

Linagliptyna (Trajenta®) w cukrzycy typu 2

Analiza skuteczności klinicznej




Warszawa

2014

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

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

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Wołoska 5
02-675 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Skróty i akronimy.....	9
Streszczenie	10
1 Wprowadzenie.....	14
1.1 Cel opracowania	14
1.2 Epidemiologia.....	15
1.3 Interwencja	15
1.4 Technologie opcjonalne – wybór i uzasadnienie komparatorów	16
1.5 Metodyka.....	18
2 Przegląd systematyczny dla linagliptyny niezależnie od schematu leczenia ..	19
2.1 Metodyka przeglądu systematycznego opracowań wtórnych	19
2.1.1 Strategia wyszukiwania.....	19
2.1.2 Selekcja informacji.....	19
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	20
2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	20
2.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	20
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych.....	21
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych.....	22
2.2.1 Charakterystyka opracowań wtórnych.....	24
2.2.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	27
2.2.3 Wyniki opracowań wtórnych.....	30
2.3 Metodyka przeglądu badań klinicznych.....	36
2.3.1 Strategia wyszukiwania.....	37
2.3.2 Selekcja informacji.....	37
2.3.3 Kryteria włączenia do opracowania.....	37
2.3.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	38
2.3.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych	38
2.3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	39
2.4 Wyniki przeglądu badań klinicznych dla linagliptyny.....	39
2.4.1 Charakterystyka badań klinicznych.....	44

2.4.2	Opis populacji.....	53
2.4.3	Opis punktów końcowych	58
2.4.4	Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	59
2.5	Konkluzje dla przeglądu badań klinicznych dla komparatorów	65
3	Przegląd systematyczny dla gliklazydu (terapia dwulekowa).....	66
3.1	Wskazanie i dawkowanie pochodnych sulfonylomocznika zgodnie z ChPL	66
3.2	Metodyka.....	67
3.2.1	Strategia wyszukiwania.....	67
3.2.2	Selekcja informacji.....	67
3.2.3	Kryteria włączenia do opracowania.....	67
3.2.4	Kryteria wykluczenia z opracowania	68
3.2.5	Ocena wiarygodności badań pierwotnych	68
3.2.6	Strategia ekstrakcji danych.....	68
3.3	Wyniki przeglądu badań klinicznych dla gliklazydu (terapia dwulekowa)	68
3.3.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych.....	68
3.3.2	Charakterystyka badań klinicznych.....	71
3.3.3	Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	72
4	Przegląd systematyczny dla inhibitorów DPP-4 poza linagliptyną (terapia dwu- i trójlekowa).....	73
4.1	Wskazanie i dawkowanie inhibitorów DPP-4 zgodnie z ChPL.....	73
4.2	Metodyka.....	79
4.2.1	Strategia wyszukiwania.....	79
4.2.2	Selekcja informacji.....	79
4.2.3	Kryteria włączenia do opracowania	79
4.2.4	Kryteria wykluczenia z opracowania	80
4.2.5	Ocena wiarygodności badań pierwotnych	80
4.2.6	Strategia ekstrakcji danych.....	80
4.3	Wyniki przeglądu badań klinicznych dla inhibitorów DPP-4.....	81
4.3.1	Charakterystyka badań klinicznych.....	83
4.3.2	Opis populacji.....	93
4.3.3	Opis punktów końcowych	100

4.3.4	Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	102
5	Przegląd systematyczny dla insuliny bazalnej (terapia dwu- i trójlekowa) ..	110
5.1	Charakterystyka insuliny bazalnej.....	110
5.2	Metodyka.....	110
5.2.1	Strategia wyszukiwania.....	110
5.2.2	Selekcja informacji.....	111
5.2.3	Kryteria włączenia do opracowania.....	111
5.2.4	Kryteria wykluczenia z opracowania.....	111
5.2.5	Ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	112
5.2.6	Strategia ekstrakcji danych.....	112
5.3	Wyniki przeglądu badań klinicznych dla insuliny bazalnej	112
5.3.1	Charakterystyka badań klinicznych.....	114
5.3.2	Opis populacji.....	117
5.3.3	Opis punktów końcowych	118
5.3.4	Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	119
6	Strategia analizy badań	121
7	Analiza wyników badań pierwotnych.....	123
7.1	Analiza ilościowa skuteczności.....	123
7.1.1	Terapia dwulekowa.....	123
7.1.2	Terapia trójlekowa	157
7.2	Analiza bezpieczeństwa.....	172
7.2.1	Linagliptyna vs placebo	172
7.2.2	Linagliptyna vs glimepiryd.....	217
7.2.3	Wildagliptyna vs placebo	225
7.2.4	Insulina vs placebo	229
7.2.5	Porównanie pośrednie.....	232
8	Dyskusja.....	235
8.1	Dostępne dane.....	235
8.2	Wyniki	237
9	Ograniczenia.....	244
10	Podsumowanie wyników i wnioski.....	246

