							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	-	średnia**^	ważne
punkt końcowy: rezygnacja z badania ogółem							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	-	średnia^	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	-	średnia^	krytyczna
punkt końcowy: działania niepożądane ogółem							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	-	średnia^	krytyczna
punkt końcowy: poważne działania niepożądane							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	-	średnia^	krytyczna
punkt końcowy: działania niepożądane ogółem							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	-	średnia^	ważne
punkt końcowy: działania niepożądane zgodnie z SOC							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Jakość wyników	Waga
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	2^^	średnia^	ważne
punkt końcowy: najczęściej występujące działania niepożądane							
NCT 01233622	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy*	tak	2^^	średnia^	ważne

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

* Jedno badanie

** Wyniki przedstawiono w sposób opisowy

^ Analiza ITT nie została zachowana

^^RR = 3,67 (95% CI: 1,46; 9,36) dla zaburzeń skórnych oraz związanych z tkanką podskórną (działania niepożądane zgodnie z SOC); RR = 10,20 (95% CI: 1,72; 61,4) dla nadmiernego pocenia się (najczęściej występujące działania niepożądane)

12. WNIOSKI

12.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem przeglądu była odpowiedź na pytania:

- czy zastosowanie wildagliptyny podawanej w jednej tabletkce z metforminą (Eucreas®) u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, wykazuje: 1) nie „gorszą” (*non-inferiority*) skuteczność kliniczną oraz lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu ze standardową terapią dwulekową stosowaną w Polsce tj. pochodną sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd) + metformina; 2) porównywalną efektywność kliniczną względem insulinoterapii (schemat: insulina bazalna + metformina)?
- czy zastosowanie wildagliptyny podawanej w jednej tabletkce z metforminą (Eucreas®) w trójskładnikowej terapii doustnej z pochodną sulfonilomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku zastosowania diety, ćwiczeń fizycznych oraz maksymalnych tolerowalnych dawek dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) wykazuje: 1) lepszą skuteczność kliniczną oraz zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika + metformina + placebo; 2) porównywalną efektywność kliniczną względem insulinoterapii (schemat: insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika)?

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną preparatu Eucreas® we wnioskowanej populacji pacjentów oraz fakt, iż dowody naukowe wykazują biorównoważność pomiędzy preparatem Eucreas® (jedna tabletkca leku zawierająca substancje czynne: wildagliptyna–metformina) a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy w osobnych tabletkach, wnioskowanie dotyczące terapii skojarzonej można uogólnić na ocenianą interwencję (preparat Eucreas®).

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby do dn. 04 lutego 2013 r. odnaleziono 3 badania typu *head-to-head* spełniające kryteria włączenia do analizy głównej: CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010), Filozof 2010 oraz NCT 01233622 porównujące odpowiednio: WIL/MET vs GLI/MET; WIL/MET vs GLK/MET oraz WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI.

Nie odnaleziono badań *head to head* porównujących wildagliptynę stosowaną w ocenianych schematach z insulinoterapią (insulina w skojarzeniu z metforminą oraz łącznie z metforminą i pochodną sulfonilomocznika). Autorzy opracowania przeprowadzili analizę pośrednią metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną.

W tym celu przeprowadzono kolejne wyszukiwanie (przeprowadzone do dnia 05 marca 2013 r.) celem odnalezienia badań pierwotnych z insulinoterapią. W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedynie 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy pośredniej: *Russell-Jones 2009*. Próba kliniczna *Russell-Jones 2009* porównuje skuteczność i bezpieczeństwo liraglutynu vs placebo vs insulina glargine (wszystkie substancje w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem). A zatem, jedynie dla terapii trójlekowej (WIL/MET/GLI) będzie możliwe porównanie z insulinoterapią (GLARG/MET/GLI) przez wspólną grupę referencyjną PL/MET/GLI.

W związku z brakiem adekwatnych badań, niemożliwym było przeprowadzenie analiz pośredniej dla WIL/MET względem insuliny bazalnej podawanej odpowiednio w skojarzeniu z metforminą.

Zastosowanie wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 przynosi nie „gorszą” (*non-inferiority*) skuteczność kliniczną oraz lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd) podawaną również w skojarzeniu z metforminą zarówno dla rocznego, jak i dwuletniego okresu obserwacji.

Należy podkreślić, iż WIL/MET zarówno w porównaniu do GLI/MET, jak również GLK/MET przyniosła znamienne korzystne efekty w postaci spadku masy ciała oraz niższego odsetka wystąpienia epizodów hipoglikemii dla analizowanych okresów obserwacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej w oparciu o badanie *NCT 01233622* jednoznacznie wskazują na wyższą skuteczność wildagliptyny nad placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd. Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa dla krótkiego okresu obserwacji (24 tyg.) można stwierdzić, iż porównywane opcje terapeutyczne tj. WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.

Na podstawie przeprowadzonej pośredniej analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (glimepiryd) względem terapii trójskładnikowej z zastosowaniem insulinoterapii można stwierdzić, że podawanie wildagliptyny w trzecim rzucie leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 jest interwencją o porównywalną do podawania insuliny bazalnej (glargine).

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że preparat Eucreas® jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych związanych z jej stosowaniem jest niska.

Warto podkreślić fakt, iż w leczeniu cukrzycy bardzo istotne jest przestrzeganie przez pacjentów dyscypliny terapeutycznej oraz zaleceń lekarzy. Obniżone *compliance* i *adherence* może prowadzić do mniejszej kontroli glikemii oraz braku redukcji poziomu HbA_{1c}. Wykazano, że poziom *compliance* jest wyższy u pacjentów przyjmujących jedną tabletkę niż u tych, którzy przyjmowali dwie tabletki. Ponadto udowodnione zostało, że im liczba przyjmowanych leków w pojedynczych tabletkach większa tym *adherence* niższe. Zalety przyjmowania jednej tabletki obserwuje się także w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Wynika to przede wszystkim z poprawy *compliance*, braku istotnych klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi oraz łagodzenia i zmniejszenia częstości odnotowanych działań niepożądanych oraz różnego rodzaju powikłań. Możliwość ograniczenia podaży tabletek w tej grupie wiekowej, ze względu na liczne choroby towarzyszące i konieczność podawania wielu różnych leków, jest szczególnie istotna.

Należy tu dodatkowo podkreślić, iż dnia 05 maja 2010 r. Rada Konsultacyjna AOTM wydała pozytywną rekomendację dotyczącą w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Eucreas® (*vildagliptin + metformin hydrochloride*) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, jako świadczenia gwarantowanego. Pozytywną rekomendację refundacyjną dla ocenianego leku odnaleziono również w Australii (PBAC), Francji (HAS), Szkocji (SMC), Danii (DHMA) oraz Hiszpanii (OSTEBA, AVALIA-T, CAHTA).

Ponadto należy wziąć pod uwagę fakt, zastosowanie leczenia z udziałem inhibitorów DPP-4 pozwoli odsunąć w czasie bardzo kosztownego leczenia insulinoterapią (obecnie w Polsce pochłania ona około 30% wszystkich wydatków związanych z leczeniem pacjentów z cukrzycą typu 2). Mając powyższe na uwadze, wprowadzenie refundacji leku Eucreas® wpłynie na zmniejszenie zużycia insuliny i takich wyrobów medycznych jak: testy paskowe i lancety do nakłuwaczy (insulinoterapia wymaga częstszych oznaczeń glukozy we krwi) oraz igły do piór insulinowych.

Wprowadzenie preparatu Eucreas® na wykaz leków refundowanych zwiększy liczbę dostępnych farmakoterapii stosowanych w cukrzycy typu 2, czego następstwem może być uzyskanie dodatkowych korzyści zdrowotnych. Refundacja preparatu Eucreas® może ponadto, wpłynąć pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, z uwagi na odsunięcie w czasie konieczności rozpoczęcia insulinoterapii.

12.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Eucreas® (wildagliptyna + metformina) jest lekiem dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Eucreas® do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zalicza się: hipoglikemię, drżenie, ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, nudności. Natomiast u pacjentów stosujących preparat Eucreas® w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem jako częste działania niepożądane wymienia się: hipoglikemię, zawroty głowy, drżenie, astenię.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Eucreas® do chwili obecnej nie przeprowadzono badań klinicznych nad leczniczym podawaniem produktu leczniczego Eucreas®. Wykazano jednak biorównoważność pomiędzy produktem leczniczym Eucreas® a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dane, które odnoszą się do jednoczesnego podawania wildagliptyny i metforminy, gdy wildagliptynę dołączono do leczenia metforminą.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, będących podstawą profilu bezpieczeństwa przedstawionego w ChPL nie zgłoszono żadnego przypadku przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ani w grupie pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę podawaną w skojarzeniu z metforminą, ani w grupie otrzymującej WIL/MET/GLI.

Nie przeprowadzono również oficjalnych badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym

Eucreas® (następujące dostępne dane dotyczą każdej substancji czynnej z osobna). Należy jednak zwrócić uwagę, iż potencjalne oddziaływanie wildagliptyny z równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie. Ponieważ wildagliptyna nie jest substratem enzymu cytochromu P (CYP) 450 i nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450 prawdopodobieństwo, by wildagliptyna wchodziła w interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów jest niewielkie.

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Eucreas® można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych za niską oraz przemijającą.

13. OGRANICZENIA

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

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [1] analizowaną populację mają stanowić dorośli pacjenci:

- u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek;
- niewystarczająco kontrolowani za pomocą metforminy i sulfonilomocznika, kwalifikujący się do stosowania WIL/MET w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego.

Wybrane powyżej populacje są zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Eucreas® [2].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Eucreas® [2], zalecane dawki wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą w jednej tabletkce wynoszą odpowiednio 50 mg/850 mg lub 50 mg/1000 mg podawanych dwa razy na dobę stosując jedną tabletkę rano i jedną wieczorem. U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo zastosowania dwulekowej terapii skojarzonej - metforminy z sulfonilomocznikiem dawka produktu leczniczego Eucreas® powinna zapewnić dostarczenie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminy w dawce zbliżonej do dawki aktualnie stosowanej przez pacjenta.

Do opracowania planowano włączyć badania kliniczne z randomizacją, w których interwencją ocenianą byłoby połączenie wildagliptyny i metforminy w postaci jednej tabletki (preparat Eucreas®) we wnioskowanej populacji pacjentów. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono jednak badań spełniających powyższe kryterium. Jednakże, w oparciu o badanie *He, Paladini 2008*, w którym wykazano biorównoważność pomiędzy zastosowaniem jednej tabletki leku zawierającej substancje czynne: wildagliptyna-metforminę a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy w osobnych tabletkach, wnioskowanie dotyczące terapii skojarzonej można uogólnić na ocenianą interwencję (preparat Eucreas®). W związku z powyższym, autorzy raportu zdecydowali się włączyć do analizy randomizowane badania kliniczne, w których interwencją ocenianą jest wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek we wnioskowanej populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

Z analizy wykluczono, zatem te badania, w których oceniano: pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniejszej terapii metforminą lub metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (populacja pacjentów nowozdiagnozowanych, pacjenci *naïve*); pacjentów z cukrzycą typu 1 czy pacjentów poniżej 18 r.ż. Dodatkowo z analizy wykluczono pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii, którzy mogą stosować tiazolidynodiony. Z uwagi na fakt, iż leki z grupy tiazolidynodionów

(pioglitazon, rozyglitazon) nie są lekami refundowanymi w Polsce, powyższe wskazanie nie było przedmiotem niniejszego przeglądu systematycznego. Wyłączono również wszystkie próby kliniczne, które oceniały wildagliptynę w dawkach innych niż określonych w ChPL dla preparatu Galvus® [3] we wnioskowanych wskazaniach oraz uwzględniały okres leczenia krótsze niż 12 tygodni zostały wykluczone z niniejszej analizy.

Dodatkowo, z analizy głównej wyłączono badania: bez grupy kontrolnej, z nieadekwatną grupą kontrolną, bez randomizacji, przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (*cross-over*) oraz eksperymenty, w których liczba pacjentów w jednej z analizowanych grup terapeutycznych była mniejsza niż 25 osób. Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM [3]). Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego do dn. 04-02-2013 r. odnaleziono 3 badania RCT spełniające kryteria włączenia do analizy głównej: *CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010)*, *Filozof 2010*, *NCT 01233622* (protokół badania opublikowany na stronie Firmy Zlecającej).

We włączonym do niniejszego opracowania badaniu *CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010)* kryteria włączenia do analizy dopuszczały możliwość stosowania przez pacjentów następujących leków dodatkowych: leków przeciwnadciśnieniowych (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora II angiotensyny, β -blokery, diuretyki), leków hipolipemizujących, inhibitorów agregacji płytek (w szczególności kwas acetylosalicylowy), pochodnych dihydropirydyny, leków obniżających lipidy, inhibitorów reduktazy (HMG CoA) oraz fibratów. Autorzy raportu jednomyślnie stwierdzili, iż ww. zastosowane leczenie u pacjentów z cukrzycą typu 2 jest nieodzownym elementem terapii i nie ma wpływu na obniżenie wiarygodności przeprowadzonej analizy. W związku z powyższym ww. kryterium nie może wpływać na wypatrzenie wyników, a tym samym na obniżenie wiarygodności przeprowadzonej analizy.

W wyniku systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego do dn. 04-02-2013 r. nie odnaleziono żadnych badań *head to head* porównujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą oraz wildagliptynę podawaną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika względem insulinoterapii (insulina w skojarzeniu z metforminą oraz insulina w skojarzeniu metforminą i pochodną sulfonilomocznika). Autorzy przeglądu zdecydowali o wykonaniu analizy pośredniej poprzez wspólną referencję. Z samą metodą analizy pośredniej wiążą się ograniczenia interpretacyjne. Analizy tego typu zakładają porównywalność uwzględnianych badań w zakresie klinicznym i metodologicznym. Wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności porównań do niej włączonych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania (przeprowadzonego do dnia 05-03-2013 r.) celem przeprowadzenia analiz pośredniej dla ocenianej interwencji względem insulinoterapii odnaleziono jedynie 1 badanie spełniające ww. kryteria włączenia: *Russell-Jones 2009*. Próba kliniczna *Russell-Jones 2009* porównuje skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu vs placebo

vs insulina glargine (wszystkie substancje w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem). Należy podkreślić, iż możliwe było wyekstrahowanie danych dla ramienia placebo i insuliny. W badaniu tym testowano wyższą skuteczność (*superiority*) insuliny glargine w porównaniu z placebo. A zatem, jedynie dla terapii trójlekowej (WIL/MET/GLI) będzie możliwe porównanie z insulinoterapią (GLARG/MET/GLI) przez wspólną grupę referencyjną PL/MET/GLI. Należy w tym miejscu podkreślić, iż autorzy przeglądu planowali przeprowadzić analizę pośrednią z insulinoterapią również dla WIL/MET. Jednakże z uwagi na brak dostępnych danych wyjściowych, powyższe porównania nie mogły zostać przeprowadzone.

Autorzy niniejszego przeglądu do głównej analizy raportu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, ale dostarczające istotnych informacji dotyczących efektywności klinicznej terapii skojarzonej bądź monoterapii wildagliptyną lub metforminą dla długiego okresu obserwacji zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa i/lub dodatkowej ocenie skuteczności.

13.1. Ograniczenia wyników

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być istotne klinicznie efekty zdrowotne. Za główny punkt końcowy uznano zmianę poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej. Decyzja ta została podjęta w oparciu o doniesienia literaturowe oraz w związku z faktem, że w omawianych badaniach powyższy parametr stanowił kluczowy punkt oceny choroby i w należyty sposób obrazuje skuteczność terapii zastosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.

Autorzy próby klinicznej CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010) w ocenie większości analizowanych punktów końcowych z zakresu analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa nie zachowali zasady ITT. Wyjątek stanowią następujące punkty końcowe: zmiana masy ciała, redukcja poziomu HbA_{1c} < 7% bez odnotowanej hipoglikemii, zmiany FPG dla 52 tygodni leczenia oraz rezygnacje z leczenia (ogółem, z powodu działań niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności).

Podobną sytuację obserwujemy w pozostałych włączonych do raportu próbach klinicznych. Analiza ITT nie została zachowana w badaniach: *Filozof 2010* (za wyjątkiem oceny rezygnacji z badania oraz zgonów) oraz *NCT 01233622*. Również w przypadku badania *Russell-Jones 2009*, włączonego do analizy pośredniej, nie zachowano analizy ITT (za wyjątkiem oceny takich punktów końcowych jak: rezygnacja pacjentów z badania ogółem, z powodu działań niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia).

W badaniu CLAF237A2308 ocena skuteczności została przedstawiona dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz, u których wykonano przynajmniej jeden pomiar HbA_{1c} (z wyłączeniem oceny wyjściowej). Wyniki głównych punktów końcowych przedstawiono również dla zdefiniowanej przez autorów badania populacji

PP (*per-protocol*). Analiza bezpieczeństwa (włączając hipoglikemię) zarówno dla 52 jak i 104 tyg. okresu obserwacji została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz, u których przeprowadzono pomiary wyjściowe i przynajmniej jeden dodatkowy pomiar w czasie badania.

W celu uzupełnienia brakujących danych we włączonych do przeglądu badaniach (*CLAF237A2308*, *Filozof 2010*, *Russell-Jones 2009*) posłużono się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (*last observation carried forward*). Należy zauważyć, iż metoda LOCF może prowadzić do niedoszacowania wyników.

W badaniach *non-inferiority* zaleca się podanie wyników dla populacji ITT oraz PP (*per-protocol*). Badanie *CLAF237A2308* zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia tezy *non-inferiority* wildagliptyny podawanej w dawce 50 mg 2 razy dziennie w porównaniu do glimepirydu dla następujących punktów, końcowych: redukcja poziomu HbA_{1c} po 52 i 104 tygodniach leczenia. Wyniki analizy skuteczności dla średniej zmiany HbA_{1c} zarówno po 52 jak i 104 tygodniach zostały podane dla populacji PP. Nie przedstawiono wyników dla populacji ITT. Badanie *Filozof 2010* również zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia tezy *non-inferiority*. Wyniki dla głównego punktu końcowego: redukcja poziomu HbA_{1c} po 52 tyg. przedstawiono wyłącznie dla populacji PP.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [4] w części tej analizy należy podkreślić, jaki typ badania klinicznego (*superiority* lub *non-inferiority*), stanowił podstawę opracowania i jakie wynikają z tego ograniczenia, w szczególności, jakie to miało znaczenie przy wyborze metody dla analizy farmakoekonomicznej. Powyższe ograniczenia nie miały wpływu na wybór techniki analitycznej w analizie farmakoekonomicznej. Na wyniki analizy farmakoekonomicznej złożyły się koszty oraz wyniki zdrowotne wyrażone w postaci lat życia skorygowanych o jakość życia. W związku z faktem, że horyzont czasowy badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej nie był na tyle długi aby objąć długoterminowe wyniki leczenia (tj. uwzględnić tzw. twarde punkty końcowe związane z powikłaniami mikro- oraz makronaczyniowymi), w analizie farmakoekonomicznej posłużono się modelowaniem przebiegu choroby w horyzoncie długoterminowym. Modelowanie długoterminowych rezultatów leczenia oparto na wynikach badań klinicznych w ocenie redukcji poziomu HbA_{1c}, poziomu cholesterolu TC oraz HDL-C, masy ciała a także epizodów hipoglikemii. W analizie farmakoekonomicznej wykorzystano wyniki analizy efektywności klinicznej w ocenie rzeczonych punktów końcowych, niezależnie czy pomiędzy porównywanymi technologiami lekowymi stwierdzono istotne statystycznie różnice czy nie.

Utajnienie procesu randomizacji (*allocation concealment*) zostało najprawdopodobniej zachowane w badaniu *CLAF237A2308*. Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie (co może sugerować utajenie kodu randomizacji) w stosunku 1:1 przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*interactive voice response system*). W przypadku pozostałych prób klinicznych nie podano precyzyjnej informacji na temat utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji, ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia,

do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu. Należy mieć na uwadze fakt, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanej interwencji.

Ważną kwestią jest ponadto fakt, iż, w badaniu *Ferrannini 2009* wyniki dla punktów końcowych: średnia zmiana poziomu HbA_{1c} < 7%, zmiana FPG oraz zmiana masy ciała po 52 tyg. oraz w badaniu *NCT 01233622* (masa ciała, poważne działania niepożądane) zostały zaczerpnięte z doniesień konferencyjnych (*data on file*). Ze względu, iż tego typu publikacje cechują się niską wiarygodnością należy mieć na uwadze, iż może to wpływać na wypatrzenie otrzymanych wyników, a tym samym na obniżenie wiarygodności przeprowadzonej dla powyższych punktów końcowych analizy.

W badaniu *Matthews 2010* oraz *Filozof 2010* wyniki dla punktów końcowych dotyczących insulinoodporności zostały przedstawione wyłącznie w sposób opisowy. Autorzy raportu nie przeprowadzili własnych obliczeń statystycznych z uwagi na brak wystarczających danych liczbowych.

Eksperyment kliniczny *NCT 01233622* przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych. Natomiast badanie *Russell-Jones 2009* zaślepiono tylko podawanie placebo (maskowaniem objęto badaczy i osoby monitorujące). Brak zaślepienia wszystkich interwencji w tym badaniu nie powinien mieć wpływu na ocenę głównego, obiektywnego punktu końcowego, jakim jest poziom hemoglobiny glikowanej.

Okres trwania leczenia dla porównania WIL/GLI vs PL/GLI wynosił 52 tyg. (*Ferrannini 2009*, *Filozof 2010*) oraz 104 tyg. (*Matthews 2010*). Włączone do analizy pośredniej badania miały zbieżny okres obserwacji. Okres leczenia w próbie klinicznej *NCT 01233622* wynosił 24 tygodnie, natomiast w badaniu *Russell-Jones 2009* - 26 tygodni. Autorzy niniejszego przeglądu uznali, iż przedstawione w badaniach okresy czasu są wystarczające, aby móc dokonać uogólnienia na całą populację.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednich porównujących wildagliptynę z insulinoterapią. Porównanie wykonano, zatem metodą pośrednią przez wspólny komparator (schemat: metformina + pochodna sulfonilomocznika + placebo), wykorzystując metodę *Buchera*.

Należy w tym miejscu wyraźnie podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

13.1.1. Badania biorównoważności

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie publikacje opisujące 4 badania dotyczące biorównoważności. W trzech z nich badano biorównoważność wildagliptyny w połączeniu z metforminą w jednej tabletkie vs wildagliptyna i metformina podawane oddzielnie (He, Paladini 2008) [5]. Czwarte badanie dotyczyło wpływu jedzenia na wchłanianie leku *Eucreas*[®] – wildagliptyna podawana w jednej tabletkie z metforminą (He, Flannery 2008) [6].

Poniżej dokonano charakterystyki wyżej wymienionych badań za wyjątkiem badania oceniającego wpływ jedzenia na wchłanianie preparatu (He, Flannery 2008). Ze względu na fakt, iż w badaniu tym pacjentów zakwalifikowano do grup w zależności od tego czy interwencja podawana była przed lub po posiłku, natomiast nie rozróżniono pacjentów w zależności od przyjmowanej interwencji [6].

13.1.1.1. He, Paladini 2008 [5]

Do opracowania He, Paladini 2008 włączono trzy randomizowane badania bez zaślepienia (*open-label*) typu *cross-over*. Celem opracowania było porównanie biorównoważności wildagliptyny podawanej w postaci jednej tabletki z metforminą w dawce 50/500 mg, 50/850 mg oraz 50/1000 mg z wildagliptyną podawaną w skojarzeniu z metforminą w postaci osobnych tabletek. Badanie zostało przeprowadzone na zdrowych pacjentach (Tabela 140).

Tabela 168.