11	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	247
11.1	Linagliptyna – identyfikacja wszystkich badań niezależnie od schematu leczenia	247
11.1.1	Opracowania wtórne	247
11.1.2	Badania kliniczne	249
11.2	Gliklazyd – identyfikacja wszystkich badań klinicznych w terapii dwulekowej	251
11.3	Inhibitory DPP-4 – identyfikacja wszystkich badań klinicznych niezależnie od schematu leczenia	253
11.4	Insulina bazalna – identyfikacja wszystkich badań klinicznych w terapii dwu- i trójlekowej	256
12	Aneks 2. Prace włączone do opracowania	259
12.1	Linagliptyna	259
12.1.1	Opracowania wtórne	259
12.1.2	Badania kliniczne	260
12.2	Gliklazyd (terapia dwulekowa)	262
12.3	Inhibitory DPP-4	263
12.4	Insulina bazalna	265
13	Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	266
13.1	Linagliptyna	266
13.1.1	Opracowania wtórne	266
13.1.2	Badania kliniczne	269
13.2	Gliklazyd (terapia dwulekowa)	271
13.3	Inhibitory DPP-4	272
13.4	Insulina bazalna	280
14	Aneks 4. Wyniki przeszukania rejestru badań klinicznych dla linagliptyny	282
15	Aneks 5. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych	284
16	Aneks 6. Skala Jadad	285
17	Aneks 7. Aktualizacja przeglądu dla badanej interwencji	286
17.1	Opracowania wtórne	286

17.1.1	Charakterystyka opracowań wtórnych.....	288
17.1.2	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	291
17.1.3	Wyniki opracowań wtórnych.....	294
17.2	Badania pierwotne.....	297
17.3	Strategia przeszukiwania baz danych	299
17.3.1	Opracowania wtórne	299
17.3.2	Badania kliniczne	301
17.4	Prace włączone do przeglądu	303
17.4.1	Opracowania wtórne	303
17.5	Prace wykluczone z przeglądu	303
17.5.1	Opracowania wtórne	303
17.5.2	Badania pierwotne	305
18	Aneks 8. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA	306
	Spis tabel.....	310
	Spis rycin	319
	Piśmiennictwo	324

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
DPP4	Inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i>)
FPG	stężenie glukozy na czczo (ang. <i>Fasting Plasma Glucose</i>)
FPG	poziomu glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
GLP-1	glukopodobny peptyd-1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i>)
HOMA IR	wskaźnik insulinooporności (ang. <i>Homeostasis Model Assessment insulin resistance</i>)
HOMA β	wskaźnik funkcji komórek β trzustki (ang. <i>HOMA of β-cell function</i>)
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate difference</i>)
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
NADPH	zredukowana postać fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (ang. <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>)
NPH	insulin NPH (ang. <i>neutral protamine Hagedorn insulin</i>)
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe
SGLT2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. <i>sodium-glucose transport proteins</i>)
TZD	tiazolidinediony (ang. <i>thiazolidinedione</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania linagliptyny w dwu- i trójlekowej terapii cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą lub z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Metody

Na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego jako komparatory w terapii dwulekowej przyjęto pochodne sulfonylomocznika, insulinę bazalną i inhibitory DPP4 (stosowane w skojarzeniu z metforminą), zaś w terapii trójlekowej – inhibitory DPP4 i insulinę bazalną (podawane w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika). W obu schematach leczenia jako komparator uwzględniono także placebo (czyli odpowiednio – samą metforminę lub metforminę i pochodną sulfonylomocznika). Spośród refundowanych obecnie w Polsce pochodnych sulfonylomocznika jako aktywne komparatory w terapii dwulekowej wybrano dwa leki mające zdecydowanie największy udział w rynku: glimepiryd i gliklazyd. Spośród inhibitorów DPP-4 jako komparatory wybrano sitagliptynę, wildagliptynę i saksagliptynę.