Charakterystyka badań włączonych do opracowania He, Paladini 2008 [5]

Badanie	He, Paladini 2008 [5]
Metodyka rodzaj badania	Badania randomizowane, bez zaślepienia (<i>open-label</i>) typu <i>cross-over</i>
Populacja	Zdrowi ochotnicy obu płci w wieku 18-50 lat. Kobiety w wieku rozrodczym musiały zobowiązać się do stosowania skutecznych metody antykoncepcji. Kryteria wyłączenia: palenie papierosów, nieprawidłowe wyniki EKG obecność przedłużonego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, ostra albo przewlekła choroba bronchospastyczna, używanie leków na receptę w ciągu 1 miesiąca oraz leków OTC w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania (za wyj. paracetamolu), chirurgiczne i medyczne incydenty mogące mieć wpływ na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm oraz wydzielanie ocenianego leku. W przypadku kobiet, dodatkowym kryterium wyłączenia był pozytywny wynik testu ciążowego
Interwencja	Wildagliptyna w połączeniu z metforminą w jednej tabletkie (50/500 mg- badanie I; 50/850- badanie II, 50/1000- badanie III). Po 7-dniowym okresie <i>wash-out</i> , wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą w postaci dwóch oddzielnych tabletek o analogicznych dawkach. Interwencje były stosowane razem z 240 ml wody, po całonocnym lub trwającym przynajmniej 10 godzin poście. Pacjenci nie przyjmowali pokarmów również 4 godziny po przyjęciu leku.
Badane parametry	Pole pod krzywą stężenie-czas, maksymalne stężenie osoczowe, czas do uzyskania maksymalnego stężenia osoczowego, okres półtrwania, klirens pozorny leku. Próbki krwi pobierane były w celu oceny stężenia leku w osoczu w ciągu 24 godzin po przyjęciu dawki (lub w ciągu 48 godzin dla dawki

Badanie	<i>He, Paladini 2008 [5]</i>
	ostatniej). Po tym następował 7-dniowy okres <i>wash-out</i> , a następnie <i>cross-over</i> . Po jego zakończeniu dokonano oceny ostatecznej. Osoczone stężenia wildagliptyny i metforminy były oceniane przy użyciu ciekłej chromatografii i tandemowej spektrometrii mas
Informacje o utracie pacjentów z badania	Do badania I włączono 40 pacjentów, z których 37 ukończyło badanie. Do badań II i III włączono odpowiednio po 44 pacjentów, zarówno w jednym jak i w drugim badaniu 43 pacjentów ukończyło badanie. Jeden pacjent z badania II zrezygnował z powodu wystąpienia działań niepożądanych, niezwiązanych z leczeniem tj. ból gardła i krtani. W przypadku pozostałych badań nie odnotowano innych działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji. Z jednym pacjentem z badania III utracono kontakt w okresie obserwacji
Źródła finansowania	Badanie finansowane przez <i>Novartis Pharmaceuticals Corporation</i>
Publikacje do badania	<i>He, Paladini 2008 [5]</i>

Parametry farmakokinetyczne (pole pod krzywą stężenie-czas, maksymalne stężenie osoczone, czas do uzyskania maksymalnego stężenia osoczonego, okres półtrwania, klirens pozorny leku) wildagliptyny i metforminy w trzech analizowanych badaniach były do siebie zbliżone niezależnie od tego, czy leki były podawane w osobnych tabletkach, czy w postaci łączonej (dawki: 50/500, 50/850, 50/1000 mg). Szacunkowa wartość oraz 90% przedział ufności średniej geometrycznego dla obu leków maksymalnego stężenia osoczonego oraz pół pod krzywą stężenie-czas (od zera do czasu t oraz od zera do nieskończoności) mieściły się w predefiniowanym przedziale równoważności biologicznej (0,8 – 1,25).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, nudności, biegunka), zawroty i ból głowy. Częstość i rodzaj działań niepożądanych był zbliżony między wildagliptyną i metforminą podawaną w jednej tabletkce, a wildagliptyną i metforminą podawanych w postaci 2 tabletek.

W zaprezentowanym badaniu wykazano biorównoważność kombinacji wildagliptyny oraz metforminy w jednej tabletkce z dotychczas stosowanym skojarzeniem, gdzie ww. leki były podawane w postaci osobnych tabletek. Stosowanie zarówno jednej jak i drugiej postaci leku było dobrze tolerowane przez pacjentów.

14. DYSKUSJA

14.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla preparatu Eucreas® (wildagliptyna + metformina) nie zastosowano limitów dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych), które po selekcji analizowano w postaci pełnych tekstów. Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrial.gov. Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Producentami omawianego leku.

Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM [1]). Wprowadzenie tego typu ograniczenia niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby do dn. 04 lutego 2013 r. nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną preparatu Eucreas® we wnioskowanej populacji pacjentów (spełniających predefiniowane kryteria włączenia do raportu). W związku z powyższym oraz z faktem, iż dowody naukowe wykazują biorównoważność pomiędzy preparatem Eucreas® (jedna tabletka leku zawierająca substancje czynne: wildagliptyna–metformina) a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy w osobnych tabletkach, autorzy raportu zdecydowali się włączyć do analizy badania, w których interwencją ocenianą jest wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek.

W analizie głównej uwzględniono zatem 3 badania typu *head-to-head* spełniające kryteria włączenia do analizy głównej (dzięki którym możliwe było przeprowadzenie analizy bezpośredniej):

- a) dla wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą (WIL/MET) odnaleziono: dwa randomizowane, podwójnie zaślepione badania *head-to-head* porównujące: WIL/MET z GLI/MET (badanie CLAF237A2308: publikacja Ferrannini 2009 wyniki dla 52 tyg. – *interim analysis*, publikacja Matthews 2010 – wyniki dla 104 tyg.) oraz WIL/MET z GLK/MET (Filozof 2010 – wyniki dla 52 tyg.).

- b) dla terapii trójlekowej WIL/SFM/MET odnaleziono: 1 badanie RCT o numerze NCT 01233622 (nieopublikowane, dane z protokołu zamieszczonego na stronie Firmy Zlecającej oraz posteru *Lukashevich 2012*): WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań *head to head* porównujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą oraz wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (glimepiryd) względem insulinoterapii (insulina w skojarzeniu z metforminą oraz insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika).

Autorzy opracowania zdecydowali się wykonać analizę pośrednią metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną (szczegóły dotyczące poszukiwanych grup referencyjnych dla poszczególnych porównań przedstawiono w rozdziale 4.3). W tym celu przeprowadzono kolejne wyszukiwanie (przeprowadzone do dnia 05 marca 2013 r.) celem odnalezienia badań pierwotnych z insulinoterapią. Należy nadmienić, iż na etapie projektowania strategii wyszukiwania celem przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną zastosowano dodatkowe ograniczenia dotyczące jednostki chorobowej (wszystkie przeszukiwane bazy danych) oraz co do rodzaju badań (zawężenie na badania RCT zastosowano jedynie w bazie Embase z uwagi na znaczną liczbę odnalezionych rekordów).

W wyniku systematycznego wyszukiwania celem przeprowadzenia analizy pośredniej dla ocenianej interwencji względem insulinoterapii odnaleziono jedynie 1 badanie spełniające ww. kryteria włączenia: *Russell-Jones 2009*. Próba kliniczna *Russell-Jones 2009* porównuje skuteczność i bezpieczeństwo liraglutytu vs placebo vs insulina glargine (wszystkie substancje w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem). Należy podkreślić, iż możliwe było wyekstrahowanie danych dla ramienia placebo i insuliny. A zatem, jedynie dla terapii trójlekowej (WIL/MET/GLI) będzie możliwe porównanie z insulinoterapią (GLARG/MET/GLI) przez wspólną grupę referencyjną PL/MET/GLI. W związku z brakiem adekwatnych badań niemożliwym było przeprowadzenie analiz pośredniej dla WIL/MET względem insuliny bazalnej podawanej w skojarzeniu z metforminą.

Dodatkowo, odnaleziono jeszcze 1 randomizowane badanie typu *open-label* – *Forst 2013*, w którym bezpośrednio porównywano WIL/MET z GLI/MET dla 12- i 24-tygodniowego okresu obserwacji. Powyższa próba kliniczna nie została włączona do analizy głównej niniejszego raportu z uwagi na nieadekwatną populację tj. małą liczbę pacjentów (łączna liczba pacjentów w obu grupach wynosiła 44 pts, brak danych po ile pacjentów zostało przypisanych na grupę). Eksperyment *Forst 2013* był badaniem o niskiej wiarygodności (1 punkt w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia), w którym nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Powyższe heterogeniczności uniemożliwiają również przeprowadzenie statystycznej agregacji danych z badaniem *CLAF237A2308*. Eksperyment ten zostanie opisany w dyskusji, jako dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej.

Ponadto, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono otwarte badanie prospektywne *PROVIL*, retrospektywną analizę danych *Benford 2012* oraz abstrakt konferencyjny *Rombopoulos 2012*, które nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej (wg PICO), jednakże zawierały istotne z klinicznego punktu widzenia dane dotyczące efektywności

klinicznej dla preparatu Eucreas® i zostały opisane w rozdziale 8.

14.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1].

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2013 r. (PTD 2013) [2] leczenie cukrzycy typu 2 powinno rozpoczynać się od zmiany stylu życia oraz rozpoczęcia podawania metforminy, a w przypadku pacjentów bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta, od przyjmowaniu pochodnych sulfonilomocznika (SFM). W przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-IV (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii) – w takiej sytuacji inhibitory DPP-IV powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek. W sytuacji, kiedy leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 przy zastosowaniu metod polegających na zmianie stylu życia i podawaniu jednego leku doustnego staje się nieskuteczne, zalecana jest:

- modyfikacja stylu życia i zastosowanie terapii dwulekowej:
 - metformina + pochodna sulfonilomocznika;
 - metformina + lek inkretynowy (analog GLP-1 lub inhibitor DPP-IV);
- modyfikacja stylu życia i terapią trzylekową:
 - metformina + pochodna sulfonilomocznika + lek inkretynowy;
 - metformina + pochodna sulfonilomocznika + akarboza;
 - metformina + lek inkretynowy + akarboza [2].

Możliwe jest także, dołączenie do metforminy insuliny bazalnej (insuliny długodziałające lub NPH), czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3. Należy podkreślić, iż podstawową zasadą leczenia skojarzonego jest łączenie leków o odmiennych mechanizmach działania. [2]

Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosuje się preparaty pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą lub w monoterapii oraz preparaty metforminy w skojarzeniu lub w monoterapii. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną wnioskowana interwencja może zostać zastąpiona przez metforminę podawaną w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem. Należy jednak zwrócić uwagę, iż obecnie stosowana terapia dwulekowa z udziałem metforminy i sulfonilomocznika jest opcją terapeutyczną o niższej skuteczności w stosunku do rozpatrywanej opcji terapeutycznej. Dodatkowo, należy podkreślić, iż oceniana terapia to alternatywa, która pozwoli opóźnić moment wdrożenia insulinoterapii. Najtańszą opcją terapeutyczną stosowaną w wnioskowanym wskazaniu jest szereg preparatów zawierających metforminę i pochodne sulfonilomocznika. Wnioskowaną technologię należałoby porównać bezpośrednio z terapią

skojarzoną metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika, które dotychczas były standardem terapii oraz były uznawane za najbardziej skuteczne do czasu pojawienia się grupy DPP-IV. Zgodnie z wytycznymi do czasu pojawienia się nowych leków z grupy DPP-IV obowiązywała zasada, iż w przypadku braku wystarczającego efektu leczenia należy rozpocząć insulinoterapię, dlatego wydaje się zasadne porównanie ocenianej opcji także z insulinoterapią [3].

Mając powyższe na uwadze potencjalnymi aktywnymi komparatorami dla ocenianej interwencji (wildagliptyna podawana w jednej tabletkie z metforminą lub metformina podawana w skojarzeniu z metforminą na podstawie badania biorównoważności) mogą być następujące terapie dwulekowe: pochodna sulfonilomocznika + metformina lub lek inkretynowy + metformina oraz w przypadku skojarzenia preparatu *Eucreas*[®] z pochodną sulfonilomocznika takie skojarzenia jak: metformina + pochodna sulfonilomocznika + lek inkretynowy; metformina + pochodna sulfonilomocznika + akarboza; metformina + lek inkretynowy + akarboza.

Natomiast, z uwagi na praktykę kliniczną zasadne wydaje się być również porównanie ocenianej interwencji z insulinoterapią (terapia insuliną bazalną w skojarzeniu z metforminą oraz insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika).

Opóźnienie insulinoterapii dzięki zastosowaniu skutecznej terapii skojarzonej lekami doustnymi ma duże znaczenie dla osób szczególnie narażonych na hipoglikemię oraz zagrożonych problemami z kontrolą masy ciała na skutek stosowania insuliny.

Należy dodatkowo podkreślić, iż preparaty z grupy glitazonów, czyli tiazolidynodiony (pioglitazon, rozyglitazon) nie są w Polsce objęte refundacją, nie znajdują się w powszechnym użyciu oraz nie są rekomendowane przez wytyczne postępowania klinicznego, a zatem nie stanowią potencjalnego komparatora dla ocenianej interwencji. Refundacją nie są również objęte agoniści receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd) oraz inhibitory DPP-IV (saksagliptyna, sitagliptyna, linagliptyna) [4]. Patrząc na polską praktykę kliniczną w oparciu o dane IMS za rok 2012 r., obie grupy leków tj. GLP-1 i DPP-IV są obecnie w Polsce bardzo rzadko stosowane, a zatem nie stanowią adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji [4].

Jedynie akarboza należąca do inhibitorów receptora GLP-1, znajduje się na wykazie leków refundowanych (grupa limitowa: 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza) z poziomem odpłatności 30% [4].

W oparciu o powyższe dane dotyczące standardów i wytycznych postępowania klinicznego, praktyki klinicznej, udziałów rynkowych i danych sprzedażowych leków przeciwcukrzycowych oraz ich stanu finansowania w Polsce w leczeniu cukrzycy, należy stwierdzić, iż analizowane interwencje alternatywne (terapia metforminą i pochodną sulfonilomocznika, terapia insuliną bazalną w skojarzeniu z metforminą oraz terapia insulina bazalną w skojarzeniu metforminą i pochodną sulfonilomocznika) stanowią adekwatne komparatory dla ocenianej interwencji.

W zakresie dostępnych danych wyjściowych w niniejszym raporcie uwzględniono jednak takie technologie alternatywne jak: terapia metforminą i pochodną sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd) oraz terapia insuliną bazalną (insulina glargina) w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (glimepiryd). Przeprowadzone porównania zgodne są z wytycznymi AOTM [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [6].

14.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

Populację docelową niniejszego raportu mają stanowić dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, u których: 1) nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek; 2) niewystarczająco kontrolowani za pomocą terapii dwulekowej z metforminą i sulfonylomocznikiem, dodanej do diety i wysiłku fizycznego. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku [7].

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach (*CLAF237A2308*, *Filozof 2010*, *NCT 01233622*, *Russell-Jones 2009*) można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane w powyższych eksperymentach są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych. Populacje uwzględnione we włączonych badaniach są zgodne z populacją docelową niniejszego raportu.

Dokonując analizy statystycznej, wyniki efektywności klinicznej przedstawiono w przypadku porównania WIL/MET vs GLI/MET osobno dla 52 tyg. oraz 104 tyg. (w dyskusji dodatkowe dane z badania *Forst 2013* dla 12 i 24 tyg.). Okres leczenia (obserwacji) zastosowany w próbie klinicznej *NCT 01233622* wynosił 24 tygodnie, natomiast w badaniu *Russell-Jones 2009* - 26 tygodni.

Analizowane badania charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji (24-104 tygodni), który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

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

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne *World Health Organisation* (WHO) [8], *American Diabetes Organisation* (ADA) [9] oraz *American College of Endocrinologist* (ACE) [10] oraz opinie eksperta medycznego z dziedziny diabetologii oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

We włączonych próbach klinicznych analizowano m.in. takie punkty końcowe jak: zgony, sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (działania niepożądane CCV),

kontrola glikemiczna mierzona HbA_{1c} (hemoglobina glikowana), kontrola glikemiczna mierzona FPG (poziom glukozy na czczo), epizody hipoglikemii, zmiany masy ciała, rezygnacje z leczenia; poważne działania niepożądane, klinicznie istotne działania niepożądane oraz inne działania niepożądane.

Na uwagę zasługuje fakt, iż zgodnie z wytycznymi ADA efekt terapeutyczny leczenia cukrzycy przedstawiony w badaniach klinicznych powinien wykazać korzyści terapii w oparciu o poprawę kontroli glikemicznej krwi. Natomiast zgodnie z wytycznymi AOTM, kiedy wyniki oceniane są na podstawie zastępczych punktów końcowych (tj. surogat), należy przedstawić związek pomiędzy użytymi surogatami, a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Powyższy związek został przedstawiony w osobnym dokumencie tj. w analizie problemu decyzyjnego dla preparatu Eucreas® [11].

Podsumowując, długość okresu leczenia, zastosowany schemat leczenia oraz liczebność badanych populacji pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Należy jednak pamiętać, iż niektóre działania niepożądane mogą pojawić się w dłuższym okresie obserwacji, dlatego w niniejszym przeglądzie umieszczono dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa pochodzące z okresowego rejestru działań niepożądanych PSUR.

14.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy badania (CLAF237A2308, *Filozof 2010*, NCT 01233622, *Russell-Jones 2009*) oznaczone były numerem II A co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach i podwójnym zaślepieniem ograniczającym wpływ czynników psychologicznych podczas oceny skuteczności terapii. Jedynie w próbie klinicznej *Russell-Jones 2009* nie zastosowano podwójnego maskowania próby. W badaniu *Russell-Jones 2009* zaślepiono tylko podawanie placebo (maskowaniem objęto badaczy i osoby monitorujące). Brak zaślepienia insuliny glargine w tym badaniu nie powinien mieć wpływu na ocenę głównego, obiektywnego punktu końcowego, jakim jest poziom hemoglobiny glikowanej.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Jedynie badanie *Russell-Jones 2009* otrzymało 3 punkty na 5 możliwych do zdobycia, z uwagi na nie zastosowanie podwójnego maskowania próby. Pozostałe próby kliniczne charakteryzowały się wysoką lub bardzo wysoką wiarygodnością i otrzymały po 4 (*Filozof 2010*, NCT 01233622) lub 5 punktów w skali Jadad (CLAF237A2308).

Utajnienie procesu randomizacji (*allocation concealment*) zostało najprawdopodobniej zachowane w badaniu CLAF237A2308. Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie (co może sugerować utajenie kodu randomizacji) w stosunku 1:1 przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*interactive voice response system*). W przypadku pozostałych prób

klinicznych nie podano precyzyjnej informacji na temat utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Wyniki dla większości uwzględnionych w analizie punktów końcowych nie zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji (szczegółowe dane dotyczące protokołu ITT przedstawiono w rozdziale 13.1).

14.5. Dyskusja z przeglądami

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

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register)*;
- *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)*;
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination)*.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono dnia 4 lutego 2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących połączenia wildagliptyny z metforminą w jednej tabletkie. Odszukano natomiast 29 publikacji spełniających formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym, w których oceniano efektywność kliniczną wildagliptyny lub grupy inhibitorów DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów.

Poniżej **29 odnalezionych badań wtórnych** - przeglądów systematycznych (artykuły posegregowanych ze względu na rok publikacji; szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

- 1) *Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. (2007) [1];*
- 2) *Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. (2008) [23];*
- 3) *Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. (2008) [24];*

- 4) Fakhoury WKH, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. (2010) [6];
- 5) Kleefstra N, Van Hateren KJJ, Houweling ST, Verhoeven S, Kooy A, Goudswaard AN, et al. New antidiabetic agents in type 2 diabetes: A literature review. (2010) [9];
- 6) Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. (2010) [10];
- 7) Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl [dipeptidyl] peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. (2010) [12];
- 8) Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. (2010) [18];
- 9) Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. (2010) [26];
- 10) Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: A systematic review and meta-analysis. (2010) [27];
- 11) Schweizer A., Dejager S., Foley J.E., Couturier A., Ligueros-Saylan. Assessing The cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large phase III type 2 diabetes population. (2010). [29].
- 12) Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. (2010) [28];
- 13) Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. (2011) [5];
- 14) Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Evidence from randomized clinical trials. (2011a) [13];
- 15) Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. (2011) [14];
- 16) Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. (2011 b) [15];
- 17) Neumiller JJ. Clinical pharmacology of incretin therapies for type 2 diabetes mellitus: Implications for treatment. (2011) [19];
- 18) Richard KR, Shelburne JS, Kirk JK. Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A review. (2011) [22];
- 19) Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. (2012) [2];
- 20) Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. (2012) [3];

- 21) Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. (2012) [4];
- 22) Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. (2012) [7];
- 23) Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: Systematic review and meta-analysis. (2012) [8];
- 24) Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. (2012) [11];
- 25) Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. (2012) [16];
- 26) Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: Meta-analysis. (2012) [20];
- 27) Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DSH, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. (2012) [21];
- 28) Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. (2012) [25];
- 29) Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. (2013) [17];

Autorzy niniejszego raportu analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczyli się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 4.3.

Z uwagi na fakt, iż w przeglądach Ligueros-Saylan 2010, Schweizer 2010, Monami 2011, Richard 2011, Goossen 2012, Monami 2012, Patil 2012 oraz Monami 2013 analiza statystyczna skoncentrowana była przede wszystkim na punktach końcowych z zakresu bezpieczeństwa, powyższe opracowania zostały opisane m.in. w rozdziale dotyczącym dotatkowej oceny bezpieczeństwa.

Tabela poniżej przedstawia zestawienie odnalezionych w wyniku wyszukiwania przeglądów systematycznych z badaniami spełniającymi kryteria PICO przyjęte przez autorów niniejszego raportu IA.

Tabela 169.
Zestawienie badań włączonych do przeglądów systematycznych

Przegląd systematyczny	Interwencja	Badanie			
		Ferrannini 2009*	Matthews 2010*	Filozof 2010	NCT 01233622 (Lukashevich 2012)
		WIL/MET vs GLI/MET	WIL/MET vs GLK/MET	WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI	
<i>Amori 2007</i> [1]					
<i>Richter 2008a</i> [23]					
<i>Richter 2008b</i> [24]					
<i>Fakhoury 2010</i> [6]					
<i>Kleefstra 2010</i> [9]		x			
<i>Ligueros-Saylan 2010</i> [10]		x			
<i>Monami 2010</i> [12]					
<i>Neumiller 2010</i> [18]					
<i>Schwartz 2010</i> [26]		x			
<i>Schweizer 2010</i> [29]			x		
<i>Sherifali 2010</i> [27]					
<i>Waugh 2010</i> [28]					
<i>Esposito 2011</i> [5]		x			
<i>Monami 2011a</i> [13]		x			
<i>Monami 2011</i> [14]		x			
<i>Monami 2011b</i> [15]					
<i>Neumiller 2011</i> [19]		x			
<i>Richard 2011</i> [22]					
<i>Aroda 2012</i> [2]			x		
<i>Cai 2012</i> [3]		x	x		

Przegląd systematyczny	Interwencja	Badanie			
		Ferrannini 2009*	Matthews 2010*	Filozof 2010	NCT 01233622 (Lukashevich 2012)
		WIL/MET vs GLI/MET	WIL/MET vs GLK/MET	WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI	
Deacon 2012 [4]					
Goossen 2012 [7]					
Karagiannis 2012 [8]		x	x	x	
Liu 2012 [11]		x	x	x	
Monami 2012 [16]					
Park 2012 [20]		x			
Patil 2012 [21]					
Scheen 2012 [25]		x	x	x	
Monami 2013 [17]		x			

X publikacja zawarta w danym przeglądzie; puste pole – brak danej publikacji w przeglądzie;

* Publikacje do włączenia do przeglądu IA badania CLAF237A2308

W analizie klinicznej niniejszego raportu uwzględniono badania dotyczące wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą bądź też w terapii trójlekowej WIL/MET/SFM, a zatem włączono badania: *Ferrannini 2009*, *Matthews 2010*, *Filozof 2010* oraz zakończone, lecz nieopublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji badanie o numerze *NCT 01233622* (opublikowane dane w postaci posteru *Lukashevich 2012*). Autorzy raportu poddali analizie następujące punkty końcowe: średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowych, redukcja HbA_{1c}, zmiana FPG, zmiana masy ciała, hipoglikemia oraz działania niepożądane. Wyżej wymienione punkty końcowe były zbieżne z punktami analizowanymi w przeglądzie HTA.

Na przykładzie publikacji *Amori 2007 [1]*, *Richter 2008a [23]* oraz *Richter 2008b [24]* widać, iż odnośnienie się do wyników opracowań nieaktualnych jest bezzasadne (mała liczba włączonych badań, zbyt duża rozbieżność pomiędzy zakresem czasowym przeprowadzonego wyszukiwania).

W związku z powyższym, poniżej zostaną przedstawione rezultaty najbardziej aktualnych analiz (trzy ostatnie lata tj. 2011 r. - 2013 r.) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO.

Dla określonego przedziału czasowego (2011-2013) odnaleziono 17 przeglądów systematycznych

oceniających efektywność wildagliptyny lub ogólnie grupy inhibitorów DPP-4 u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Spośród tej grupy badań wtórnych, 6 zostało opisanych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa (*Monami 2011a, Monami 2012, Monami 2013, Gossen 2012, Richard 2011, Patil 2012*). W ww. rozdziale, dodatkowo omówiono również dwa przeglądy z 2010 r. tj. *Ligueros-Saylan 2010*, oraz *Schweizer 2010* z uwagi na bardzo istotne punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny.

Istotnym jest fakt, iż w przeglądzie *Scheen 2012* nie przedstawiono wyników liczbowych dla uwzględnionych w niniejszym raporcie punktów końcowych, natomiast przegląd systematyczny *Deacon 2012* nie uwzględniał badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Wobec powyższego, bezsadane wydaje się być dyskusowanie z ww. przeglądami.

Podsumowując, dyskusja z innymi przeglądami zostanie przeprowadzona dla 9 przeglądów systematycznych: *Esposito 2011, Monami 2011, Monami 2011b, Neumiller 2011, Aroda 2012, Cai 2012, Karagiannis 2012, Liu 2012, Park 2012*.

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie wyników najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych (lata: 2011-2013) oceniających efektywność kliniczną wildagliptyny lub ogólnie grupy inhibitorów DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów.

Tabela 170.

Tabelaryczne zestawienie wyników z najbardziej aktualnych (2011-2013) przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną wildagliptyny lub inhibitorów DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																	
<p>Esposito 2011 [5]</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Cel: ocena efektywności inhibitorów DPP-4 pod kątem redukcji poziomu HbA_{1c} poniżej 7%.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do września 2010</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: inhibitory DPP-4;</p> <p>Komparatory: placebo lub inny doustny lek przeciwcukrzycowy;</p> <p>Punkty końcowe: udział pacjentów z poziomem HbA_{1c} < 7%;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT z czasem trwania ≥12 tyg. włączające, co najmniej 30 pacjentów, zawierające dane odnośnie ilości pacjentów z HbA_{1c} <7%; • przeszukiwano bazy Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz CINAHL lub w przypadku badań zakończonych lecz nieopublikowanych strony: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicalstudyresults.org ; • słowa kluczowe: type 2 diabetes, glycohaemoglobin, GLP-1, haemoglobin A1c, incretin, DPP-4, vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, human, clinical trial; <p>Kryteria wykluczenia: pacjenci bez cukrzycy typu 2, przyjmowanie 2 leków jednocześnie, stosowanie większych niż obecnie zalecane maksymalne dawki;</p> <p>Język: nie podano</p>	<p>Włączone badania: 43 RCT, w tym 7 porównujących wildagliptynę z lekiem aktywnym (metforminą, pioglitazonem, rozyglitazonem, glimepirydem (Ferrannini 2009) lub akarbozą). Dawka wildagliptyny wynosiła 100 mg/d.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>Wartość parametru EBM</th> <th>parametr EBM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: udział pacjentów z HbA_{1c}<7%</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL</td> <td>3,29 (2,5; 4,01)*</td> <td rowspan="2">POR</td> </tr> <tr> <td>WIL vs OAD</td> <td>0,82 (0,52; 1,15)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: średnia zmiana poziomu HbA_{1c}</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL</td> <td>-0,69 (-0,92; -0,45)*</td> <td rowspan="2">WMD [%]</td> </tr> <tr> <td>WIL vs OAD</td> <td>0,17 (-0,19; 0,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: hipoglikemia</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL</td> <td>2,2 (0,81; 5,41)</td> <td rowspan="2">RR</td> </tr> <tr> <td>WIL vs OAD</td> <td>0,85 (0,60; 1,30)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: średnia zmiana masy ciała</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL</td> <td>1,08 (0,61; 1,50)*</td> <td>WMD [kg]</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wynik istotny statystycznie, POR – pooled OR, WMD – weighted MD;</p> <p>Wnioski: Szansa wystąpienia spadku HbA_{1c} <7% jest ponad 3 razy większa w grupie przyjmującej WIL niż w grupie przyjmującej PL, przy czym wynik ten jest istotny statystycznie. Również średnia zmiana poziomu HbA_{1c} jest istotnie statystycznie większa w grupie WIL niż w grupie PL. Porównanie WIL i innych OAD nie wykazuje istotnych statystycznie różnic</p>	Porównywane leki	Wartość parametru EBM	parametr EBM	Punkt końcowy: udział pacjentów z HbA_{1c}<7%			WIL vs PL	3,29 (2,5; 4,01)*	POR	WIL vs OAD	0,82 (0,52; 1,15)	Punkt końcowy: średnia zmiana poziomu HbA_{1c}			WIL vs PL	-0,69 (-0,92; -0,45)*	WMD [%]	WIL vs OAD	0,17 (-0,19; 0,5)	Punkt końcowy: hipoglikemia			WIL vs PL	2,2 (0,81; 5,41)	RR	WIL vs OAD	0,85 (0,60; 1,30)	Punkt końcowy: średnia zmiana masy ciała			WIL vs PL	1,08 (0,61; 1,50)*	WMD [kg]
Porównywane leki	Wartość parametru EBM	parametr EBM																																		
Punkt końcowy: udział pacjentów z HbA_{1c}<7%																																				
WIL vs PL	3,29 (2,5; 4,01)*	POR																																		
WIL vs OAD	0,82 (0,52; 1,15)																																			
Punkt końcowy: średnia zmiana poziomu HbA_{1c}																																				
WIL vs PL	-0,69 (-0,92; -0,45)*	WMD [%]																																		
WIL vs OAD	0,17 (-0,19; 0,5)																																			
Punkt końcowy: hipoglikemia																																				
WIL vs PL	2,2 (0,81; 5,41)	RR																																		
WIL vs OAD	0,85 (0,60; 1,30)																																			
Punkt końcowy: średnia zmiana masy ciała																																				
WIL vs PL	1,08 (0,61; 1,50)*	WMD [kg]																																		

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																											
			pod względem częstości występowania HbA _{1c} <7%, średniej zmiany poziomu HbA _{1c} oraz częstości występowania hipoglikemii. Przedstawione powyżej wyniki wskazują także na statystycznie istotny spadek masy ciała w grupie przyjmującej WIL w porównaniu do PL.																											
<p>Monami 2011b* [15]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: ocena wpływu inhibitorów DPP-4 na częstość występowania złamań kości.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 1 kwietnia 2011</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: inhibitory DPP-4;</p> <p>Komparatory: placebo lub lek aktywny;</p> <p>Punkty końcowe: złamania kości;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT z czasem trwania ≥24 tyg.; • przeszukiwano bazy Medline oraz Embase lub w przypadku badań zakończonych lecz • nieopublikowanych strony: www.clinicaltrials.gov, www.fda.gov, www.ema.europa.eu; • słowa kluczowe: vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin; <p>Język: nie podano</p>	<p>Włączone badania: 28 RCT (po wykluczeniu badań nie zawierających danych dotyczących złamań kości lub badań, w których liczba takich zdarzeń wynosiła 0), w których łącznie wzięło udział 11 880 pts przyjmujących DPP-4 oraz 9 175 pts przyjmujących komparator. Średni czas trwania włączonych badań trwał 35 tyg. W 20 badaniach komparatorem było placebo a w 7 lek aktywny. W jednym badaniu komparatorami były zarówno PL jak i AD.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: złamania kości</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub inne AD)</td> <td>0,60 (0,37; 0,99)*</td> <td>0,045</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub AD inne niż SFM i TZD)</td> <td>0,56 (0,33; 0,93)*</td> <td>0,026</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>0,41 (0,21; 0,81)*</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: złamania kości w badaniach trwających <52 tyg.</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub inne AD)</td> <td>0,54 (0,28; 1,03)</td> <td>0,063</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: złamania kości w badaniach trwających ≥52 tyg.</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub inne AD)</td> <td>0,70 (0,32; 1,52)</td> <td>0,37</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wynik istotny statystycznie</p> <p>Wnioski: Autorzy omawianego badania podają, iż całkowita liczba złamań kości w grupie pacjentów przyjmujących DPP-4 wynosiła 26, a w grupie komparatora 37. Przeprowadzona metaanaliza wskazuje na wpływ inhibitorów DPP-4 na zmniejszenie częstości występowania złamań kości w porównaniu do placebo oraz leków przeciwcukrzycowych poza SFM i TZD. Również porównanie do grupy komparatora ogólnie (jako PL lub inne</p>	Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p	Punkt końcowy: złamania kości			DPP-4 vs (PL lub inne AD)	0,60 (0,37; 0,99)*	0,045	DPP-4 vs (PL lub AD inne niż SFM i TZD)	0,56 (0,33; 0,93)*	0,026	DPP-4 vs PL	0,41 (0,21; 0,81)*	0,01	Punkt końcowy: złamania kości w badaniach trwających <52 tyg.			DPP-4 vs (PL lub inne AD)	0,54 (0,28; 1,03)	0,063	Punkt końcowy: złamania kości w badaniach trwających ≥52 tyg.			DPP-4 vs (PL lub inne AD)	0,70 (0,32; 1,52)	0,37
Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p																												
Punkt końcowy: złamania kości																														
DPP-4 vs (PL lub inne AD)	0,60 (0,37; 0,99)*	0,045																												
DPP-4 vs (PL lub AD inne niż SFM i TZD)	0,56 (0,33; 0,93)*	0,026																												
DPP-4 vs PL	0,41 (0,21; 0,81)*	0,01																												
Punkt końcowy: złamania kości w badaniach trwających <52 tyg.																														
DPP-4 vs (PL lub inne AD)	0,54 (0,28; 1,03)	0,063																												
Punkt końcowy: złamania kości w badaniach trwających ≥52 tyg.																														
DPP-4 vs (PL lub inne AD)	0,70 (0,32; 1,52)	0,37																												

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																										
<p>Monami 2011a [13]</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Cel: ocena czynników prognostycznych odpowiedzi na DPP-4;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2009 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: inhibitory DPP-4 (sitagliptyna - SIT, wildagliptyna - WIL, saksogliptyna - SAX, alogliptyna - ALO, linagliptyna - LIN);</p> <p>Komparatory: placebo oraz inne leki przeciwcukrzycowe (OAD i/lub insulina) inne niż DPP-4;</p> <p>Punkty końcowe: korelacja między poziomem HbA_{1c} po 24 tyg. leczenia a maksymalną dawką DPP-4, BMI;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT (typu <i>cross-over</i> lub z grupami równoległymi) trwające ≥21 tyg., z maksymalnym dopuszczalnym dawkowaniem DPP-4 (SIT i WIL ≥ 100 mg/d, SAX ≥ 0,5 mg/g, ALO ≥ 25 mg/d, LIN ≥ 5 mg/d); • badania odnalezione na stronach Medline, Embase, www.fda.gov, www.merc.com, www.ema.europa.eu, www.clinicaltrials.gov, www.novarticlinicaltrials.com, www.clinicalstudyresults.com; • słowa kluczowe: vildagliptin, sitagliptin, alogliptin, linagliptin, saxagliptin; <p>Kryteria wyłączenia: czas trwania badania < 21 tyg., cukrzyca typu 1;</p> <p>Język: nie podano</p>	<p>AD) jest korzystne dla DPP-4.</p> <p>Włączone badania: 44 badania RCT spełniające kryteria włączenia. W 20 spośród rozpatrywanych badań interwencją była wildagliptyna, w 4 spośród nich komparatorem była metformina w 1 gliimepiryd (<i>Ferrannini 2009</i>), w pozostałych - pioglitazon, rozyglitazon lub inhibitory α-glukozydazy.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>MD (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: poziom HbA_{1c} w 21-30 tyg. [%]</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>-0,7 (-0,9; -0,6)*</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>(DPP-4+AD) vs PL</td> <td>-0,7 (-0,8; -0,6)*</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: poziom HbA_{1c} w 24 tyg. [%]</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>-0,6 (-0,7; -0,5)*</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL</td> <td>-0,7 (-1,0; -0,5)*</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: BMI [kg/m²]</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>0,10 (0,05; 0,15)*</td> <td>< 0,001</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs TZD</td> <td>-0,10 (-0,21; -0,01)*</td> <td>0,049</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs MET</td> <td>0,05 (-0,02; 0,13)</td> <td>0,18</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: hipoglikemia</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>1,44 (1,09; 1,98)*</td> <td>0,024</td> </tr> <tr> <td>DPP-4+(INS lub SFN) vs PL</td> <td>2,17 (1,05; 4,49)*</td> <td>0,04</td> </tr> </tbody> </table>	Porównywane leki	MD (95% CI)	Wartość p	Punkt końcowy: poziom HbA_{1c} w 21-30 tyg. [%]			DPP-4 vs PL	-0,7 (-0,9; -0,6)*	bd	(DPP-4+AD) vs PL	-0,7 (-0,8; -0,6)*	bd	Punkt końcowy: poziom HbA_{1c} w 24 tyg. [%]			DPP-4 vs PL	-0,6 (-0,7; -0,5)*	bd	WIL vs PL	-0,7 (-1,0; -0,5)*	bd	Punkt końcowy: BMI [kg/m²]			DPP-4 vs PL	0,10 (0,05; 0,15)*	< 0,001	DPP-4 vs TZD	-0,10 (-0,21; -0,01)*	0,049	DPP-4 vs MET	0,05 (-0,02; 0,13)	0,18	Punkt końcowy: hipoglikemia			DPP-4 vs PL	1,44 (1,09; 1,98)*	0,024	DPP-4+(INS lub SFN) vs PL	2,17 (1,05; 4,49)*	0,04
			Porównywane leki	MD (95% CI)	Wartość p																																								
Punkt końcowy: poziom HbA_{1c} w 21-30 tyg. [%]																																													
DPP-4 vs PL	-0,7 (-0,9; -0,6)*	bd																																											
(DPP-4+AD) vs PL	-0,7 (-0,8; -0,6)*	bd																																											
Punkt końcowy: poziom HbA_{1c} w 24 tyg. [%]																																													
DPP-4 vs PL	-0,6 (-0,7; -0,5)*	bd																																											
WIL vs PL	-0,7 (-1,0; -0,5)*	bd																																											
Punkt końcowy: BMI [kg/m²]																																													
DPP-4 vs PL	0,10 (0,05; 0,15)*	< 0,001																																											
DPP-4 vs TZD	-0,10 (-0,21; -0,01)*	0,049																																											
DPP-4 vs MET	0,05 (-0,02; 0,13)	0,18																																											
Punkt końcowy: hipoglikemia																																													
DPP-4 vs PL	1,44 (1,09; 1,98)*	0,024																																											
DPP-4+(INS lub SFN) vs PL	2,17 (1,05; 4,49)*	0,04																																											

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski		
			(DPP-4+/-TZD) vs PL	1,05 (0,74; 1,51)	0,77
			DPP-4 vs SFM	0,10 (0,07; 0,13)*	<0,01
			DPP-4 vs MET	0,71 (0,24; 2,09)	0,53
			DPP-4 vs TZD	1,32 (0,30; 5,83)	0,71
			Punkt końcowy: poważne AE#		
			DPP-4 vs SFM	0,78 (0,63; 0,98)*	0,03
			DPP-4 vs MET	1,01 (0,64; 1,60)	>0,20
			DPP-4 vs α-GL	0,58 (0,04; 8,83)	>0,20
			DPP-4 vs TZD	0,68 (0,38; 1,22)	>0,20
			Punkt końcowy: MACE#		
			DPP-4 vs PL	1,04 (0,70; 1,55)	0,84
			DPP-4 vs OAD i/lub INS	0,66 (0,41; 1,06)	0,09
			DPP-4 vs SFM	0,50 (0,25; 0,99)*	0,05
			DPP-4 vs MET	0,95 (0,46; 1,96)	0,88
			Punkt końcowy: zgony#		
			DPP-4 vs PL	0,89 (0,36; 1,99)	0,64

*Wynik istotny statystycznie, # uwzględniono tylko badania z niezerową liczbą zdarzeń;

Wnioski: Autorzy publikacji podają, iż w porównaniu do PL inhibitory DPP-4 nie powodują zwiększenia ryzyka występowania MACE oraz są skuteczne u starszych pacjentów. Przedstawione w powyższej tabeli wyniki wskazują na statystycznie istotne różnice na korzyść interwencji pod względem poziomu HbA_{1c} w okresie 21-30 tyg. oraz w 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia między grupami DPP-4 (w monoterapii i skojarzeniu) a PL oraz WIL a PL. Pod względem częstości występowania poważnych

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Neumiller 2011 [19]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: ocena właściwości farmakokinetycznych oraz profilu klinicznego agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów DPP-4;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 2000 - 2010.</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: agoniści receptora GLP-1 (eksenadyt, liraglutyd, taspoglutyn, albiglutyd), inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksogliptyna, alogliptyna);</p> <p>Komparatory: placebo oraz leki przeciwcukrzycowe (OAD i/lub insulina);</p> <p>Punkty końcowe: farmakokinetyka, efektywność kliniczna, zdarzenia niepożądane;</p> <p>Metodyka: wyszukiwanie literatury przeprowadzono w bazie medycznej: PubMed przy użyciu słów kluczowych: exenatide, liraglutide, exenatide onec weekly, taspoglutine, albiglutide, sitagliptin, saxagliptine vildagliptin, alogliptin. W przypadku badań dotyczących skuteczności klinicznej włączono jedynie RCT, w których wzięło udział > 150 pts.;</p> <p>Język: nie podano</p>	<p>działań niepożądanych oraz MACE, występuje statystycznie istotna różnica między DPP-4 a SFM na korzyść ocenianej interwencji.</p> <p>Włączone badania: W przeglądzie uwzględniono 12 badań dotyczących GLP-1 RA oraz 20 dotyczących inhibitorów DPP-4. W 6 spośród tych badań ocenianą interwencją była wildagliptyna (w monoterapii bądź w skojarzeniu z MET, SFM lub TZD) w dawkach 50 lub 100 mg/d w porównaniu do PL, SFM lub TZD. Wśród analizowanych badań znajduje się włączone do analizy głównej niniejszego raportu badanie <i>Ferrenini 2009</i>.</p> <p>Wyniki:</p> <p>Autorzy raportu nie przytaczają w tym miejscu wyników, gdyż w rozpatrywanym przeglądzie wyniki badań zostały przedstawione z podziałem na poszczególne badania, a włączone badania dotyczące omawianej w niniejszym raporcie interwencji (<i>Ferrannini 2009</i>) zostały uwzględnione w analizie głównej.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Autorzy przeglądu szacują na podstawie 6 badań, iż spadek poziomu HbA_{1c} u pacjentów przyjmujących wildagliptynę w dawce od 50 do 100 mg/d wyniósł od 0,4 do 0,1%. Warto zwrócić uwagę, iż modyfikacja dawki i ostrożność w przepisywaniu terapii inkretynowych jest zalecana pacjentom z chorobami nerek.</p>
<p>Aroda 2012 [2]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amylin Pharmaceuticals, Inc oraz Eli Lilly and Company</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej agonistów receptora GLP-1 w porównaniu do inhibitorów DPP-4;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: agoniści receptora GLP-1 (eksenadyt raz tygodniowo lub 2 razy dziennie, liraglutyd),</p> <p>Komparatory: inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksogliptyna, alogliptyna);</p> <p>Punkty końcowe: poziom HbA_{1c}, FPG oraz zmiana masy ciała;</p>	<p>Włączone badania: 80 badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, 73 spośród nich przedstawiało wyniki z trzeciej fazy badań klinicznych. W 6 spośród włączonych badań ocenianą interwencją była wildagliptyna w skojarzeniu z PIO, MET, PL lub GLIC (<i>Filozof 2010</i>).</p> <p>Wyniki: Tabela poniżej przedstawia zestawienie wyników dla WIL w dawce dowolnej lub maksymalnej dozwolonej podawanej w skojarzeniu z wymienionymi wcześniej OAD.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski														
	<p>wyszukiwaniem: 1 styczeń 1990 do 30 czerwiec 2011</p>	<p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> opublikowane badania RCT odnalezione na stronach Medline, Embase, Biosis oraz Biosis trial; słowa kluczowe: GLP-1, DPP-4 oraz nazwy poszczególnych leków z tych grup zatwierdzone przez FDA lub będących w zaawansowanej fazie badań; badania trwające 12-54 tyg. włączające > 10 pts, w których zmiana poziomu HbA_{1c} była podana jako pierwszorzędowy punkt końcowy; <p>Język: angielski</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1193 248 1447 347">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1447 248 1727 347">WIL w dawce max. MD (95 % CI)</th> <th data-bbox="1727 248 2002 347">WIL w dowolnej dawce MD (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1193 347 1447 472">Średnia różnica zmian HbA_{1c} względem wartości wyjściowych [%]</td> <td data-bbox="1447 347 1727 472">-1,06 (-1,48; -0,64)*</td> <td data-bbox="1727 347 2002 472">-0,98 (-1,37; -0,59)*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1193 472 1447 620">Średnia różnica zmian FPG względem wartości wyjściowych [mmol/L]</td> <td data-bbox="1447 472 1727 620">-1,57 (-2,23; -0,90)*</td> <td data-bbox="1727 472 2002 620">-1,32 (-2,01; -0,62)*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1193 620 1447 743">Średnia różnica zmian masy ciała względem wartości wyjściowych [kg]</td> <td data-bbox="1447 620 1727 743">-0,16 (-0,92; 0,60)</td> <td data-bbox="1727 620 2002 743">-0,21 (-0,84; 0,42)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	WIL w dawce max. MD (95 % CI)	WIL w dowolnej dawce MD (95 % CI)	Średnia różnica zmian HbA _{1c} względem wartości wyjściowych [%]	-1,06 (-1,48; -0,64)*	-0,98 (-1,37; -0,59)*	Średnia różnica zmian FPG względem wartości wyjściowych [mmol/L]	-1,57 (-2,23; -0,90)*	-1,32 (-2,01; -0,62)*	Średnia różnica zmian masy ciała względem wartości wyjściowych [kg]	-0,16 (-0,92; 0,60)	-0,21 (-0,84; 0,42)		
Punkt końcowy	WIL w dawce max. MD (95 % CI)	WIL w dowolnej dawce MD (95 % CI)															
Średnia różnica zmian HbA _{1c} względem wartości wyjściowych [%]	-1,06 (-1,48; -0,64)*	-0,98 (-1,37; -0,59)*															
Średnia różnica zmian FPG względem wartości wyjściowych [mmol/L]	-1,57 (-2,23; -0,90)*	-1,32 (-2,01; -0,62)*															
Średnia różnica zmian masy ciała względem wartości wyjściowych [kg]	-0,16 (-0,92; 0,60)	-0,21 (-0,84; 0,42)															
<p>Cai 2012 [3]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do grudnia 2010</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: wildagliptyna;</p> <p>Komparatory: placebo lub inny doustny lek hipoglikemiczny i /lub insulina;</p> <p>Punkty końcowe: poziom HbA_{1c}, FPG, zmiana masy ciała, hipoglikemia oraz działania niepożądane;</p> <p>Metodyka:</p>	<p>Włączone badania: 30 RCT spełniających kryteria włączenia. Wśród zmetaanalizowanych badań znajdują się badania opisane w analizie głównej niniejszego raportu: <i>Ferrannini 2009</i> i <i>Matthews 2010</i> (WIL/MET vs GLIM/MET) oraz <i>Filozof 2010</i> (WIL/MET vs GLK/MET).</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1193 1214 1574 1267">Porównywane leki</th> <th data-bbox="1574 1214 2013 1267">MD (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1193 1267 2013 1319">Punkt końcowy: poziom [%]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1193 1319 1574 1366">WIL 50 mg vs PL</td> <td data-bbox="1574 1319 2013 1366">-0,58 (-0,72; -0,44)*</td> </tr> </tbody> </table>	Porównywane leki	MD (95% CI)	Punkt końcowy: poziom [%]		WIL 50 mg vs PL	-0,58 (-0,72; -0,44)*								
Porównywane leki	MD (95% CI)																
Punkt końcowy: poziom [%]																	
WIL 50 mg vs PL	-0,58 (-0,72; -0,44)*																

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski					
		<ul style="list-style-type: none"> • badania RCT odnalezione na stronach Medline, Embase oraz Cochrane Library; • słowa kluczowe: vildagliptin, LAF237, diabetes, clinical trial, human; • badania podstawowe porównujące WIL z PL lub innym lekiem hipoglikemicznym i/lub insuliną trwające >12 tyg. włączające pacjentów w wieku ≥ 18 lat; <p>Kryteria wykluczenia: badania trwające < 12 tyg., badania z włączeniem pacjentów bez cukrzycy lub z cukrzycą typu 1;</p> <p>Język: angielski</p>	WIL 100 mg vs SFM 0,05 (-0,01; 0,11)					
			WIL vs (PL lub AD i/lub INS) -0,32 (-0,44; -0,19)*					
			Punkt końcowy: zmiana masy ciała [kg]					
			WIL 50 mg vs PL 0,19 (-0,11; 0,49)					
			WIL 100 mg vs SFM -1,40 (-1,78; -1,02)*					
			WIL vs (PL lub AD i/lub INS) 0,17 (-0,27; 0,60)					
			Punkt końcowy: FPG					
			WIL 50 mg vs PL -0,57 (-0,76; -0,38)*					
			WIL 100 mg vs SFM 0,17 (0,04; 0,30)*					
			WIL vs (PL lub AD i/lub INS) -0,19 (-0,43; 0,05)					
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1196 828 1574 866">Porównywane leki</th> <th data-bbox="1574 828 1868 866">RR (95% CI)</th> <th data-bbox="1868 828 2016 866">p</th> </tr> </thead> </table>			Porównywane leki	RR (95% CI)	p
Porównywane leki	RR (95% CI)	p						
			Punkt końcowy: hipoglikemia					
			WIL 50 mg vs PL 0,89 (0,40; 1,98) 0,77					
			WIL 100 mg vs SFM 0,25 (0,10; 0,64)* 0,004					
			WIL vs (PL lub AD i/lub INS) 0,85 (0,49; 1,47) 0,56					
			Punkt końcowy: AE					
			WIL 50 mg vs PL 0,99 (0,94; 1,05) 0,76					
			WIL 100 mg vs SFM 0,95 (0,91; 0,99)* 0,02					
			WIL vs (PL lub AD i/lub INS) 0,97 (0,94; 0,99)* 0,01					
			Punkt końcowy: poważne AE					
			WIL 50 mg vs PL 0,98 (0,69; 1,39) 0,92					

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski													
			WIL 100 mg vs SFM	0,85 (0,73; 0,99)*	0,03											
			WIL vs (PL lub AD i/lub INS)	0,86 (0,74; 1,00)	0,05											
			Punkt końcowy: rezygnacje z powodu AE związanych z leczeniem													
			WIL 50 mg vsPL	1,34 (0,86; 2,06)	0,19											
			WIL 100 mg vs SFM	0,84 (0,63; 1,12)	0,23											
			WIL vs (PL lub AD i/lub INS)	0,85 (0,73; 0,98)*	0,03											
			*Wynik istotny statystycznie													
			Wnioski: Terapia przy zastosowaniu wildagliptyny zapewnia efektywną kontrolę glikemiczną przy zachowaniu niskiego ryzyka hipoglikemii i innych działań niepożądanych. Może to mieć istotny wpływ na utrzymywanie przez leczonych pacjentów wysokiego stopnia dyscypliny terapeutycznej. W porównaniu do komparatorów wildagliptyna nie powoduje zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Warto podkreślić, iż również nie odnotowano zwiększonego ryzyka występowania infekcji w przypadku terapii WIL w porównaniu do rozpatrywanych komparatorów.													
<p>Karagiannis 2012 [8]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie nie było finansowane z żadnego grantu fundowanego przez agencję publiczną, komercyjną czy z sektorów typu not-for-profit</p>	<p>Cel: porównanie pod względem zmian w poziomie HbA_{1c} DPP-4 z metforminą w monoterapii lub z SFM, PIO, GLP-1RA, insuliną bazalną w połączeniu z MET;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1980 do 2011</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: DPP-4;</p> <p>Komparatory: MET, SFM, PIO, GLP-1RA, INS+MET;</p> <p>Punkty końcowe: zmiany poziomu HbA_{1c}, liczba pacjentów, którzy osiągnęli HbA_{1c}<7%, zmiany masy ciała, rezygnacje z powodu AE, AE, zgony, hipoglikemia, zapalenie nosogardzieli, infekcje układu moczowego, infekcje górnych dróg oddechowych, nudności, wymioty, biegunka;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT odnalezione 	<p>Włączone badania: 19 RCT, z czego 8 porównywało DPP-4 z MET w monoterapii, a 11 terapię skojarzoną DPP-4/MET z innymi lekami hipoglikemicznymi. Do tej ostatniej grupy badań włączono badania <i>Ferrannini 2009</i> i <i>Matthews 2010</i> (WIL/MET vs GLI/MET) oraz <i>Filozof 2010</i> (WIL/MET vs GLK/MET).</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1193 1098 1993 1369"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="2">DPP-4 vs SFM</th> </tr> <tr> <th>parametr</th> <th>wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Średnia różnica zmian HbA_{1c} [%]</td> <td>ważona różnica średnich WMD (95% CI)</td> <td>0,07 (0,03; 0,11)*</td> </tr> <tr> <td>liczba pacjentów, którzy osiągnęli HbA_{1c}<7%</td> <td>stosunek ryzyka RR (95% CI)</td> <td>1,06 (0,98; 1,14)</td> </tr> </tbody> </table>			Punkt końcowy	DPP-4 vs SFM		parametr	wartość	Średnia różnica zmian HbA _{1c} [%]	ważona różnica średnich WMD (95% CI)	0,07 (0,03; 0,11)*	liczba pacjentów, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7%	stosunek ryzyka RR (95% CI)	1,06 (0,98; 1,14)
Punkt końcowy	DPP-4 vs SFM															
	parametr	wartość														
Średnia różnica zmian HbA _{1c} [%]	ważona różnica średnich WMD (95% CI)	0,07 (0,03; 0,11)*														
liczba pacjentów, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7%	stosunek ryzyka RR (95% CI)	1,06 (0,98; 1,14)														

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski								
		<p>w bazach Medline, Embase, Cochrane Library, zgłoszenia konferencyjne, rejestry badań, strony przedsiębiorstw farmaceutycznych, badań kompletnych lecz nieopublikowanych szukano na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicalstudyresults.org;</p> <ul style="list-style-type: none"> słowa kluczowe: DPP-4, dpp-4, dipeptidyl peptidase 4, dipeptidyl peptidase iv oraz synonimy MeSH dla nazw substancji; badania RCT trwające ≥ 12 tyg., z udziałem dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 porównujące (pod względem zmian w poziomie HbA_{1c}) DPP-4 z metforminą w monoterapii lub z SFM, PIO, GLP-1RA, insuliną bazalną w połączeniu z MET; <p>Język: nie podano</p>	<table border="1" data-bbox="1193 244 1993 336"> <tr> <td data-bbox="1193 244 1462 336">Średnia różnica zmian masy ciała [kg]</td> <td data-bbox="1462 244 1727 336">ważona różnica średnich WMD (95% CI)</td> <td data-bbox="1727 244 1993 336">-1,92 (-2,34; -1,49)*</td> </tr> </table> <p>*Wynik istotny statystycznie;</p> <p>Wnioski: Przedstawione wyniki metaanalizy wskazują, iż inhibitory DPP-4 nie są bardziej korzystne w porównaniu do SFM pod względem liczby redukcji poziomu HbA_{1c}, jednakże powodują statystycznie istotnie większą utratę masy ciała niż leki z grupy SFM. Omawiana praca nie przedstawia wyników metaanalizy dla działań niepożądanych, jednakże podaje, iż 6 spośród 6615 pts otrzymujących DPP-4 doświadczyło hipoglikemii, podczas gdy w grupie 3873 pts przyjmujących SFM takich przypadków było aż 51. Liczba zgonów w grupie DPP-4 wyniosła 23/6789 pts, a w grupie aktywnych komparatorów łącznie 28/6505 pts. Zebrane wyniki badań nie dowodzą występowania różnic w częstości AE związanych z układem pokarmowym między DPP-4 a SFM. Przedstawiona metaanaliza również nie dowodzi, by istniało zwiększone ryzyko występowania zapalenia nosogardzieli, infekcji górnych dróg oddechowych czy infekcji dróg moczowych w grupie pacjentów przyjmujących DPP-4 w porównaniu do leków z grupy komparatora.</p>			Średnia różnica zmian masy ciała [kg]	ważona różnica średnich WMD (95% CI)	-1,92 (-2,34; -1,49)*			
Średnia różnica zmian masy ciała [kg]	ważona różnica średnich WMD (95% CI)	-1,92 (-2,34; -1,49)*									
<p>Liu 2012 [11]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> żadne z przedsiębiorstw farmaceutycznych nie było zaangażowane w projektowanie badania, zbieranie, analizę i interpretację danych, pisanie raportu czy też</p>	<p>Cel: ocena zmiany poziomu HbA_{1c}, ryzyka hipoglikemii oraz zmiany masy ciała u pacjentów leczonych metforminą w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do grudnia 2011</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Porównywane leki: DPP-4, SFM, TZD, GLP-1RA, AG, glinidy, insulina bazalna lub dwufazowa;</p> <p>Punkty końcowe: zmiany poziomu HbA_{1c}, ryzyko hipoglikemii;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania RCT odnalezione w bazach <i>PubMed</i> oraz <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>; badania RCT porównujące lek przeciwcukrzycowy z placebo lub lek przeciwcukrzycowy innej 	<p>Włączone badania: 39 RCT spełniających kryteria włączenia, z czego 4 porównywało DPP-4 z SFM (w tym badania <i>Ferrannini 2009</i> oraz <i>Filozof 2010</i>).</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1193 1075 1993 1222"> <thead> <tr> <th data-bbox="1193 1075 1559 1121">Porównywane leki</th> <th data-bbox="1559 1075 1993 1121">MD (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1193 1121 1993 1168" style="text-align: center;">Punkt końcowy: redukcja HbA_{1c}</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1193 1168 1559 1222">SFM vs DPP-4</td> <td data-bbox="1559 1168 1993 1222">-0,12 (-0,23; -0,03)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wynik istotny statystycznie</p> <p>Wnioski: Omawiana metaanaliza nie wykazuje przewagi inhibitorów DPP-4 nad pochodnymi sulfonilomocznika pod względem redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej. Z kolei ryzyko wystąpienia hipoglikemii było</p>			Porównywane leki	MD (95% CI)	Punkt końcowy: redukcja HbA_{1c}		SFM vs DPP-4	-0,12 (-0,23; -0,03)*
Porównywane leki	MD (95% CI)										
Punkt końcowy: redukcja HbA_{1c}											
SFM vs DPP-4	-0,12 (-0,23; -0,03)*										

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																
podejmowanie decyzji publikacyjnych		klasy dodany do terapii metforminą; <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania badania od 12 do 52 tyg.; • badania oceniające punkt końcowy: HbA_{1c}, włączające jedynie pacjentów, u których nie uzyskano kontroli glikemicznej za pomocą monoterapii metforminą (HbA_{1c}≥7%); Kryteria wykluczenia: porównywanie leków antycukrzycowych z tej samej grupy; zaprzestanie lub zmiana dawki metforminy po randomizacji, stosowanie rozyglitazonu; Język: angielski	niższe w grupie pacjentów przyjmujących DPP-4 niż wśród pacjentów przyjmujących SFM. Na korzyść DPP-4 w porównaniu do SFM przemawia również zwiększona redukcja masy ciała (w publikacji podano jedynie rezultaty opisowe).																
Park 2012 [20] Źródło finansowania: brak informacji	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów DPP-4 (sitagliptyny, saksagliptyny, wildagliptyny i linagliptyny); Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2011	Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, wildagliptyna i linagliptyna); Komparator: PL lub doustny lek antycukrzycowy; Punkty końcowe: zmiany poziomu HbA _{1c} , ryzyko hipoglikemii, AE, poważne AE; Metodyka: <ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane RCT odnalezione w bazie MEDLINE; oraz badanie kompletne lecz nieopublikowane odnalezione na odpowiednich stronach www; • słowa kluczowe: <i>sitagliptin</i>, <i>saxagliptin</i>, <i>vildagliptin</i>, <i>linagliptin</i>; • badania RCT porównujące DPP-4 	Włączone badania: 62 RCT, 53 opublikowanych w recenzowanych czasopiśmie, 9 nieopublikowanych lecz zakończonych. Badania włączają również populację azjatycką. Wśród badań włączonych do omawianego przeglądu znajduje się badanie <i>Ferrannini 2009</i> . Wyniki: <table border="1" data-bbox="1196 959 1993 1374"> <thead> <tr> <th data-bbox="1196 959 1559 1002">Porównywane leki</th> <th data-bbox="1559 959 1993 1002">MD (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1196 1002 1993 1045">Punkt końcowy: średnia różnica zmian HbA_{1c} [%]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1196 1045 1559 1118">WIL vs PL w terapii skojarzonej</td> <td data-bbox="1559 1045 1993 1118">-0,68 (-0,95; -0,42)*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1196 1118 1559 1166">WIL vs OAD</td> <td data-bbox="1559 1118 1993 1166">-0,03 (-0,21; 0,14)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1196 1166 1993 1214"> </td> </tr> <tr> <th data-bbox="1196 1214 1559 1257">Porównywane leki</th> <th data-bbox="1559 1214 1993 1257">OR (95% CI)</th> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1196 1257 1993 1300">Punkt końcowy: hipoglikemia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1196 1300 1559 1374">DPP-4 vs PL</td> <td data-bbox="1559 1300 1993 1374">1,32 (1,04; 1,67)*</td> </tr> </tbody> </table>	Porównywane leki	MD (95% CI)	Punkt końcowy: średnia różnica zmian HbA_{1c} [%]		WIL vs PL w terapii skojarzonej	-0,68 (-0,95; -0,42)*	WIL vs OAD	-0,03 (-0,21; 0,14)			Porównywane leki	OR (95% CI)	Punkt końcowy: hipoglikemia		DPP-4 vs PL	1,32 (1,04; 1,67)*
Porównywane leki	MD (95% CI)																		
Punkt końcowy: średnia różnica zmian HbA_{1c} [%]																			
WIL vs PL w terapii skojarzonej	-0,68 (-0,95; -0,42)*																		
WIL vs OAD	-0,03 (-0,21; 0,14)																		
Porównywane leki	OR (95% CI)																		
Punkt końcowy: hipoglikemia																			
DPP-4 vs PL	1,32 (1,04; 1,67)*																		

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski	
		z PL lub innym lekiem antyhiperglikemicznym, trwające ≥ 12 tyg., zawierające przynajmniej jeden rodzaj danych wyjściowych i końcowych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa; Kryteria wykluczenia: czas trwania badania <12 tyg.; Język: angielski	DPP-4 vs PL w monoterapii	1,04 (0,68; 1,58)
			DPP-4 vs SFM	0,10 (0,07; 0,13)*
			WIL vs PL w terapii skojarzonej	0,85 (0,55; 1,31)
			Punkt końcowy: AE	
			DPP-4 vs PL	1,00 (0,90; 1,10)
			DPP-4 vs OAD	0,86 (0,74; 0,99)*
			Punkt końcowy: poważne AE	
			DPP-4 vs PL	1,04 (0,88; 1,24)
			DPP-4 vs OAD	0,78 (0,65; 0,93)*
			*Wynik istotny statystycznie Wnioski: Przedstawione powyżej wyniki wskazują na statystycznie istotnie niższe ryzyko wystąpienia hipoglikemii w pacjentów przyjmujących DPP-4 w porównaniu do SFM. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem jak i poważnych AE jest statystycznie istotnie mniejsze w grupie przyjmującej DPP-4 niż w grupie przyjmującej inne doustne leki przeciwcukrzycowe.	

*W przeglądzie systematycznym *Monami 2011b* nie uwzględniono żadnego z badań włączonych do niniejszej analizy

14.6. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej

Dodatkową analizę skuteczności klinicznej wildagliptyny przeprowadzono w oparciu o odnalezione doniesienia, niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej tzn. badanie *Bosi 2009* [1] (WIL/MET w jednej tabletkie) oraz *Forst 2013* [2] (WIL podawane w skojarzeniu z MET w postaci osobnych tabletek).

14.6.1. *Bosi 2009* [1]

Badanie *Bosi 2009* [1] jest wieloośrodkowym, randomizowanym, eksperymentem z podwójnym zaślepieniem, w którym porównano efektywność wildagliptyny w połączeniu z metforminą w jednej tabletkie podawanej w dwóch dawkach (50+500 i 50+1000) oraz wildagliptyny i metforminy podawanej w monoterapii, u pacjentów cierpiących na cukrzycę typu 2, którzy nie otrzymali wcześniej żadnego leczenia farmakologicznego. Eksperyment ten został zaprojektowany na 24 tyg.

Autorzy zdecydowali się nie włączać eksperymentu *Bosi 2009* do przeglądu ze względu na fakt, iż populację badaną stanowią osoby, które wcześniej nie zostały poddane żadnej terapii farmakologicznej, co jest niezgodne ze wskazaniem będącym przedmiotem analizy. Pomimo tych ograniczeń, ze względu na wysoką wiarygodność próby (podwójne zaślepienie, randomizacja) oraz dużą próbę zdecydowano się jednak włączyć ww. eksperyment do dyskusji.

Tabela 171.
Charakterystyka badania *Bosi 2009*

Badanie	<i>Bosi 2009 (IIA)</i>
Metodyka rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane z podwójnym zaślepieniem (<i>podtyp II B</i>)
Populacja	Kryteria włączenia: cukrzyca typu 2; brak wcześniejszej terapii farmakologicznej; HbA1C w przedziale 7,5 – 11% Kryteria wyłączenia: ciąża lub laktacja, cukrzyca typu 1, cukrzyca w wyniku uszkodzenia trzustki, wtórne formy cukrzycy, obecność komplikacji cukrzycy (infekcje, choroby sercowo-naczyniowe, choroby wątroby), ciągłe leczenie insuliną w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, uczestnictwo w badaniach z wykorzystaniem innych inhibitorów DPP-4, podwyższony wskaźnik bilirubiny, enzymów wątrobowych, dysfunkcja nerek
Interwencja	Pacjenci zostali przydzieleni do 4 grup: WIL+MET (50+1000): Jedna tabletkie zawierająca wildagliptynę w dawce 50 mg oraz metforminę w dawce 1000 mg podawana 2 razy dziennie WIL+MET (50+500): Jedna tabletkie zawierająca wildagliptynę w dawce 50 mg oraz metforminę w dawce 500 mg podawana 2 razy dziennie WIL: Wildagliptyna w dawce 100 mg podawana w postaci dwóch dawek po 50 mg MET: Metformina w dawce 2000 mg podawana w postaci dwóch dawek po 1000 mg dziennie

Badanie	<i>Bosi 2009 (IIA)</i>
Badane parametry	HbA _{1c} , FPG, masa ciała, lipidy we krwi na czczo, liczby i odsetki pacjentów z predefiniowanymi wartościami HbA _{1c} , działania niepożądane (ogółem oraz poważne)
Okres obserwacji	24 tygodnie
Informacje o utracie pacjentów z badania	Odpowiednio 35 (11,9%), 45 (15,5%), 55 (18,3%), 49 (16,7%) pacjentów. Najczęstszym powodem rezygnacji było wycofanie zgody na udział w badaniu (odpowiednio 11,9%, 15,5%, 18,3%, 16,7%). Najwięcej pacjentów rezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych w grupie MET (4,4%), następnie w grupie WIL/MET (50/1000)(3,4%), grupie WIL/MET (50/500)(2,8%) oraz WIL (2,3%)
Źródła finansowania	Badanie współfinansowane przez <i>Novartis Pharmaceuticals Corporation</i>
Publikacje do badania	<i>Bosi 2009</i>

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji włączonej do badania.

Tabela 172.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Bosi 2009*)

Parametr		WIL	MET	WIL+MET (50+500)	WIL+MET (50+1000)
Liczebność populacji, N		300	294	290	295
Wiek w latach, średnia		53,5	52,4	52,5	52,8
Grupa wiekowa, n %	< 65 r.ż.	250 (83,3)	256 (87,1)	254 (87,6)	255 (86,4)
	≥ 65 r.ż.	50 (16,7)	38 (12,9)	36 (12,4)	40 (13,6)
Mężczyźni, n (%)		180* (60,0)	171* (58,2)	162* (55,9)	171* (58,0)
Kobiety, n (%)		120* (40,0)	123* (41,8)	128* (44,1)	124* (42,0)
BMI w kg/m², średnia		31,3	31,3	31,1	31,4
HbA_{1c}, n (%)	≤ 8%	100 (33,3)	94 (32,0)	101 (34,8)	87 (29,5)
	> 8%	200 (66,7)	200 (68,0)	189 (65,2)	208 (70,5)
HbA_{1c}, średnia		8,7	8,6	8,6	8,7
FPG, średnia		10,3	10,5	10,2	10,8
Czas trwania cukrzycy w miesiącach, średnia		25,5	26,2	23,1	22,5

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W próbie klinicznej *Bosi 2009* populację badaną tworzyło 1179 pacjentów Na podstawie

powyższej charakterystyki osób włączonych do badania można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach terapeutycznych są do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech zarówno demograficznych jak i klinicznych.

14.6.1.1. Skuteczność

W każdej z badanych grup odnotowano spadek poziomu hemoglobiny glikowanej względem wartości wyjściowej. Najniższy spadek zaobserwowano w grupie pacjentów poddanych monoterapii wildagliptyną i wyniósł on 1,1%, natomiast najwyższy w grupie chorych leczonych wildagliptyną+metforminą (50+1000) – 1,8% (Tabela 173). Należy podkreślić, iż na podstawie danych zawartych w materiałach różnica zmian pomiędzy tymi dwoma grupami dotycząca omawianego punktu końcowego była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Istotną różnicę pomiędzy wynikami odnotowano również w przypadku grupy wildagliptyny oraz wildagliptyny+metforminy (50/500) podawanych w jednej tabletkie ($p < 0,001$), metforminy i wildagliptyny+metforminy (50/500) ($p = 0,004$) oraz pomiędzy metforminą a wildagliptyną+metforminą (50+1000) ($p < 0,001$).

Tabela 173.
Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia; WIL vs MET vs WIL+MET (50+500) vs WIL+MET (50+1000); (Bosi 2009)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana HbA _{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SD)*
Bosi 2009 (IIA)	WIL	287	-1,1
	MET	285	-1,4
	WIL+MET (50+500)	277	-1,6
	WIL+MET (50+1000)	285	-1,8

Poziom FPG w każdej z grup uległ redukcji. Autorzy eksperymentu wykazali istotną statystycznie różnicę w wynikach pomiędzy grupą wildagliptyny, gdzie odnotowano spadek o 1,3 mmol/l, a grupą wildagliptyny+metforminy (50+500), w której FPG spadło o 2,2 mmol/l ($p < 0,001$). Istotna statystycznie różnica w wynikach dotyczących omawianego punktu końcowego wystąpiła pomiędzy grupą wildagliptyny i wildagliptyny+metforminy (50+500) oraz pomiędzy grupą metforminy i wildagliptyny+metforminy (50+1000) ($p < 0,001$). W przypadku pacjentów leczonych metforminą oraz chorych poddanych terapii wildagliptyną+metforminą (50+500) różnica w wynikach pomiędzy tymi grupami była nieistotna statystycznie

Tabela 174.

Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia; WIL vs MET vs WIL+MET (50+500) vs WIL+MET (50+1000); (Bosi 2009)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana HbA _{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SD)*
Bosi 2009 (IIA)	WIL	287	-1,3
	MET	285	-1,9
	WIL+MET (50+500)	277	-2,2
	WIL+MET (50+1000)	285	-2,6

W przypadku wszystkich 4 grup terapeutycznych odnotowano spadek masy ciała względem wartości wyjściowej. Największą redukcję masy ciała odnotowano w grupie pacjentów leczonych metforminą, natomiast najmniejszą wśród chorych poddanych terapii wildagliptyną. W przypadku uczestników badania, którym podawano wildagliptynę i metforminę w jednej tabletkie odnotowano taki sam spadek masy ciała niezależnie od zastosowanej dawki leku (1,2 kg).

Tabela 175.

Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia; WIL vs MET vs WIL+MET (50+500) vs WIL+MET (50+1000); (Bosi 2009)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana HbA _{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SD)*
Bosi 2009 (IIA)	WIL	276	-0,6
	MET	271	-1,6
	WIL+MET (50+500)	258	-1,2
	WIL+MET (50+1000)	275	-1,2

14.6.1.2. Bezpieczeństwo

W pozyskanych przez autorów niniejszego raportu materiałach zostały przedstawione także wyniki dla analizy bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny, metforminy, wildagliptyny+metforminy (50+500) oraz wildagliptyny+metforminy (50+1000) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

W ocenie bezpieczeństwa autorzy badania *Bosi 2009* przeanalizowali przypadki wystąpienia hipoglikemii. W okresie trwania badania odnotowano 2 przypadki omawianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny, zakwalifikowane do 1. stopnia ciężkości oraz 2 przypadki hipoglikemii w grupie uczestników poddanych terapii metforminą: 1 w 1. stopniu ciężkości oraz 1 w 2. stopniu ciężkości. W przypadku pozostałych grup terapeutycznych nie zaobserwowano żadnego przypadku hipoglikemii.

Autorzy badania *Bosi 2009* analizowali wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych. Oceniano działania niepożądane, których częstość występowania wynosiła co najmniej 3% w jednej

z obserwowanych grup.

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 176.
**Liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania badania wystąpiły działania niepożądane;
WIL vs MET vs WIL+MET (50+500) vs WIL+MET (50+1000); (Bosi 2009)**

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	N	n (%)
Bosi 2009 (II A)	Biegunka	WIL	297	7 (2,4)
		MET	295	32 (11,0)
		WIL+MET (50+500)	290	21 (7,2)
		WIL+MET (50+1000)	292	19 (6,5)
	Ból głowy	WIL	297	16 (5,4)
		MET	295	13 (4,5)
		WIL+MET (50+500)	290	18 (6,2)
		WIL+MET (50+1000)	292	16 (5,5)
	Zapalenie jamy nosowo gardłowej	WIL	297	11 (3,7)
		MET	295	14 (4,8)
		WIL+MET (50+500)	290	16 (5,5)
		WIL+MET (50+1000)	292	22 (7,5)
	Zawroty głowy	WIL	297	8 (2,7)
		MET	295	12 (4,1)
		WIL+MET (50+500)	290	14 (4,8)
		WIL+MET (50+1000)	292	15 (5,1)
	Nudności	WIL	297	7 (2,4)
		MET	295	17 (5,8)
		WIL+MET (50+500)	290	14 (4,8)
		WIL+MET (50+1000)	292	19 (6,5)
Ból kończyn	WIL	297	5 (1,7)	
	MET	295	7 (2,4)	
	WIL+MET (50+500)	290	9 (3,1)	
	WIL+MET (50+1000)	292	4 (1,4)	
Infekcje górnych dróg	WIL	297	10 (3,4)	

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	N	n (%)
	oddechowych	MET	295	8 (2,7)
		WIL+MET (50+500)	290	9 (3,1)
		WIL+MET (50+1000)	292	4 (1,4)
	Zmęczenie	WIL	297	6 (2,0)
		MET	295	15 (5,1)
		WIL+MET (50+500)	290	7 (2,4)
		WIL+MET (50+1000)	292	7 (2,4)
	Niestrawność	WIL	297	3 (1,0)
		MET	295	5 (1,7)
		WIL+MET (50+500)	290	6 (2,1)
		WIL+MET (50+1000)	292	10 (3,4)
	Osłabienie	WIL	297	4 (1,3)
		MET	295	4 (1,4)
		WIL+MET (50+500)	290	4 (1,4)
		WIL+MET (50+1000)	292	9 (3,1)
	Kaszel	WIL	297	8 (2,7)
		MET	295	9 (3,1)
		WIL+MET (50+500)	290	4 (1,4)
		WIL+MET (50+1000)	292	5 (1,7)
	Wymioty	WIL	297	1 (0,3)
		MET	295	7 (2,4)
		WIL+MET (50+500)	290	4 (1,4)
		WIL+MET (50+1000)	292	9 (3,1)
	Ból pleców	WIL	297	6 (2,0)
MET		295	11 (3,8)	
WIL+MET (50+500)		290	3 (1,0)	
WIL+MET (50+1000)		292	11 (3,8)	
Nadciśnienie	WIL	297	7 (2,4)	

Badanie	Działania niepożądane	Interwencja	N	n (%)
		MET	295	10 (3,4)
		WIL+MET (50+500)	290	3 (1,0)
		WIL+MET (50+1000)	292	6 (2,1)
	Ból brzucha	WIL	297	6 (2,0)
		MET	295	10 (3,4)
		WIL+MET (50+500)	290	2 (0,7)
		WIL+MET (50+1000)	292	2 (0,7)
	Zaparcia	WIL	297	10 (3,4)
		MET	295	5 (1,7)
		WIL+MET (50+500)	290	2 (0,7)
		WIL+MET (50+1000)	292	6 (2,1)

14.6.2. Forst 2013 [2]

14.6.2.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne typu *open label* z grupami równoległymi (*podtyp II A*) - *Forst 2013*. W powyższym badaniu bezpośrednio bezpośrednio porównywano WIL/MET z GLI/MET dla 12- i 24-tygodniowego okresu obserwacji. Powyższa próba kliniczna nie została włączona do analizy głównej niniejszego raportu z uwagi na nieadekwatną populację tj. małą liczbę pacjentów (łączna liczba pacjentów w obu grupach wynosiła 44 pts, brak danych po ile pacjentów zostało przypisanych na grupę). Eksperyment *Forst 2013* był badaniem o niskiej wiarygodności (1 punkt w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia), w którym nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Charakterystykę badania *Forst 2013* przedstawiono poniżej.

Tabela 177.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (Forst 2013)

Badanie		Forst 2013 (II A)
Ocena w skali Jadad		1 [#]
Liczba ośrodków		jednoośrodkowe
Metodyka	Rodzaj badania	Randomizowane badanie kliniczne typu <i>open-label</i> z grupami równoległymi (<i>podtyp II A</i>)
	Opis randomizacji	Autorzy badania nie przedstawili opisu randomizacji. Nie uwzględniono informacji dotyczących utajnienia kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>)
	Zaślepienie	Otwarte (<i>open-label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnie poziom nieuszkodzonej proinsuliny na czczo w pmol/l, ▪ Średni poziom nieuszkodzonej proinsuliny pod krzywą AUC₀₋₃₀₀ (pmol/l x min); ▪ Średni poziom insuliny na czczo w pmol/l; ▪ Średni poziom insuliny pod krzywą AUC₀₋₃₀₀ (pmol/l x min); ▪ Poziom glukozy po posiłku w mmol/l; ▪ Poziom glukozy pod krzywą AUC₀₋₃₀₀ (mmol/l x min); ▪ Stosunek proinsuliny do insuliny na czczo; ▪ Stosunek proinsuliny do insuliny pod krzywą AUC₀₋₃₀₀; ▪ Średnia zmiana HbA_{1c} (%); ▪ Masa ciała; ▪ Średni poziom adiponektyny; ▪ Ciężka hipoglikemia.
Populacja ITT		Brak wystarczających danych w celu stwierdzenia czy analiza ITT została zachowana
Informacje o utracie pacjentów z badania		Brak informacji na temat utraty pacjentów z badania
Źródła finansowania		Novartis Pharmaceuticals
Publikacje do badania		Forst 2013, NCT01565096 [^]

Badanie otrzymało 1 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje niska wiarygodność;

[^]Dane zaczerpnięte z rejestru badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov. W rejestrze badań klinicznych badanie NCT01565096 zostało oznaczone jako badanie na etapie rekrutacji pacjentów.

14.6.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Forst 2013* przedstawiono poniżej.

Tabela 178.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Forst 2013*

<i>Forst 2013 (II A)</i>	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznanie cukrzycy typu 2; ▪ Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) > 6,5%* ≤ 9,5%; ▪ Terapia metforminą w maksymalnej lub maksymalnej tolerowanej dawce, w stałej dawce przez co najmniej 3 miesiące ze wskazaniem do stosowania dodatkowych leków; ▪ Wiek od 30 do 80 lat; ▪ Zgoda na udział w badaniu
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie: insuliną, agonistami aktywowanych przez proliferatory peroksosomów receptorów gamma (PPARγ) lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (akceptowalna terapia metforminą) w ciągu ostatnich 3 miesięcy; ▪ Cukrzyca typu 1 w wywiadzie; ▪ Stężenie glukozy na czczo >240 mg/dl; ▪ Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi >160 i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi > 90); ▪ Ostre infekcje, epilepsja, nadwrażliwość na badany lek lub inne leki o podobnej strukturze chemicznej, uczulenie wieloalergenowe w wywiadzie; ▪ Dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy- galaktozy; ▪ Leczenie innymi badanymi lekami w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; ▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; ▪ Kobiety aktywne seksualnie w wieku rozrodczym niepraktykujące stosowania skutecznych metod antykoncepcyjnych; ▪ Postępująca śmiertelna choroba; ▪ W wywiadzie nadużywanie leków i alkoholu w ciągu ostatnich 2 lat; ▪ Stan po przeszczepie nerki; ▪ Stężenie potasu w surowicy > 5.5 mmol/L; ▪ Ostry zawał mięśnia sercowego operacja na otwartym sercu lub incydenty mózgowo (udar/przejściowe niedokrwienie mózgu) w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ▪ Jakikolwiek zabieg chirurgiczny; ▪ ≥ 1 niewyjaśniony epizod ciężkiej hipoglikemii w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed wizytą skriningową; ▪ Zapalenie trzustki w wywiadzie; ▪ W wywiadzie: odwodnienie, kwasica ketonowa lub śpiączka cukrzycowa; niekontrolowana niestabilna dusznica bolesna; zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie wsierdzia, istotne hemodynamiczne zwężenie aorty, tętniak aorty lub niewydolność serca (NYHA III lub IV stopnia); zatorowość płucna; choroba sercowo-naczyniowa, choroby układu oddechowego, choroby układu pokarmowego, zaburzenia ze strony wątroby (ALAT i/lub ASAT > 3), zaburzenia nerkowe (GFR < 60 ml), zaburzenia neurologiczne, psychiatryczne lub/i choroba hematologiczna stwierdzona przez badaczy.

*U pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi (choroba wieńcowa lub zawał serca) HbA_{1c} wynosi > 7,0% ≤ 9,5%

Do badania *Forst 2013* włączono łącznie 44 pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (28 mężczyzn oraz 16 kobiet). Średni wiek pacjentów wynosił 59 lat, natomiast średni czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił 7,2 lat. Autorzy publikacji *Forst 2013* podali informacje, iż analizowane grupy terapeutyczne były porównywalne pod względem wieku, poziomu hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} oraz masy ciała. Podkreślono, iż w grupie wildagliptyny średni czas trwania cukrzycy typu 2 był nieco dłuższy i wynosił 8,4 lat w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie glimepirydem 6,1 lat, $p > 0,05$.

14.6.2.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu *Forst 2013*.

Tabela 179.
Charakterystyka interwencji (*Forst 2013*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Okres leczenia
Forst 2013 (II A)	WIL/MET	Pacjenci spełniający kryteria włączenia, którzy wcześniej leczeni byli metforminą poddano randomizacji do następujących grup terapeutycznych: <u>WIL</u> stosowana doustnie w dawce 50 mg dwa razy na dzień;	24 tyg.
	GLI/MET	<u>GLI</u> dawkowanie ustalane indywidualnie (2-4 mg) stosowany doustnie Terapia metforminą była kontynuowana w stałej dawce.	

Ocenę skuteczności klinicznej porównywanych interwencji przeprowadzono po 12 oraz 24 tygodniach leczenia.

14.6.2.4. Skuteczność kliniczna

Autorzy badania *Forst 2013* analizowali następujące punkty końcowe: średni poziom nieuszkodzonej proinsuliny na czczo, średni poziom insuliny na czczo, średni poziom glukozy po posiłku, średnia zmiana HbA_{1c} oraz średnia masa ciała. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie.

Ze względu na brak podanej liczby pacjentów włączonych do poszczególnych grup terapeutycznych niemożliwe było wykonanie obliczeń statystycznych.

Szczegółowe dane dla punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej w badaniu *Forst 2013* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 180.
Skuteczność kliniczna; WIL/MET vs GLI/MET (*Forst 2013*)

Parametr	Wartość wyjściowa (baseline)		Po 12 tygodniach leczenia		Po 24 tygodniach leczenia	
	WIL/MET	GLI/MET	WIL/MET	GLI/MET	WIL/MET	GLI/MET
Średnie poziom nieuszkodzonej proinsuliny na czczo w pmol/l, (SD)	13,0 (9,1)	11,9 (6,5)	9,4 (6,7)*	10,4 (6,3)	8,3 (4,7)*	11,0 (6,4)
Średni poziom nieuszkodzonej proinsuliny pod krzywą pola AUC ₀₋₃₀₀ (pmol/l x min), (SD)	7559 (4417)	7871 (3358)	5988 (3956)*^	9922 (4464)*	5494 (2987)*^	9277 (4402)*
Średni poziom insuliny na czczo	90,0 (47,0)	90,2 (49,9)	96,3 (56,8)	88,3 (43,6)	90,9 (49,8)	92,2 (47,7)

Parametr	Wartość wyjściowa (baseline)		Po 12 tygodniach leczenia		Po 24 tygodniach leczenia	
	WIL/MET	GLI/MET	WIL/MET	GLI/MET	WIL/MET	GLI/MET
w pmol/l, (SD)						
Średni poziom insuliny pod krzywą AUC₀₋₃₀₀ (pmol/l x min), (SD)	63 602 (32 997)	64 386 (25 918)	65 320 (34 662)	96 228 (51 092)*^	64 296 (42 586)	84 450 (47 600)^
Średni poziom glukozy po posiłku w mmol/l, (SD)	8,4 (1,5)	8,2 (1,9)	7,6 (1,9)	7,0 (1,2)^	7,4 (1,4)*	7,0 (1,2)*
Poziom glukozy pod krzywą pola AUC₀₋₃₀₀ (mmol/l x min), (SD)	2822 (548)	2625 (540)	2490 (544)*^	2115 (383)*	2451 (437)*^	2181 (395)*
Stosunek proinsuliny do insuliny na czczo, (SD)	1,0 (0,5)	1,3 (1,1)	0,7 (0,4)*	0,8 (0,4)	0,7 (0,3)*^	0,9 (0,5)
Stosunek proinsuliny do insuliny pod krzywą pola AUC₀₋₃₀₀, (SD)	361 (169)	476 (351)	288 (153)*	365 (153)	279 (129)*^	356 (153)
Średnia zmiana HbA_{1c} (%), (SD)	7,41 (0,74)	7,28 (0,59)	6,95 (0,82)*	6,70 (0,50)*	6,74 (0,75)*	6,66 (0,62)*
Średnia masa ciała w kg, (SD)	99,3 (14,9)	93,7 (19,6)	98,7 (15,0)	94,4 (18,9)	97,6 (14,3)*	95,5 (19,0)
Średni poziom adiponektyny w µg/ml, (SD)	5,0 (3,5)	5,6 (3,1)	5,5 (4,1)	5,4 (2,8)	5,7 (2,7)*	5,7 (4,1)

*p < 0,05 vs wartość wyjściowa (baseline);

^p < 0,05 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w średnim poziomie nieuszkodzonej proinsuliny na czczo oraz średnim poziomie nieuszkodzonej proinsuliny pod krzywą pola AUC₀₋₃₀₀ pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (WIL/MET vs GLI/MET) na początku badania. Po 12 tygodniach leczenia w grupie wildagliptyny odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie poziomu nieuszkodzonej proinsuliny pod krzywą pola AUC₀₋₃₀₀, poziomu glukozy pod krzywą pola AUC₀₋₃₀₀, stosunku proinsuliny do insuliny pod krzywą pola AUC₀₋₃₀₀ (względem wartości wyjściowych). Ponadto, w grupie WIL/MET odnotowano po 12 jak i 24 tygodniach leczenia znaczące zmniejszenie poziomu HbA_{1c} względem wartości początkowych (p<0,05). Leczenie wildagliptyną przyczyniło się do zmniejszenia masy ciała i poziomu glukozy po posiłku oraz zwiększenia stężenia adiponektyny, natomiast w grupie glimepirydu masa ciała wzrosła, a poziom adiponektyny nie uległ zmianie. W grupie glimepirydu średni poziom nieuszkodzonej proinsuliny pod krzywą pola AUC₀₋₃₀₀ znacząco zmalał po 12 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej i utrzymywał się przez cały okres obserwacji.

W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnych incydentów ciężkiej hipoglikemii. W grupie pacjentów leczonych GLI/MET odnotowano zdecydowanie więcej przypadków objawowej hipoglikemii (29 incydentów) w porównaniu do chorych leczonych WIL/MET (2 incydenty).

15. ZAŁĄCZNIKI

15.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 181
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	vildagliptin	18
2.	galvus	2
3.	'A 10 BH 02'	0
4.	'NVP-LAF237'	0
5.	'(2S)-(((3-hydroxyadamantan-1-yl)amino)acetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile'	0
6.	'1 [2 [(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine 2 carbonitrile'	0
7.	'1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] 2 pyrrolidinecarbonitrile'	0
8.	'2 cyano 1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine'	0
9.	'laf 237'	0
10.	laf237	2
11.	'nvp laf 237'	0
12.	'nvp laf237'	0
13.	jalra	0
14.	xiliarx	0
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	18
16.	Metformin	252
17.	MeSH DESCRIPTOR Metformin EXPLODE ALL TREES	97
18.	Dimethylguanylguanidine	0
19.	Dimethylbiguanidine	0
20.	Glucophage	0
21.	metformine	2
22.	metformin hydrochloride	1
23.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	253
24.	#15 AND #23	10

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
25.	eucreas	0
26.	metformin plus vildagliptin	0
27.	'metformin hydrochloride plus vildagliptin'	0
28.	'vildagliptin plus metformin'	0
29.	'vildagliptin plus metformin hydrochloride'	0
30.	zomarist	0
31.	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	0
32.	#31 OR #24	10
33.	#32 OR #15	18

Data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2013 r.

15.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 182
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	vildagliptin	418
2.	"vildagliptin" [Supplementary Concept]	255
3.	galvus	419
4.	A 10 BH 02	0
5.	A 10 BH 02 Schema: all	26
6.	NVP-LAF237	420
7.	(2S)-(((3-hydroxyadamantan-1-yl)amino)acetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile	1
8.	1 [2 [(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine 2 carbonitrile	1
9.	1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] 2 pyrrolidinecarbonitrile	0
10.	1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] 2 pyrrolidinecarbonitrile Schema: all	0
11.	2 cyano 1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine	0
12.	2 cyano 1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine Schema: all	0
13.	laf 237	15
14.	af237	24

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
15.	nvp laf 237	2
16.	nvp laf237	420
17.	jalra	1
18.	xiliarx	1
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	434
20.	"Metformin"[Mesh]	5949
21.	Dimethylguanylguanidine	8866
22.	Dimethylbiguanidine	8864
23.	Glucophage	8879
24.	metformine	41
25.	metformin	8864
26.	metformin hydrochloride	178
27.	#20 OR #21 OR #22 OR # 23 OR#24 OR #25 OR #26	8903
28.	eucreas	3
29.	metformin plus vildagliptin	12
30.	icandra	1
31.	metformin hydrochloride plus vildagliptin	0
32.	metformin hydrochloride plus vildagliptin Schema: all	0
33.	vildagliptin plus metformin	12
34.	vildagliptin plus metformin hydrochloride	0
35.	vildagliptin plus metformin hydrochloride Schema: all	0
36.	zomarist	1
37.	28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	14
38.	#19 AND #27	123
39.	#38 OR #37	123
40.	#39 OR #19	434

Data wyszukiwania: 04.02.2013 r.

Tabela 183
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	vildagliptin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	88
2.	galvus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
3.	"NVP-LAF237":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4.	"A 10 BH 02":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5.	"(2S)-(((3-hydroxyadamantan-1-yl)amino)acetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile":ti,ab,kw	0
6.	"1 [2 [(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine 2 carbonitrile":ti,ab,kw	0
7.	"1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] 2 pyrrolidinecarbonitrile":ti,ab,kw	0
8.	"2 cyano 1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine":ti,ab,kw	0
9.	"laf 237":ti,ab,kw	0
10.	laf237:ti,ab,kw	4
11.	"nvp laf 237":ti,ab,kw	0
12.	"nvp laf237":ti,ab,kw	0
13.	jalra:ti,ab,kw	0
14.	xiliarx:ti,ab,kw	0
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	91
16.	Metformin:ti,ab,kw	1832
17.	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	1286
18.	Dimethylguanylguanidine:ti,ab,kw	1
19.	Dimethylbiguanidine:ti,ab,kw	0
20.	Glucophage:ti,ab,kw	17
21.	metformine:ti,ab,kw	5
22.	metformin hydrochloride:ti,ab,kw	34
23.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1834
24.	eucreas:ti,ab,kw	0
25.	metformin plus vildagliptin:ti,ab,kw	2
26.	icandra:ti,ab,kw	0
27.	metformin hydrochloride plus vildagliptin:ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
28.	vildagliptin plus metformin:ti,ab,kw	2
29.	vildagliptin plus metformin hydrochloride:ti,ab,kw	0
30.	zomarist:ti,ab,kw	0
31.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	2
32.	#15 AND #23	23
33.	#32 OR #31	23
34.	#33 OR #15	19

Data wyszukiwania: 04.02.2013 r.

Tabela 184
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	vildagliptin	1689
2.	'vildagliptin'/exp	1632
3.	galvus	268
4.	'a 10 bh 02'	0
5.	'nvp-laf237'	9
6.	'(2s)-(((3-hydroxyadamantan-1-yl)amino)acetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile'	0
7.	'1 [2 [(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine 2 carbonitrile'	0
8.	'1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] 2 pyrrolidinecarbonitrile'	0
9.	'2 cyano 1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine'	0
10.	'laf 237'	229
11.	'nvp laf 237'	19
12.	'nvp laf237'	9
13.	jalra	8
14.	xiliarx	5
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1692
16.	metformin	29332
17.	'metformin'/exp	28312
18.	dimethylguanylguanidine	2

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
19.	dimethylbiguanidine	2
20.	glucophage	1437
21.	metformine	293
22.	'metformin hydrochloride'	293
23.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	29356
24.	eucreas	47
25.	metformin AND plus AND vildagliptin	200
26.	'metformin plus vildagliptin'/exp	77
27.	'metformin plus vildagliptin'	78
28.	icandra	4
29.	'metformin hydrochloride plus vildagliptin'	0
30.	'vildagliptin plus metformin'	4
31.	'vildagliptin plus metformin'/exp OR 'vildagliptin plus metformin'	77
32.	'vildagliptin plus metformin hydrochloride'	0
33.	zomarist	3
34.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	200
35.	#15 AND #23	1088
36.	#35 OR #34	1088
37.	#36 OR #15	1692

Data wyszukiwania: 04.02.2013 r.

Tabela 185
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (do analizy pośredniej)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	metformin	8982
2.	"Metformin"[Mesh]	5998
3.	Dimethylguanylguanidine	8975
4.	Dimethylbiguanidine	8973
5.	Glucophage	8988
6.	Metformine	41
7.	metformin hydrochloride	180
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	9021
9.	"glimepiride" [Supplementary Concept]	527
10.	1-(4-(2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolinecarboxamido)ethyl)phenylsulfonyl)-3-(4-methylcyclohexyl)urea Schema: all	0
11.	glimepiride	801
12.	glimepiryde	0
13.	1-(4-(2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolinecarboxamido)ethyl)phenylsulfonyl)-3-(4-methylcyclohexyl)urea	0
14.	HOE 490	801
15.	HOE-490	801
16.	Roname	801
17.	Lacer brand of glimepiride	801
18.	Amaryl	802
19.	Hoechst brand of glimepiride	801
20.	Aventis brand of glimepiride	801
21.	Amarel	808
22.	Aventis Behring brand of glimepiride	801
23.	eu lim	10
24.	glimerid	0
25.	glimarit	1
26.	s 80 8490	7

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
27.	solosa	2
28.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	827
29.	Insulin	299220
30.	"Insulin"[Mesh]	149775
31.	#29 OR #30	299220
32.	#8 AND #31	4645
33.	#8 AND #28 AND #31	143
34.	#32 OR #33	4917
35.	diabetes mellitus type 2	80654
36.	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	75092
37.	#35 OR #36	80654
38.	#34 AND #37	2629

Data wyszukiwania: 05.03.2013 r.

Tabela 186
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (do analizy pośredniej)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Metformin"[Mesh]	1286
2.	metformin	2033
3.	Dimethylguanylguanidine	5
4.	Dimethylbiguanidine	1
5.	Glucophage	22
6.	metformin hydrochloride	45
7.	metformine	10
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2036
9.	glimepiride	252
10.	1- (4- (2- (3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolinecarboxamido) ethyl) phenylsulfonyl) -3- (4-methylcyclohexyl) urea	0
11.	glymepiride	0
12.	HOE 490	3
13.	HOE-490	2

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
14.	Roname	0
15.	Lacer brand of glimepiride	0
16.	Amaryl	14
17.	Hoechst brand of glimepiride	1
18.	Aventis brand of glimepiride	2
19.	Amarel	0
20.	Aventis Behring brand of glimepiride	0
21.	eu lim	41
22.	glimerid	0
23.	glimarit	0
24.	s 80 8490	2
25.	solosa	1
26.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	297
27.	"Insulin"[Mesh]	7867
28.	insulin	18277
29.	#27 OR #28	18277
30.	#8 AND #29	1315
31.	#8 AND #26 AND #29	86
32.	#30 OR #31	1401
33.	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	7391
34.	diabetes mellitus type 2	11522
35.	#33 OR #34	11522
36.	#32 AND #35	937

Data wyszukiwania: 05.03.2013 r.

Tabela 187
Strategia wyszukiwania w bazie Embase (do analizy pośredniej)

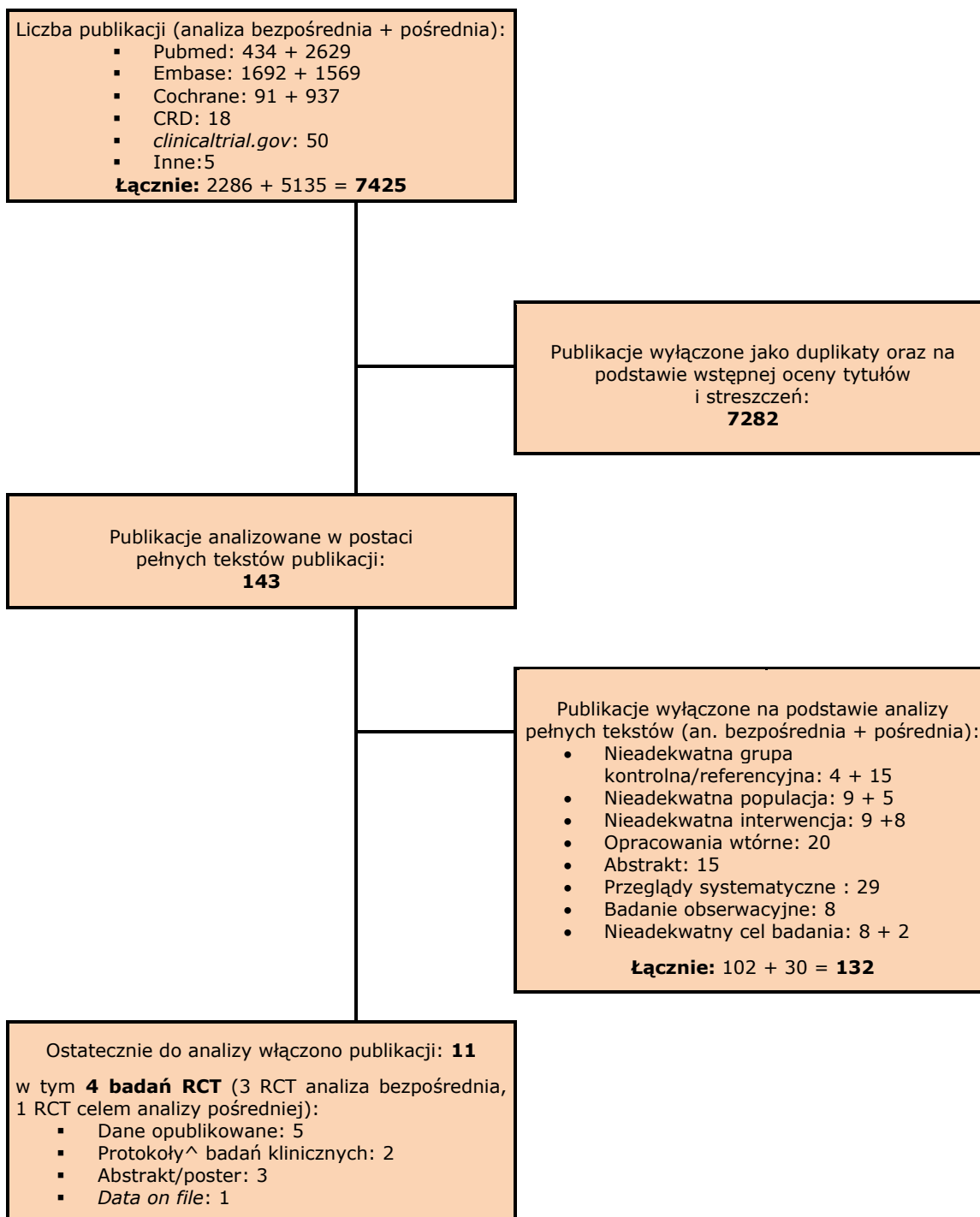
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	metformin	29655
2.	'metformin'/exp OR metformin	29655
3.	dimethylguanylguanidine	2
4.	dimethylbiguanidine	2
5.	glucophage	1440
6.	metformine	297
7.	metformin AND hydrochloride	396
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	29680
9.	'glimepiride'/exp OR glimepiride	4082
10.	glimepiride	4082
11.	'1-(4-(2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolinecarboxamido)ethyl)phenylsulfonyl)-3-(4-methylcyclohexyl)urea'	0
12.	glimepiryde	0
13.	'hoe 490'	28
14.	'hoe-490'	28
15.	roname	5
16.	'lacer brand of glimepiride'	0
17.	amaryl	444
18.	'hoechst brand of glimepiride'	0
19.	'aventis brand of glimepiride'	0
20.	amarel	46
21.	'aventis behring brand of glimepiride'	0
22.	'eu lim'	0
23.	glimerid	0
24.	glimarit	0
25.	's 80 8490'	0
26.	solosa	6
27.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR	4093

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	#25 OR #26	
28.	'insulin'/exp OR insulin	492675
29.	insulin	492675
30.	#28 OR #29	492675
31.	#8 AND #30	21596
32.	#8 AND #27 AND #30	2421
33.	#31 OR #32	22462
34.	'diabetes'/exp OR diabetes AND mellitus, AND type AND 2	195318
35.	'diabetes mellitus, type 2'/exp OR 'diabetes mellitus, type 2'	121517
36.	'diabetes mellitus, type 2'	2751
37.	#34 OR #35 OR #36	234346
38.	#33 AND #37	16944
39.	#38 AND [randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	1569

Data wyszukiwania: 05.03.2013 r.

15.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



^W tym również streszczenia protokołów

15.4. Opis arkusza Jadad

Tabela 188.
Opis arkusza skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
MAX	5

Tabela 189.
Ocena wiarygodności badania *CLAF237A2308* (Ferrannini 2009, Matthews 2010)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 190.
Ocena wiarygodności badania *Filozof 2010*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

Tabela 191.
Ocena wiarygodności badania *NCT 01233622*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

Tabela 192.
Ocena wiarygodności badania Russell-Jones 2009

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

15.5. Formularze ekstrakcji danych

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

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	

15.5.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

16. PIŚMIENICTWO

16.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
3. Moczyński W., Jarosz J., Kutorasińska J., Walczak J. Analiza problemu decyzyjnego dla preparatu Eucreas® (wildagliptyna+metformina) w terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Kraków 2013.
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
7. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
8. Bucher HC i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons In meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50 (6).

16.2. Badania włączone do analizy głównej

16.2.1. Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą

1. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén 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 Feb;11(2):157-66.
2. 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 Sep; 12 (9):780-9.
3. Ahren B, Foley JE, Ferrannini E et al. 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: 730–732.

Publikacje do badania włączonego do analizy:

4. [data on file] Mockler V., Callegari F., Foley J., Holmes D. Multicenter, randomized, double-blind active controlled study to compare the long-term effect of treatment with LAF237 50 mg bid to glimepiride up to 6 mg daily as add-on therapy in patients with 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (protokół badania).
5. [data on file] „Islet enhancer vildagliptin: a powerful partner with metformin for the treatment of patients with type 2 diabetes-EASD 2008” (data on file).
6. Ele Ferrannini, Giovanni Bader, Bo Ahren at all. Achieving the composite end point of HbA1c <7%, no hypos and no weight gain: Comparison between vildagliptin and glimepiride after 2 years of treatment (abstrakt).
7. G. Bader, E. Ferrannini, A. Bo at all. Achieving the composite end point of HbA1c <7%, no hypos and no weight gain: Comparison between vildagliptin and glimepiride after 2 years of treatment (abstrakt).

16.2.2. Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs gliklazyd w skojarzeniu z metforminą

8. 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: 318-326.

16.2.3. Analiza efektywności klinicznej wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem

9. CLAF237A23152. A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiride in patients with type 2 diabetes. Clinical Trial Results Database, Novartis (streszczenie protokołu badania).

Publikacje do badania włączonego do analizy

10. V. Lukashevich, M. Wang, S. Del Prato, M. Araga, W. Kothny. Vildagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on dual metformin plus sulphonylurea therapy. Presented at the 48th European Association for the Study of Diabetes, 2012, 1-5th Oct, Berlin, Germany (poster).

16.2.4. Analiza efektywności klinicznej insuliny glargine w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem vs placebo w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem

11. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia. 2009; 52(10): 2046-2055. Epub 2009 Aug 14.

16.3. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej preparatu *Eucreas*[®]

1. Benford M, Milligan G, Pike J, Anderson P, Piercy J, Fermer S. Fixed-dose combination antidiabetic therapy: Real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. *Adv Ther* 2012;29(1):26-40.
2. Bluher M, Kurz I, Dannenmaier S, Dworak M. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice-results of the PROVIL-study. *World J Diabetes* 2012;3(9):161-9.
3. Rombopoulos G, Hatzikou M, Kossiva E, Athanasiadis A, Elisaf M. Preliminary results of a multicenter observational study of treatment compliance with free-combination versus fixed combination treatment in type II diabetes mellitus patients in Greece (LESS STUDY). *Value in health* 2012; 15: A277-A575.
4. Vanderpoel DR, Hussein MA, Watson-Heidari T, Perry A. Adherence to a fixed dose combination of rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride in subjects with type 2 diabetes mellitus: a retrospective database analysis. *Clin Ther* 2004;26:2066-2075.
5. Guillausseau PJ, Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control In type 2 diabetes. A survey In general practice, *Diab Metab* 2003; 29: 79-81
6. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL et al, Effect of Medication Nonadherence on Hospitalization and Mortality Among Patients With Diabetes Mellitus, *Arch Intern Med.* 2006;166:1836-1841
7. Cramer JA, A Systematic Review of Adherence With Medications for Diabetes, *Diabetes Care*, Vol. 27, Number 5, 2004: 1218-1224
8. Donnan PT, Brennan GM, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medications in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med* 2002;19:279-284.

16.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
2. 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.
3. Charakterystyka produktu leczniczego *Eucreas*[®] [materiały otrzymane od firmy]
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 12-02-2013 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 12-02-2013 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 12-02-2013 r.]
7. www.doublecheckmd.com [data przeszukiwania bazy: 12-02-2013 r.]

8. www.rxlist.com [data przeszukiwania bazy: 12-02-2013 r.]
9. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000771/WC500132871.pdf
10. Periodic Safety Update Report 6 for Eucreas® (dane nadesłane przez firmę zlecającą)
11. Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012.
12. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2010 Jun;12(6):495-509.
13. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011;27(SUPPL. 3):57-64.
14. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2012;29(1):14-25.
15. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(2):112-20.
16. Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DSH, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;110(6):826-33.
17. Richard KR, Shelburne JS, Kirk JK. Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A review. *Clin Ther* 2011;33(11):1609-29.
18. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Jun;12(6):485-94.
19. Ligueros-Saylan. Vildagliptin therapy In not associated with an increased risk of pancreatitis [abstrakt konferencyjny].
20. Foley JE. *Lack of vildagliptin effects on the immune system* [abstrakt konferencyjny].
21. Kothny W., Hepatic safety profile of vildagliptin, a New DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [abstrakt konferencyjny].
22. Brown N.J, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner B.A. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* (2009) 54: 3 (516-523).
23. Grouzmann E, Livio F, Buclin T. Angiotensin-converting enzyme and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: an increased risk of angioedema. *Hypertension*. 2009 Sep; 54(3): 468-70.
24. M. Suzuki, I. Hamada, M. Odawara. Vildagliptin as add-on therapy to other oral antidiabetics in Japanese patients with type 2 diabetes.
25. C. Mathieu, G. Bader, N. Hagner. Effectiveness and safety of vildagliptin compared with other oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: results from a large worldwide cohort study (EDGE).

16.5. Ograniczenia

1. Moczyński W., Jarosz J., Kutorasińska J., Walczak J. Analiza problemu decyzyjnego dla preparatu Eucreas® (wildagliptyna+metformina) w terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Kraków 2013.
2. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Eucreas® (materiały otrzymane od firmy Zlecającej).
3. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Galvus® (materiały otrzymane od firmy Zlecającej).
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
5. He Y.-L., Paladini S., Sabia H., Campestrini J., Zhang Y., Leon S., Ligueros-Saylan M., Jarugula V., Bioequivalence of vildagliptin/metformin fixed-dose combination tablets and a free combination of vildagliptin and metformin in healthy subjects, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2008 46:5 (259 - 267)
6. He Y.-L., Flannery B., Campestrini J., Leon S., Zinny M.A., Ligueros-Saylan M., Jarugula V., Effect of food on the pharmacokinetics of a vildagliptin/metformin (50/1000 mg) fixed-dose combination tablet in healthy volunteers, *Curr. Med. Res. Opin.* 2008 24:6 (1703 - 1709).

16.6. Dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
2. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013, *Diabetologia Kliniczna 2013*, tom 2, supl. A.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Galus (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2. Ocena raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego. Raport AOTM-OT-0165. Warszawa, marzec 2010.
4. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.
5. Dane sprzedażowe IMS otrzymane od firmy Zlecającej.
6. 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.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Eucreas® [materiały otrzymane od firmy]
8. WHO, Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus, 2006.
9. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *Diabetologia* 2012

10. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control, *Endocrine Practice*, vol 15, no. 6, 2009
11. Moczyński W., Jarosz J., Kutorasińska J., Walczak J. Analiza problemu decyzyjnego dla preparatu Eucreas® (wildagliptyna+metformina) w terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Kraków 2013.

16.6.1. Dyskusja z innymi przeglądami

1. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2007;298(2):194-206.
2. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. *Clin Ther* 2012;34(6):1247-58.
3. Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(4):386-98.
4. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(8):762-7.
5. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2011;13(7):594-603.
6. Fakhoury WKH, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology* 2010;86(1):44-57.
7. Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012.
8. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)* 2012;344(7850):17.
9. Kleefstra N, Van Hateren KJJ, Houweling ST, Verhoeven S, Kooy A, Goudswaard AN, et al. New antidiabetic agents in type 2 diabetes: A literature review. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154(9):393-402.
10. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2010 Jun;12(6):495-509.
11. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(9):810-20.
12. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl [dipeptidyl] peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2010;20(4):224-35.

13. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Evidence from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27(4):362-72.
14. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011;27(SUPPL. 3):57-64.
15. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011;34(11):2474-6.
16. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2012;29(1):14-25.
17. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(2):112-20.
18. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2010;30(5):463-84.
19. Neumiller JJ. Clinical pharmacology of incretin therapies for type 2 diabetes mellitus: Implications for treatment. *Clin Ther* 2011;33(5):528-76.
20. Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: Meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2012;46(11):1453-69.
21. Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DSH, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;110(6):826-33.
22. Richard KR, Shelburne JS, Kirk JK. Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A review. *Clin Ther* 2011;33(11):1609-29.
23. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(4):753-68.
24. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: Reviews 2008;Issue 2.
25. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012 Apr;38(2):89-101.
26. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8(5):405-18.
27. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33(8):1859-64.
28. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010 Jul;14(36):1-248.29.
12. Schweizer A., Dejager S., Foley J.E., Couturier A., Ligueros-Saylan. Assessing The cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large phase III type 2 diabetes population. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12; 485-494, 2010.

16.6.2. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej

1. Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2009 May; 11(5): 506-15.
2. Forst T, Dworak M, Berndt-Zipfel C, Löffler A, Klamp I, Mitry M, Pfützner A. Effect of vildagliptin compared to glimepiride on postprandial proinsulin processing in the β cell of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Feb 5. doi: 10.1111/dom.12063. [Epub ahead of print].

16.7. Badania wyłączone z analizy głównej

Analiza bezpośrednia

1. Abdulwahid, N. A., and I. Al-Zakwani, 2012, Addition of sitagliptin or vildagliptin to uncontrolled type II DM with oral hypoglycemic medications: *Diabetes*, v. 61, p. A616 (**abstrakt**).
2. Ahren, B., 2012, Vildagliptin: A DPP-4 inhibitor for the treatment of Type 2 diabetes: *Diabetes Management*, v. 2, no. 5, p. 453-464 (**opracowanie wtórne**).
3. Aroda, V. R., R. R. Henry, J. Han, W. Huang, M. B. DeYoung, T. Darsow, and B. J. Hoogwerf, 2012, Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review: *Clinical Therapeutics*, v. 34, no. 6, p. 1247-1258 (**przegląd systematyczny**).
4. Attali, C., J. Bringer, D. Simon, E. Eschwege, C. Deschaseaux, S. Dejager, S. Quere, S. Bouee, and B. Detournay, 2011, First results of the post-marketing survey of vildagliptin in France: *Value in Health*, v. 14, no. 7, p. A474 (**abstrakt**).
5. Bailey, C. J., and C. Day, 2009, Fixed-dose single tablet antidiabetic combinations: *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 11, no. 6, p. 527-533 (**opracowanie wtórne**).
6. Banerjee, M., N. Younis, and H. Soran, 2009, Vildagliptin in clinical practice: a review of literature: *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 10, no. 16, p. 2745-2757 (**opracowanie wtórne**).
7. Benford, M., G. Milligan, J. Pike, P. Anderson, J. Piercy, and S. Fermer, 2012, Fixed-dose combination antidiabetic therapy: Real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance: *Advances in Therapy*, v. 29, no. 1, p. 26-40 (**badanie obserwacyjne**).
8. Bluher, M., I. Kurz, S. Dannenmaier, and M. Dworak, 2012, Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice-results of the PROVIL-study: *World Journal of Diabetes*, v. 3, no. 9, p. 161-169 (**badanie obserwacyjne**).
9. Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2009 May;11(5):506-15 (**nieadekwatna populacja**).
10. Cai, L., Y. Cai, Z. J. Lu, Y. Zhang, and P. Liu, 2012, The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials: *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 37, no. 4, p. 386-398 (**przegląd systematyczny**).

11. Conget, I., J. B. Gruenberger, and G. Bader, 2012, Prevalence of microvascular complications in European patients with type 2 diabetes mellitus with and without renal impairment: Results of a large worldwide cohort study: *Diabetologia*, v. 55, p. S452-S453 **(abstrakt)**.
12. De, P., E. Mozdiak, C. Andrews, and P. Geransar, 2011, Vildagliptin as an add-on agent in type 2 diabetes in a multi-ethnic UK clinic: A single-centre audit: *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, v. 11, no. 2, p. 99-102 **(badanie obserwacyjne)**.
13. Deacon, C. F., E. Mannucci, and B. Ahren, 2012, Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis: *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, no. 8, p. 762-767 **(przegląd systematyczny)**.
14. Derosa, G. et al., 2010, Effects of one year treatment of vildagliptin added to pioglitazone or glimepiride in poorly controlled type 2 diabetic patients: *Hormone and Metabolic Research*, v. 42, no. 9, p. 663-669 **(nieadekwatna grupa kontrolna)**.
15. Derosa, G., P. D. Ragonesi, A. Carbone, E. Fogari, A. D'Angelo, A. F. Cicero, and P. Maffioli, 2012, Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: A 12-month, placebo-controlled study: *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 13, no. 18, p. 2581-2591 **(nieadekwatna populacja)**.
16. Dworak, M., J. B. Gruenberger, and G. Bader, 2012, Effectiveness of vildagliptin compared to sulfonylureas in type 2 diabetes patients in Germany: Results from a large real-life cohort study: *Value in Health*, v. 15, no. 7, p. A495 **(abstrakt)**.
17. Esposito, K., D. Cozzolino, G. Bellastella, M. I. Maiorino, P. Chiodini, A. Ceriello, and D. Giugliano, 2011, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomized controlled trials: *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 13, no. 7, p. 594-603 **(przegląd systematyczny)**.
18. Fakhoury, W. K. H., C. Lereun, and D. Wright, 2010, A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes: *Pharmacology*, v. 86, no. 1, p. 44-57 **(przegląd systematyczny)**.
19. Gorter KJ, Van de Laar FA, Janssen PGH, Houweling ST, Ruten G, Diabetes: glycaemic control in type 2 (drug treatments), *Clinical evidence* 2012; 10:609 **(opracowanie wtórne)**.
20. Goossen, K., and S. Graber, 2012, Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis: *Diabetes, Obesity and Metabolism* **(przegląd systematyczny)**.
21. Gruenberger, J. B., H. Gilet, L. Esteve, and M. Viala-Danten, 2011, Association of patient-reported hypoglycemia with health-related quality of life (HRQL) in type 2 diabetes (T2D) patients: Results from a clinical trial: *Diabetes*, v. 60, p. A549 **(abstrakt)**.
22. Guarino, E., L. Nigi, A. Patti, C. Fondelli, and F. Dotta, 2012, Combination therapy with metformin plus vildagliptin in type 2 diabetes mellitus: *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 13, no. 9, p. 1377-1384 **(opracowanie wtórne)**.
23. Hanif, W., W. Malik, M. Hassanein, A. Kamal, P. Geransar, N. Lister, C. Andrews, and A. H. Barnett, 2011, Better adherence with vildagliptin add-on to metformin than sulphonylurea add-on to metformin among Muslim patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: *Diabetologia*, v. 54, p. S342 **(abstrakt)**.

24. Hassanein, M., W. Hanif, W. Malik, A. Kamal, P. Geransar, N. Lister, C. Andrews, and A. Barnett, 2011, Comparison of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin and the sulphonylurea gliclazide in combination with metformin, in Muslim patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: Results of the VECTOR study: *Current Medical Research and Opinion*, v. 27, no. 7, p. 1367-1374 **(badanie obserwacyjne)**.
25. Jeon, H. J., and T. K. Oh, 2011, Comparison of vildagliptin-metformin and glimepiride-metformin treatments in type 2 diabetic patients: *Diabetes Metab J.*, v. 35, no. 5, p. 529-535 **(nieadekwatna populacja)**.
26. Johnson JT, Golden, Braceras R, An update of recent trials with vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes, *J Pharm Technol* 2009; 25:235-243 **(abstrakt)**.
27. Karagiannis, T., P. Paschos, K. Paletas, D. R. Matthews, and A. Tsapas, 2012, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: Systematic review and meta-analysis: *BMJ (Online)*, v. 344, no. 7850, p. 17 **(przegląd systematyczny)**.
28. Kikuchi, M., M. Haneda, D. Koya, K. Tobe, Y. Onishi, A. Couturier, N. Mimori, Y. Inaba, and M. Goodman, 2010, Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with Type 2 diabetes mellitus: *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 89, no. 3, p. 216-223 **(nieadekwatna interwencja)**.
29. Kim, S. W., S. H. Baik, K. H. Yoon, H. W. Lee, and C. Filozof, 2010, Efficacy and safety of vildagliptin/pioglitazone combination therapy in Korean patients with diabetes: *World Journal of Diabetes*, v. 1, no. 5, p. 153-160 **(nieadekwatna populacja)**.
30. Kleefstra N, Van Hateren KJJ, Houweling ST, Verhoeven S, Kooy A, Goudswaard AN, et al. New antidiabetic agents in type 2 diabetes: A literature review. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154(9):393-402 **(przegląd systematyczny)**.
31. Klempfner, R., J. Leor, A. Tenenbaum, E. Z. Fisman, and I. Goldenberg, 2012, Effects of a vildagliptin/metformin combination on markers of atherosclerosis, thrombosis, and inflammation in diabetic patients with coronary artery disease: *Cardiovascular Diabetology*, v. 11, p. 60 **(nieadekwatny cel badania)**.
32. Kothny, W., Q. Shao, P. H. Groop, and V. Lukashevich, 2012, One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, no. 11, p. 1032-1039 **(nieadekwatna interwencja)**.
33. Ligueros-Saylan, M., J. E. Foley, A. Schweizer, A. Couturier, and W. Kothny, 2010, An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials: *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 12, no. 6, p. 495-509 **(przegląd systematyczny)**.
34. Liu, S. C., Y. K. Tu, M. N. Chien, and K. L. Chien, 2012, Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis: *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, no. 9, p. 810-820 **(przegląd systematyczny)**.
35. Lukashevich, V., A. Schweizer, Q. Shao, P. H. Groop, and W. Kothny, 2011, Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: A prospective 24-week randomized placebo-controlled trial: *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 13, no. 10, p. 947-954 **(nieadekwatna interwencja)**.

36. Mathieu, C., G. Bader, and N. Hagner, 2012, Effectiveness and safety of vildagliptin compared with other oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: Results from a large worldwide cohort study (EDGE): *Diabetologia*, v. 55, p. S356-S357 **(abstrakt)**.
37. Meier, J. J., M. Vollmer, C. Pennartz, C. Abletshaus, and W. E. Schmidt, 2009, Efficacy and safety of early combination of vildagliptin and metformin in comparison to placebo in patients with type 2 diabetes: *Diabetologia*, v. 52, no. S1, p. S304 **(abstrakt)**.
38. Mistry, M., N. Lister, C. Andrews, P. Geransar, and A. Sinclair, 2011, A UK retrospective observational survey of vildagliptin as add-on antidiabetes therapy in elderly patients: *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, v. 11, no. 5, p. 239-242 **(badanie obserwacyjne)**.
39. Monami, M., I. Iacomelli, N. Marchionni, and E. Mannucci, 2010, Dipeptidyl [dipeptidyl] peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials: *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 20(4), p. 224-235 **(przegląd systematyczny)**.
40. Monami, M., I. Dicembrini, A. Antenore, and E. Mannucci, 2011, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials: *Diabetes Care*, v. 34(11), p. 2474-2476 **(przegląd systematyczny)**.
41. Monami, M., I. Dicembrini, D. Martelli, and E. Mannucci, 2011, Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials: *Current Medical Research and Opinion*, v. 27, no. SUPPL. 3, p. 57-64 **(przegląd systematyczny)**.
42. Monami, M., F. Cremasco, C. Lamanna, N. Marchionni, and E. Mannucci, 2011, Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Evidence from randomized clinical trials: *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, v. 27, no. 4, p. 362-372 **(przegląd systematyczny)**.
43. Monami, M., C. Lamanna, C. M. Desideri, and E. Mannucci, 2012, DPP-4 inhibitors and lipids: Systematic review and meta-analysis: *Advances in Therapy*, v. 29, no. 1, p. 14-25 **(przegląd systematyczny)**.
44. Monami, M., B. Ahren, I. Dicembrini, and E. Mannucci, 2013, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials: *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, no. 2, p. 112-120 **(przegląd systematyczny)**.
45. Neumiller, J. J., L. Wood, and R. K. Campbell, 2010, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus: *Pharmacotherapy*, v. 30, no. 5, p. 463-484 **(przegląd systematyczny)**.
46. Neumiller, J. J., 2011, Clinical pharmacology of incretin therapies for type 2 diabetes mellitus: Implications for treatment: *Clinical Therapeutics*, v. 33, no. 5, p. 528-576 **(przegląd systematyczny)**.
47. NHSC, LAF237 for type 2 diabetes – horizon scanning review, 2005 **(abstrakt)**.
48. Park, F. L., Y. Kim, and K. Rascati, 2011, Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitors in type 2 diabetes: Meta-analysis: *Journal of the American Pharmacists Association*, v. 51, no. 2, p. 225 **(abstrakt)**.
49. Park, H., C. Park, Y. Kim, and K. L. Rascati, 2012, Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: Meta-analysis: *Annals of Pharmacotherapy*, v. 46, no. 11, p. 1453-1469 **(przegląd systematyczny)**.
50. Patil, H. R., F. J. Al Badarin, H. A. Al Shami, S. K. Bhatti, C. J. Lavie, D. S. H. Bell, and J. H. O'Keefe, 2012, Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: *American Journal of Cardiology*, v. 110, no. 6, p. 826-833 **(abstrakt)**.

51. Pratley, R. E., and A. Salsali, 2007, Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes: Current Medical Research and Opinion, v. 23, no. 4, p. 919-931 (**opracowanie wtórne**).
52. Pscherer, S., K. Kostev, T. Rockel, and M. Dworak, 2011, HbA1c reduction in type 2 diabetes patients in clinical practice: Comparison between vildagliptin and other DPP-4 inhibitors: Perfusion, v. 24, no. 6, p. 206-211 (**badanie obserwacyjne**).
53. Richard, K. R., J. S. Shelburne, and J. K. Kirk, 2011, Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a review: Clinical Therapeutics, v. 33, no. 11, p. 1609-1629 (**opracowanie wtórne**).
54. Rizos, E. C., E. E. Ntzani, N. Papanas, V. Tsimihodimos, Z. Mitrogianni, E. Maltezos, and M. S. Elisaf, 2012, Combination Therapies of DPP4 Inhibitors and GLP1 Analogues with Insulin in Type 2 Diabetic Patients: A Systematic Review: Current Vascular Pharmacology (**nieadekwatna interwencja**).
55. Rombopoulos, G., M. Hatzikou, E. Kossiva, A. Athanasiadis, and M. Elisaf, 2012, Preliminary results of a multicenter observational study of treatment compliance with free-combination versus fixed combination treatment in type II diabetes mellitus patients in Greece (less study): Value in Health, v. 15, no. 7, p. A503 (**badanie obserwacyjne**).
56. Scheen, A. J., and N. Paquot, 2009, [Vildagliptin (Galvus) and fixed combination vildagliptine-metformin (Eucreas) in the treatment of type 2 diabetes]: Revue Medicale de Liege, v. 64, no. 3, p. 161-167 (**opracowanie wtórne**).
57. Scheen, A. J., 2012, DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: A critical review of head-to-head trials: Diabetes and Metabolism, v. 38, no. 2, p. 89-101 (**przegląd systematyczny**).
58. Schwartz, S. L., 2010, Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: American Journal Geriatric Pharmacotherapy, v. 8, no. 5, p. 405-418 (**przegląd systematyczny**).
59. Schweizer, A., S. Dejager, J. E. Foley, A. Couturier, M. Ligueros-Saylan, and W. Kothny, 2010, Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: Meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population: Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 12, no. 6, p. 485-494 (**przegląd systematyczny**).
60. Schweizer, A., S. Dejager, J. E. Foley, and W. Kothny, 2011, Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: Value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies: Vascular health and risk management, v. 7, no. 1, p. 49-57 (**opracowanie wtórne**).
61. Schweizer, A., S. Dejager, and J. E. Foley, 2012, Impact of insulin resistance, body mass index, disease duration, and duration of metformin use on the efficacy of vildagliptin: Diabetes Therapy, v. 3, no. 1, p. 1-9 (**opracowanie wtórne**).
62. Sherifali, D., K. Nerenberg, E. Pullenayegum, J. E. Cheng, and H. C. Gerstein, 2010, The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: A systematic review and meta-analysis: Diabetes Care, v. 33, no. 8, p. 1859-1864 (**przegląd systematyczny**).
63. Shete, A. V. V., 2011, Real life experience of usage of vildagliptin versus sulfonylurea therapy in fasting patients with type 2 diabetes during Ramadan: An Indian experience: Diabetologia, v. 54, p. S342-S343 (**abstrakt**).
64. Stamatarios G, Schneider SH, Vildagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus, Expert Opinion Pharmacotherapy, 2011; 12(12): 1967-1973 (**opracowanie wtórne**).

65. Suzuki, M., I. Hamada, and M. Odawara, 2012, Vildagliptin as add-on therapy to other oral antidiabetics in Japanese patients with type 2 diabetes: *Diabetologia*, v. 55, p. S354 **(abstrakt)**.
66. Ved, P., and S. Shah, 2012, Evaluation of vildagliptin and fixed dose combination of vildagliptin and metformin on glycemic control and insulin dose over 3 months in patients with type 2 diabetes mellitus: *Indian J.Endocrinol.Metab*, v. 16 Suppl 1, p. S110-S113 **(nieadekwatna populacja)**.
67. Vilar, L. et al., 2011, Effectiveness of adding vildagliptin to the treatment of diabetic patients nonresponsive to the combination of metformin and a sulphonylurea: *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 55, no. 4, p. 260-265 **(badanie obserwacyjne)**.
68. Waugh, N., E. Cummins, P. Royle, C. Clar, M. Marien, B. Richter, and S. Philip, 2010, Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: Systematic review and economic evaluation: *Health Technology Assessment*, v. 14, no. 36, p. 3-247 **(przegląd systematyczny)**.
69. Zarich, S. W., 2009, Antidiabetic agents and cardiovascular risk in type 2 diabetes: *Nature Reviews Endocrinology*, v. 5, no. 9, p. 500-506 **(opracowanie wtórne)**.
70. Zhan, M., F. B. Wu, J. Huang, and Y. Tang, 2011, Vildagliptin versus placebo in treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis: *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, v. 11, no. 9, p. 1070-1077 **(przegląd systematyczny, w języku chińskim)**.
71. Zografou, I., C. Sampanis, A. Papageorgiou, B. Nikolaidou, P. Doukelis, D. Papadopoulou, M. Doulmas, and S. Douma, 2012, The combination therapy with metformin and vildagliptin decreases lymphocytes count in patients with type 2 diabetes mellitus: *Diabetes*, v. 61, p. A600 **(abstrakt)**.
72. Ahren, B., 2008, Novel combination treatment of type 2 diabetes DPP-4 inhibition + metformin: *Vascular health and risk management*, v. 4, no. 2, p. 383-394 **(opracowanie wtórne)**.
73. Amori, R. E., J. Lau, and A. G. Pittas, 2007, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis: *Journal of the American Medical Association*, v. 298, no. 2, p. 194-206 **(przegląd systematyczny)**.
74. Barnett, A., 2006, DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes: *International Journal of Clinical Practice*, v. 60, no. 11, p. 1454-1470 **(opracowanie wtórne)**.
75. Blonde, L., S. Dagogo-Jack, M. A. Banerji, R. E. Pratley, A. Marcellari, R. Braceras, D. Purkayastha, and M. Baron, 2009, Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial--a primary care, type 2 diabetes study: *Diabetes Obes.Metab*, v. 11, no. 10, p. 978-986 **(nieadekwatna grupa kontrolna)**.
76. Bolli, G., F. Dotta, E. Rochotte, and S. E. Cohen, 2008, Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study: *Diabetes, obesity.& metabolism*, v. 10, p. 82-90 **(nieadekwatna grupa kontrolna)**.
77. Bolli, G., F. Dotta, L. Colin, B. Minic, and M. Goodman, 2009, Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 11, no. 6, p. 589-595 **(nieadekwatna grupa kontrolna)**.
78. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Ann B, Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Use Associated With Increased Risk of ACE Inhibitor-Associated Angioedema, Hypertension 2009;54;516-523 **(nieadekwatna interwencja)**.
79. Croxtall, J. D., and S. J. Keam, 2008, Vildagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus: *Drugs*, v. 68, no. 16, p. 2387-2409 **(opracowanie wtórne)**.

80. Foley JE, Sreenan S, Efficacy and Safety Comparison Between the DPP-4 Inhibitor Vildagliptin and the Sulfonylurea Gliclazide After Two Years of Monotherapy in Drug-naïve Patients with Type 2 Diabetes, *Horm Metab Res.* 2009 Dec;41(12):905-9 **(nieadekwatna populacja)**.
81. Forst T, Dworak M, Berndt-Zipfel C, Löffler A, Klamp I, Mitry M, Pfützner A. Effect of vildagliptin compared to glimepiride on postprandial proinsulin processing in the β cell of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Feb 5. doi: 10.1111/dom.12063. [Epub ahead of print] **(nieadekwatna populacja)**
82. Garber, A. J., A. Schweizer, M. A. Baron, E. Rochotte, and S. Dejager, 2007, Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study: *Diabetes Obes.Metab.*, v. 9, no. 2, p. 166-174 **(nieadekwatna interwencja)**.
83. Garber, A. J., and M. D. Sharma, 2008, Update: vildagliptin for the treatment of Type 2 diabetes: *Expert Opin.Investig.Drugs*, v. 17, no. 1, p. 105-113 **(opracowanie wtórne)**.
84. Göke B, Hershon K, Kerr D, Calle Pascual A, Schweizer A, Foley J, Shao Q, Dejager S. fety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. *Horm Metab Res.* 2008 Dec; 40(12): 892-5 **(nieadekwatna interwencja)**.
85. Grouzmann E, Livio F, Buclin T. Angiotensin-converting enzyme and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: an increased risk of angioedema. *Hypertension.* 2009 Sep; 54(3): 468-70 **(opracowanie wtórne)**.
86. He, Y. L., Y. Wang, J. M. Bullock, C. F. Deacon, J. J. Holst, B. E. Dunning, M. Ligueros-Saylan, and J. E. Foley, 2007, Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT: *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 47, no. 5, p. 633-641 **(nieadekwatny cel badania)**.
87. He Y.L., Sadler BM, Sabo Ron, Balez S, Wang Y, Campestrini J, Laurent A, Ligueros-Sayla M, Howard D The Absolute Oral Bioavailability and Population-Based Pharmacokinetic Modelling of a Novel Dipeptidylpeptidase-IV Inhibitor, Vildagliptin, in Healthy Volunteers, *Clin Pharmacokinet* 2007; 46 (9): 787-802 **(nieadekwatny cel badania)**.
88. He, Y. L., B. Flannery, J. Campestrini, S. Leon, M. A. Zinny, S. M. Ligueros, and V. Jarugula, 2008, Effect of food on the pharmacokinetics of a vildagliptin/metformin (50/1000 mg) fixed-dose combination tablet in healthy volunteers: *Current medical.research and opinion*, v. 24, p. 1703-1709 **(nieadekwatny cel badania)**.
89. He, Y. L., S. Paladini, H. Sabia, J. Campestrini, Y. Zhang, S. Leon, M. Ligueros-Saylan, and V. Jarugula, 2008, Bioequivalence of vildagliptin/metformin fixed-dose combination tablets and a free combination of vildagliptin and metformin in healthy subjects: *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 46, no. 5, p. 259-267 **(nieadekwatny cel badania)**.
90. Kothny, W., A. Schweizer, S. Dickinson, and M. Ligueros-Saylan, 2009, Hepatic safety profile of vildagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes: *Diabetologia*, v. 52, no. S1, p. S301 **(nieadekwatny cel badania)**.
91. Ligueros-Saylan, M., A. Schweizer, S. Dickinson, and W. Kothny, 2009, Vildagliptin therapy is not associated with an increased risk of pancreatitis: *Diabetologia*, v. 52, no. S1, p. S303 **(nieadekwatny cel badania)**.

92. Richter, B., E. Bandeira-Echtler, K. Bergerhoff, and C. Lerch, 2008, Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: Vascular health and risk management, v. 4, no. 4, p. 753-768 **(przegląd systematyczny)**.
93. Richter, B., E. Bandeira-Echtler, K. Bergerhoff, and C. Lerch, 2008, Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus: Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews, v. Issue 2 **(przegląd systematyczny)**.
94. Rosenstock, J., M. A. Baron, R. P. Camisasca, F. Cressier, A. Couturier, and S. Dejager, 2007, Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes: Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 9, no. 2, p. 175-185 **(nieadekwatna interwencja)**.
95. Rosenstock, J., and M. Fitchet, 2008, Vildagliptin: Clinical trials programme in monotherapy and combination therapy for type 2 diabetes: International Journal of Clinical Practice, v. 62, no. SUPPL. 159, p. 15-23 **(opracowanie wtórne)**.
96. Rosenstock J, Niggli M, Maldonado-Lutomirsky M. Long-term 2-year safety and efficacy of vildagliptin compared with rosiglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2009 Jun; 11(6): 571-8 **(nieadekwatna populacja)**.
97. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S, Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA over 1 year in drug native patients wiyh type 2 diabetes. Diabetic Medicine 2007; 24(9): 955-61 **(nieadekwatna interwencja)**.
98. Schweizer, A., S. Dejager, Q. Shao, M. Ligueros-Saylan, and W. Kothny, 2009, Assessing the cardiovascular safety of vildagliptin: A meta-analysis of adjudicated cardiovascular and cerebrovascular events from a large phase 3 population: Diabetologia, v. 52, no. S1, p. S300 **(nieadekwatny cel badania)**.
99. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, Nilsson PM, Lalanne G, Wang Y, Dunning BE, Foley JE, Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia, Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008, 1-11 **(nieadekwatna populacja)**.
100. Wani, J. H., J. John-Kalarickal, and V. A. Fonseca, 2008, Dipeptidyl Peptidase-4 as a New Target of Action for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review: Cardiology Clinics, v. 26, no. 4, p. 639-648 **(opracowanie wtórne)**.
101. Weiss, I. A., G. Valiquette, and M. D. Schwarcz, 2009, Impact of glycemic treatment choices on cardiovascular complications in type 2 diabetes: Cardiology in Review, v. 17, no. 4, p. 165-175 **(opracowanie wtórne)**.

Analiza pośrednia

102. 1985, U.K. prospective diabetes study. II. Reduction in HbA(1c) with basal insulin supplement, sulfonyleurea, or biguanide therapy in maturity-onset diabetes. A multicenter study: Diabetes, v. 34, no. 8, p. 793-798 **(nieadekwatna grupa referencyjna)**.
103. Blicklé, J. F., N. Hancu, M. Piletic, V. Profozic, M. Shestakova, M. P. Dain, S. Jacqueminet, and A. Grimaldi, 2009, Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7-8% A1c levels. The TULIP study: Diabetes, obesity.& metabolism, v. 11, p. 379-386 **(nieadekwatna grupa referencyjna)**.

104. Brophy, S. et al., 2008, Randomized, controlled, parallel-group prospective study to investigate the clinical effectiveness of early insulin treatment in patients with latent autoimmune diabetes in adults: *BMC Endocrine Disorders*, v. 8 (**nieadekwatny cel badania**).
105. Dorkhan, M., M. Dencker, M. Stagmo, and L. Groop, 2009, Effect of pioglitazone versus insulin glargine on cardiac size, function, and measures of fluid retention in patients with type 2 diabetes: *Cardiovascular Diabetology*, v. 8 (**nieadekwatna interwencja**).
106. Douek, I. F., S. E. Allen, P. Ewings, E. A. M. Gale, and P. J. Bingley, 2005, Continuing metformin when starting insulin in patients with Type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled trial: *Diabetic Medicine*, v. 22, no. 5, p. 634-640 (**nieadekwatna populacja**).
107. Gregorio, F., F. Ambrosi, F. Angelici, S. Cristallini, F. L. Dini, G. Vespasiani, F. Santeusano, and P. Filipponi, 1989, [Body mass index, blood lactate and therapeutic effectiveness of metformin in type II diabetes mellitus]: *Medicina*, v. 9, p. 200-204 (**nieadekwatny cel badania**).
108. Groop, L., E. Widen, A. Franssila-Kallunki, A. Ekstrand, C. Saloranta, C. Schalin, and J. Eriksson, 1989, Different effects of insulin and oral antidiabetic agents on glucose and energy metabolism in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: *Diabetologia*, v. 32, no. 8, p. 599-605 (**nieadekwatna grupa referencyjna**).
109. Hermann, L. S., J. Kalen, P. Katzman, I. Lager, A. Nilsson, O. Norrhamn, G. Sartor, and L. Ugander, 2001, Long-term glycaemic improvement after addition of metformin to insulin in insulin-treated obese type 2 diabetes patients: *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 3, no. 6, p. 428-434 (**nieadekwatna populacja**).
110. Houlden, R., S. Ross, S. Harris, J. F. Yale, L. Sauriol, and H. C. Gerstein, 2007, Treatment satisfaction and quality of life using an early insulinization strategy with insulin glargine compared to an adjusted oral therapy in the management of Type 2 diabetes: The Canadian INSIGHT Study: *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 78, no. 2, p. 254-258 (**nieadekwatna grupa referencyjna**).
111. Jager, J. et al., 2005, Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial: *Journal of internal medicine*, v. 257, p. 100-109 (**nieadekwatna populacja**).
112. Kabadi, M. U., and U. M. Kabadi, 2003, Efficacy of Sulfonylureas with Insulin in Type 2 Diabetes Mellitus: *Annals of Pharmacotherapy*, v. 37, no. 11, p. 1572-1576 (**nieadekwatna grupa referencyjna**).
113. Kabadi, U. M., and M. Kabadi, 2006, Comparative efficacy of glimepiride and/or metformin with insulin in type 2 diabetes: *Diabetes research and clinical practice*, v. 72, p. 265-270 (**nieadekwatna grupa referencyjna**).
114. Klein, W., 1991, Sulfonylurea-metformin-combination versus sulfonylurea-insulin-combination in secondary failures of sulfonylurea monotherapy. Results of a prospective randomized study in 50 patients: *Diabete Metab.*, v. 17, no. 1 Pt 2, p. 235-240 (**nieadekwatna grupa referencyjna**).
115. Kokic, S., D. Bukovic, M. Radman, V. Capkun, N. Gabric, V. Lesko, D. Karelovic, and T. Stanceric, 2003, Lispro insulin and metformin versus other combination in the diabetes mellitus type 2 management after secondary oral antidiabetic drug failure: *Coll Antropol.*, v. 27, no. 1, p. 181-187 (**nieadekwatna interwencja**).

116. Kvapil, M., A. Swatko, C. Hilberg, and M. Shestakova, 2006, Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes: *Diabetes Obes Metab.*, v. 8, no. 1, p. 39-48 **(nieadekwatna interwencja)**.
117. Md Isa, S. H., I. Najihah, W. M. W. Nazaimoon, N. A. Kamarudin, N. A. Umar, N. H. Mat, and B. A. K. Khalid, 2006, Improvement in C-reactive protein and advanced glycosylation end-products in poorly controlled diabetics is independent of glucose control: *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 72, no. 1, p. 48-52 **(nieadekwatna grupa referencyjna)**.
118. Meneghini, L. F., L. Traylor, and S. L. Schwartz, 2010, Improved glycemic control with insulin glargine versus pioglitazone as add-on therapy to sulfonylurea or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: *Endocr Pract.*, v. 16, no. 4, p. 588-599 **(nieadekwatny interwencja)**.
119. Niazi, R., and Z. Muzaffar, 1998, Comparison of bedtime NPH insulin or metformin combined with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure in obese type II (NIDDM) patients: *J Pak Med Assoc.*, v. 48, no. 11, p. 336-338 **(nieadekwatna grupa referencyjna)**.
120. Onuchin, S. G., O. S. Elsukova, O. V. Solov'ev, and E. L. Onuchina, 2010, [Capabilities of hypoglycemic therapy in women with decompensated type 2 diabetes mellitus]: *Terapevticheski. arkhiv.*, v. 82, p. 34-41 **(nieadekwatna populacja)**.
121. Papa, G. et al., 2008, Therapeutic options for elderly diabetic subjects: Open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs: *Acta Diabetologica*, v. 45, no. 1, p. 53-59 **(nieadekwatna grupa referencyjna)**.
122. Ponsen, H. H., J. W. F. Elte, P. Lehert, J. P. Schouten, and D. Bets, 2000, Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus: *Clinical Therapeutics*, v. 22, no. 6, p. 709-718 **(nieadekwatna grupa referencyjna)**.
123. Pradhan, A. D., B. M. Everett, N. R. Cook, N. Rifai, and P. M. Ridker, 2009, Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes: The LANCET randomized trial: *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 302, no. 11, p. 1186-1194 **(nieadekwatna populacja)**.
124. Relimpio, F., A. Pumar, F. Losada, M. A. Mangas, D. Acosta, and R. Astorga, 1998, Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled Type 2 diabetes mellitus: an open-label randomized trial: *Diabet Med.*, v. 15, no. 12, p. 997-1002 **(nieadekwatna grupa referencyjna)**.
125. Rosenstock, J., A. J. Lewin, P. Norwood, V. Somayaji, T. T. Nguyen, J. G. Teeter, S. L. Johnson, H. Dai, and S. G. Terra, 2011, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PF-734200 added to metformin in Type 2 diabetes: *Diabetic Medicine*, v. 28, no. 4, p. 464-469 **(nieadekwatna interwencja)**.
126. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G: Triple therapy in type 2 diabetes: Insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 2006, 29: 554-559 **(nieadekwatna grupa referencyjna)**.
127. Sotaniemi, E. A., E. Vierimaa, R. Huupponen, I. Karvonen, M. J. Vuoti, and K. Rytomaa, 1990, Insulin and sulphonylurea in the therapy of type 2 diabetes: *Diabetes Res Clin Pract.*, v. 8, no. 3, p. 243-251 **(nieadekwatna interwencja)**.

128. Tong, P. C., C. C. Chow, L. N. Jorgensen, and C. S. Cockram, 2002, The contribution of metformin to glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus receiving combination therapy with insulin: *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 57, no. 2, p. 93-98 (**nieadekwatna grupa referencyjna**).
129. Ushakova, O. et al., 2007, Comparison of biphasic insulin aspart 30 given three times daily or twice daily in combination with metformin versus oral antidiabetic drugs alone in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A 16-week, randomized, open-label, parallel-group trial conducted in russia: *Clinical Therapeutics*, v. 29, no. 11, p. 2374-2384 (**nieadekwatna interwencja**).
130. Weiss, S. R., S. L. Cheng, I. A. Kourides, R. A. Gelfand, and W. H. Landschulz, 2003, Inhaled Insulin Provides Improved Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Oral Agents: A Randomized Controlled Trial: *Archives of Internal Medicine*, v. 163, no. 19, p. 2277-2282 (**nieadekwatna interwencja**).
3. Yokoyama, H., H. Sone, D. Yamada, J. Honjo, and M. Haneda, 2011, Contribution of glimepiride to basal-prandial insulin therapy in patients with type 2 diabetes: *Diabetes Res Clin Pract.*, v. 91, no. 2, p. 148-153 (**nieadekwatna grupa referencyjna**).

17. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badań nieopublikowanych (data ostatniego wyszukiwania: 12.02.2013 r.)	36
Tabela 2. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Ferrannini 2009, Matthews 2010)	44
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010)	48
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów badania CLAF237A2308 (Ferrannini 2009; Matthews 2010)	48
Tabela 5. Charakterystyka interwencji CLAF237A2308 (Ferrannini 2009; Matthews 2010)	51
Tabela 6. Zestawienie leków dozwolonych podczas trwania badania CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010)	52
Tabela 7. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Ferrannini 2009)	53
Tabela 8. Średnia zmiana poziomu HbA _{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)	53
Tabela 9. Średnia zmiana poziomu HbA _{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia- analiza w podgrupach z uwzględnieniem wyjściowego poziomu HbA _{1c} ; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)	54
Tabela 10. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA _{1c} < 7% po 52 tyg. leczenia wraz z obliczonym OR; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)	55
Tabela 11. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA _{1c} < 7% bez odnotowanej hipoglikemii wraz z obliczonym OR; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)	55
Tabela 12. Obliczone parametry EBM dla punktu końcowego: redukcja HbA _{1c} < 7% bez odnotowanej hipoglikemii; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)	56
Tabela 13. Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)	56
Tabela 14. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)	57
Tabela 15. Badania laboratoryjne i parametry życiowe WIL/MET vs GLI /MET (Ferrannini 2009)	58
Tabela 16. Liczby i odsetki pacjentów oraz obliczony OR wystąpienia przynajmniej 1 epizodu hipoglikemii; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)	58
Tabela 17. Obliczone parametry EBM dla punktu końcowego: wystąpienie hipoglikemii; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)	59
Tabela 18. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI /MET (Ferrannini 2009)	60
Tabela 19. Liczby i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem; WIL/MET vs GLI /MET (Ferrannini 2009)	60
Tabela 20. Obliczona wartość parametru NNT (Ferrannini 2009)	61
Tabela 21. Liczby i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z powodu działań niepożądanych; WIL/MET vs GLI/MET (Ferrannini 2009)	61
Tabela 22. Obliczona wartość parametru NNT (Ferrannini 2009)	62

Tabela 23. Liczby i odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Ferrannini 2009</i>)	62
Tabela 24. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Ferrannini 2009</i>)	62
Tabela 25. Obliczona wartość parametru NNT (<i>Ferrannini 2009</i>)	63
Tabela 26. Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym OR wystąpienia działań niepożądanych ogółem; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Ferrannini 2009</i>).....	63
Tabela 27. Obliczona wartość parametru NNT (<i>Ferrannini 2009</i>)	64
Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym OR wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Ferrannini 2009</i>).....	64
Tabela 29. Obliczona wartość parametru NNT (<i>Ferrannini 2009</i>)	64
Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym OR wystąpienia działań niepożądanych CCV ogółem; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Ferrannini 2009</i>).....	65
Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym OR wystąpienia działań niepożądanych CCV; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Ferrannini 2009</i>).....	65
Tabela 32. Liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania badania wystąpiły pozostałe działania niepożądane; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Ferrannini 2009</i>)	66
Tabela 33. Obliczona wartość parametru NNT/NNH (<i>Ferrannini 2009</i>)	68
Tabela 34. Zestawienie punktów końcowych analizowanych we włączonym badaniu (<i>Matthews 2010</i>).....	69
Tabela 35. Średnia zmiana poziomu HbA _{1c} względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	71
Tabela 36. Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia redukcji poziomu HbA _{1c} < 7% (podczas gdy wyjściowe HbA _{1c} było ≥ 7%) oraz ≤ 6,5% (podczas gdy wyjściowe HbA _{1c} było > 6,5%) po 104 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>).....	73
Tabela 37. Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowych po 104 tygodniach; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	74
Tabela 38. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>).....	75
Tabela 39. Profil lipidowy, okres obserwacji 104 tygodnie; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	75
Tabela 40. Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia przynajmniej 1 epizodu hipoglikemii; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>).....	76
Tabela 41. Obliczone parametry EBM dla punktu końcowego: wystąpienie hipoglikemii; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	76
Tabela 42. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia epizodów hipoglikemii; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>).....	77
Tabela 43. Zestawienie parametrów EBM - epizody glikemii; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	78
Tabela 44. Wskaźnik określający stosunek stężenia proinsuliny do insuliny na czczo po 104 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	79
Tabela 45. Ocena parametrów dotyczących insulinooporności (stężenie insuliny na czczo, wskaźnik HOMA-IR) po 104 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>).....	80

Tabela 46. Ocena parametrów dotyczących insulino oporności (stężenie insuliny na czczo, wskaźnik HOMA-IR) po 104 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>).....	80
Tabela 47. Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia zgonu; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	83
Tabela 48. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI /MET; (<i>Matthews 2010</i>).....	83
Tabela 49. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	84
Tabela 50. Obliczona wartość parametru NNT (<i>Matthews 2010</i>)	84
Tabela 51. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu braku skuteczności leczenia wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	85
Tabela 52. Liczby, odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>).....	85
Tabela 53. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	86
Tabela 54. Obliczona wartość parametru NNT (<i>Matthews 2010</i>)	86
Tabela 55. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>) ...	87
Tabela 56. Obliczona wartość parametru NNT (<i>Matthews 2010</i>)	87
Tabela 57. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły w okresie 104 tyg. leczenia działania niepożądane CCV ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	87
Tabela 58. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne działania niepożądane CCV wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	88
Tabela 59. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły istotne klinicznie działania niepożądane IM ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>) ...	89
Tabela 60. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne działania niepożądane IM pogrupowane według kategorii występowania wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	89
Tabela 61. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe istotne klinicznie działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>) 90	90
Tabela 62. Obliczona wartość parametru NNT (<i>Matthews 2010</i>)	90
Tabela 63. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane pogrupowane według stopnia ciężkości wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	91
Tabela 64. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne działania niepożądane z wyszczególnieniem kategorii występowania wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>).....	91
Tabela 65. Obliczona wartość parametru NNT (<i>Matthews 2010</i>)	93
Tabela 66. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Matthews 2010</i>)	93
Tabela 67. Obliczona wartość parametru NNT (<i>Matthews 2010</i>)	96
Tabela 68. Badania laboratoryjne i parametry życiowe WIL/MET vs GLI /MET (<i>Matthews 2010</i>)	97

Tabela 69. Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>Filozof 2010</i>)	98
Tabela 70. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>Filozof 2010</i>	100
Tabela 71. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>Filozof 2010</i>)	101
Tabela 72. Charakterystyka interwencji (<i>Filozof 2010</i>)	103
Tabela 73. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>Filozof 2010</i>).....	104
Tabela 74. Średnia zmiana poziomu HbA _{1c} względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>)	105
Tabela 75. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA _{1c} < 7% po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>).....	105
Tabela 76. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA _{1c} ≤ 6,5% po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>).....	106
Tabela 77. Obliczone parametry EBM dla punktu końcowego: redukcja poziomu HbA _{1c} ≤ 6,5% po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>).....	106
Tabela 78. Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Filozof 2010</i>)	107
Tabela 79. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Filozof 2010</i>).....	107
Tabela 80. Całkowita liczba epizodów hipoglikemii (liczba zdarzeń); WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>).....	108
Tabela 81. Średnie zmiany aktywności komórek beta w postaci oceny: stężenia proinsuliny na czczo oraz wskaźnika określającego stosunek proinsuliny do insuliny na czczo po 52- tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>).....	108
Tabela 82. Ocena parametrów dotyczących insulinooporności (stężenie insuliny na czczo, wskaźnik HOMA-IR) po 52 tyg. leczenia; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>).....	109
Tabela 83. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>).....	110
Tabela 84. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>)	111
Tabela 85. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>)	111
Tabela 86. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu braku skuteczności leczenia; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>).....	112
Tabela 87. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>)	112
Tabela 88. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>)	113
Tabela 89. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>).....	113
Tabela 90. Obliczona wartość parametru NNT (<i>Filozof 2010</i>)	113
Tabela 91. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez CCAC; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>)	114
Tabela 92. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne pokarmowe działania niepożądane; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>)	114

Tabela 93. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe działania niepożądane; WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>)	115
Tabela 94. Obliczona wartość parametru NNT(<i>Filozof 2010</i>)	116
Tabela 95. Badania laboratoryjne i parametry życiowe WIL/MET vs GLK/MET (<i>Filozof 2010</i>).....	117
Tabela 96. Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>NCT 01233622</i>).....	118
Tabela 97. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>NCT 01233622</i>	120
Tabela 98. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>NCT 01233622</i>)	121
Tabela 99. Charakterystyka interwencji (<i>NCT 01233622</i>)	122
Tabela 100. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>NCT 01233622</i>)	123
Tabela 101. Średnia zmiana poziomu HbA _{1c} względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	124
Tabela 102. Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA _{1c} wynoszącej wyjściowo $\geq 7\%$; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	125
Tabela 103. Zestawienie parametrów EBM – redukcja poziomu HbA _{1c} $< 7\%$, wynoszącego wyjściowo $\geq 7\%$; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	125
Tabela 104. Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA _{1c} wynoszącego wyjściowo $\geq 7\%$ i $\leq 8\%$; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	126
Tabela 105. Zestawienie parametrów EBM – redukcja poziomu HbA _{1c} $< 7\%$ wynoszącego wyjściowo $\geq 7\%$ i $\leq 8\%$; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	126
Tabela 106. Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA _{1c} \leq $6,5\%$, wynoszącego wyjściowo $> 6,5\%$; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	127
Tabela 107. Zestawienie parametrów EBM – redukcja poziomu HbA _{1c} $\leq 6,5\%$ wynoszącego wyjściowo $> 6,5\%$ WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>).....	127
Tabela 108. Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	128
Tabela 109. Liczby, odsetki pacjentów oraz obliczony iloraz szans wystąpienia hipoglikemii; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	128
Tabela 110. Liczby, odsetki pacjentów oraz obliczony iloraz szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	129
Tabela 111. Masa ciała, WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	129
Tabela 112. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>).....	130
Tabela 113. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	130
Tabela 114. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	131
Tabela 115. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych zgodnie z SOC; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	131
Tabela 116. Parametr NNH – działania niepożądane związane z układem nerwowym oraz zaburzeń skórnych związanych z tkanką podskórną; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	133

Tabela 117. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych u $\geq 2\%$ pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	134
Tabela 118. Parametr NNH – nadmierne pocenie; WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>NCT 01233622</i>)	134
Tabela 119. Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>Russell-Jones 2009</i>)	137
Tabela 120. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>Russell-Jones 2009</i>	138
Tabela 121. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>Russell-Jones 2009</i>)	139
Tabela 122. Charakterystyka interwencji (<i>Russell-Jones 2009</i>)	140
Tabela 123. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>Russell-Jones 2009</i>).....	141
Tabela 124. Średnia zmiana poziomu HbA _{1c} względem wartości wyjściowej po 26 tyg. leczenia; GLARG/MET/GLI vs PL/ MET/GLI (<i>Russell-Jones 2009</i>).....	142
Tabela 125. Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA _{1c} < 7% po 26 tyg. leczenia; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>Russell-Jones 2009</i>)	142
Tabela 126. Liczby, odsetki pacjentów oraz iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA _{1c} $\leq 6,5\%$ po 26 tyg. leczenia; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>Russell-Jones 2009</i>)	143
Tabela 127. Liczby, odsetki pacjentów oraz obliczony iloraz szans wystąpienia hipoglikemii; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>Russell-Jones 2009</i>).....	143
Tabela 128. Średnia zmiana masy ciała; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>Russell-Jones 2009</i>)...	144
Tabela 129 Częstość wystąpienia zgonów; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>Russell-Jones 2009</i>)	145
Tabela 130. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>Russell-Jones 2009</i>).....	145
Tabela 131. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>Russell-Jones 2009</i>).....	146
Tabela 132. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>Russell-Jones 2009</i>).....	146
Tabela 133. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych zgodnie z SOC; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>Russell-Jones 2009</i>).....	147
Tabela 134. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych; GLARG/MET/GLI vs PL/MET/GLI (<i>Russell-Jones 2009</i>).....	148
Tabela 135. Charakterystyka wyjściowa pacjentów do włączonych badań (<i>NCT 01233622, Russell-Jones 2009</i>)	151
Tabela 136. Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine dla ciągłych parametrów oceny skuteczności tj. średniej zmiany poziomu HbA _{1c} względem wartości wyjściowej po 24-26 tyg. leczenia (<i>NCT 01233622, Russell-Jones 2009</i>)	152
Tabela 137. Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine dla dychotomicznych parametrów oceny skuteczności (<i>NCT 01233622, Russell-Jones 2009</i>).....	152
Tabela 138. Wyniki opisowe dla pośredniej analizy porównującej zmianę masy ciała wildagliptyny i insuliny glargine po 24-26 tyg. leczenia (<i>NCT 01233622, Russell-Jones 2009</i>)	154
Tabela 139. Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine dla parametrów oceny bezpieczeństwa (<i>NCT 01233622, Russell-Jones 2009</i>)	154
Tabela 140. Charakterystyka badania <i>PROVIL (Blüher 2012)</i> [2].....	161

Tabela 141. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania <i>PROVIL (Blüher 2012)</i> [2]	161
Tabela 142. Wyniki analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, 6 miesięcy leczenia, <i>PROVIL (Blüher 2012)</i> [2]	163
Tabela 143. Liczby i odsetki pacjentów uzyskujących poprawę parametru HbA _{1c} (pacjenci z wejściowym HbA _{1c} ≥ 6,5%), <i>PROVIL (Blüher 2012)</i> [2]	163
Tabela 144. Liczba działań niepożądanych, 6 miesięcy leczenia, <i>PROVIL (Blüher 2012)</i> [2]	164
Tabela 145. Charakterystyka badania <i>Benford 2012</i> [1]	165
Tabela 146. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania oraz dane dotyczące preferencji terapeutycznych lekarzy pierwszego kontaktu, <i>Benford 2012</i> [1]	165
Tabela 147. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą vs MET/PL w oparciu o ChPL	171
Tabela 148. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem w oparciu o ChPL	172
Tabela 149. Częstość występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu leku <i>Eucreas</i> [®] do obrotu w oparciu o ChPL [3]	173
Tabela 150. Interakcje substancji czynnych wchodzących w skład preparatu <i>Eucreas</i> [®] z innymi produktami leczniczymi [3]	174
Tabela 151. Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących preparat <i>Eucreas</i> [®] [3]	175
Tabela 152. Potwierdzone medycznie działania niepożądane pogrupowane zgodnie z klasyfikacją <i>System Organ Class</i> wg MedDRA (1 grudnia 2010 r. – 30 listopada 2011 r.) dla preparatu <i>Eucreas</i> [®] [10]	181
Tabela 153. Zestawienie wyników przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo wildagliptyny na tle grupy inhibitorów DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2 (<i>Gooßen 2012</i> [11], <i>Ligueros-Saylan 2010</i> [12], <i>Monami 2011</i> [13], <i>Monami 2012</i> [14], <i>Monami 2013</i> [15], <i>Patil 2012</i> [16], <i>Richard 2011</i> [17])	186
Tabela 154. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do metaanalizy (<i>Ligueros-Saylan 2008</i>) [19]	195
Tabela 155. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zapaleniem trzustki (<i>Ligueros-Saylan 2008</i>)	196
Tabela 156. Liczba i odsetki pacjentów oraz obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych związanych z zapaleniem trzustki ogółem (<i>Ligueros-Saylan 2008</i>)	197
Tabela 157. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z infekcjami i zakażeniami (<i>Foley 2008</i>)	198
Tabela 158. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do metaanalizy (<i>Kothny 2008</i>) [21]	200
Tabela 159. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do metaanalizy (<i>Schweitzer 2010</i>) [18]	202
Tabela 160. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił złożony punkt końcowy (<i>composite endpoint</i>) (<i>Schweitzer 2010</i>) [18]	203
Tabela 161. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane CCV; (<i>Schweitzer 2010</i>) [18]	203
Tabela 162. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>CLAF237A2308: Ferrannini 2009</i> (52 tyg.- <i>interim analyses</i>) oraz <i>Matthews 2010, Ahren 2010</i> (104 tyg.- <i>final analyses</i>), w	

którym porównano skuteczność kliniczną WIL/MET z GLI/MET leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2	233
Tabela 163. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>CLAF237A2308; Ferrannini 2009</i> (52 tyg.- <i>interim analyses</i>) oraz <i>Matthews 2010, Ahren 2010</i> (104 tyg.- <i>final analyses</i>), w którym porównano bezpieczeństwo WIL/MET z GLI/MET leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2	236
Tabela 164. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>Filozof 2010</i> (52 tyg.), w którym porównano skuteczność kliniczną WIL/MET z GLK/MET leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2	239
Tabela 165. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>Filozof 2010</i> (52 tyg.), w którym porównano bezpieczeństwo WIL/MET z GLK/MET leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2	241
Tabela 166. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>NCT 01233622</i> (24 tyg.), w którym porównano skuteczność kliniczną terapii skojarzonych WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.....	242
Tabela 167. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>NCT 01233622</i> (24 tyg.), w którym porównano bezpieczeństwo terapii skojarzonych WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2	244
Tabela 168. Charakterystyka badań włączonych do opracowania <i>He, Paladini 2008 [5]</i>	255
Tabela 169. Zestawienie badań włączonych do przeglądów systematycznych.....	266
Tabela 170. Tabelaryczne zestawienie wyników z najbardziej aktualnych (2011-2013) przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną wildagliptyny lub inhibitorów DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2	269
Tabela 171. Charakterystyka badania <i>Bosi 2009</i>	280
Tabela 172. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>Bosi 2009</i>)	281
Tabela 173. Średnia zmiana poziomu HbA1C względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia; WIL vs MET vs WIL+MET (50+500) vs WIL+MET (50+1000); (<i>Bosi 2009</i>)	282
Tabela 174. Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia; WIL vs MET vs WIL+MET (50+500) vs WIL+MET (50+1000); (<i>Bosi 2009</i>)	283
Tabela 175. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia; WIL vs MET vs WIL+MET (50+500) vs WIL+MET (50+1000); (<i>Bosi 2009</i>)	283
Tabela 176. Liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania badania wystąpiły działania niepożądane; WIL vs MET vs WIL+MET (50+500) vs WIL+MET (50+1000); (<i>Bosi 2009</i>)	284
Tabela 177. Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>Forst 2013</i>).....	287
Tabela 178. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>Forst 2013</i>	288
Tabela 179. Charakterystyka interwencji (<i>Forst 2013</i>).....	289
Tabela 180. Skuteczność kliniczna; WIL/MET vs GLI/MET (<i>Forst 2013</i>).....	289
Tabela 181 Strategia wyszukiwania w bazie <i>CRD</i>	291
Tabela 182 Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	292
Tabela 183 Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	294
Tabela 184 Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	295
Tabela 185 Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> (do analizy pośredniej)	297
Tabela 186 Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> (do analizy pośredniej).....	298
Tabela 187 Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (do analizy pośredniej)	300
Tabela 188. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	303

Tabela 189. Ocena wiarygodności badania CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010).....	303
Tabela 190. Ocena wiarygodności badania Filozof 2010	304
Tabela 191. Ocena wiarygodności badania NCT 01233622	304
Tabela 192. Ocena wiarygodności badania Russell-Jones 2009	305

18. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)	302
--	------------