Wyniki

Przegląd miał charakter kilkietapowy. W pierwszym etapie poszukiwano wiarygodnych badań oceniających linagliptynę w dwu- i trzylekowej terapii doustnej zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, a więc w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Dodatkowo, aby wzmocnić wnioskowanie w zakresie bezpieczeństwa, poszukiwano również badań, w których linagliptynę podawano zgodnie ze wskazaniami ChPL, także tymi nieuwzględnionymi we wniosku i w schemacie PICO. Założono, że w przypadku odnalezienia wysokiej jakości bezpośrednich porównań linagliptyny z aktywnymi komparatorami wymienionymi w PICO, nie będzie konieczności przeprowadzania porównania pośredniego. Przyjęto także założenie, że ewentualne porównania pośrednie zostaną wykonane jedynie w zakresie analizy skuteczności. W toku przeszukiwań baz danych zidentyfikowano 15 badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym cztery badania dotyczyły porównania linagliptyny z aktywnym komparatorem glimepirydem lub sitagliptyną.

W celu porównania skuteczności klinicznej z gliklazydem, inhibitorami DPP4 i insuliną przeprowadzono następujące przeglądy systematyczne: gliklazyd w skojarzeniu z metforminą; saksagliptyna, sitagliptyna i wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trójlekowa); insulina bazalna w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trójlekowa). Do przeglądu włączono 17 badań dotyczących gliklazydu, inhibitorów DPP-4 i insuliny stosowanych w skojarzeniu z metforminą oraz 6 badań dotyczących inhibitorów DPP-4 i insuliny stosowanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Terapia dwulekowa

Linagliptyna vs placebo

W terapii dwulekowej skuteczność linagliptyny w porównaniu do placebo (podawanych w skojarzeniu z metforminą) porównywano w zakresie takich punktów końcowych jak: zmiana poziomu HbA1c, względem wartości wyjściowych, zmiana stężenia glukozy na czczo i po posiłku, ocena insulinooporności i czynności komórek trzustki, a także odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% i 6,5% oraz odsetek pacjentów z redukcją poziomu HbA1c o co najmniej 0,5% lub 1%. Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę linagliptyny nad placebo w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, m.in. redukcji poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych, WMD=-0,69, 95% CI=(-0,80; -0,58), $p < 0,00001$.

Linagliptyna vs inhibitory DPP-4

Porównanie pośrednie linagliptyny z innymi inhibitorami DPP4 nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji poziomu HbA1c pomiędzy terapiami. Wykazano istotną przewagę linagliptyny nad wildagliptyną w zakresie zmiany stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, WMD=-2,01, 95% CI=(-3,83; -0,19).

Porównanie pośrednie punktu końcowego zdefiniowanego jako odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5% wykazało, że różnica ryzyka była istotna statystycznie na korzyść saksagliptyny i wildagliptyny, RD odpowiednio -0,10, 95% CI=(-0,18; -0,02), -0,10, 95% CI=(-0,21; -0,01), przy czym iloraz szans dla tych samych porównań wskazywał na przewagę linagliptyny, jakkolwiek nie osiągnął istotności statystycznej. Ta rozbieżność kierunku wpływu w zależności od miary wyniku z heterogeniczności populacji uwzględnionych w badaniach dla porównywanych pośrednio leków (różne bezwzględne poziomy prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego; w badaniach, w których porównywano linagliptynę z placebo, odsetek pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA1c poniżej 7% i 6,5% był dużo niższy niż odsetki w grupie placebo. W badaniach dotyczących inhibitorów DPP-4), tak więc obniża wiarygodność porównań pośrednich w ogóle.

W przypadku oceny pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7%, różnica ryzyka była istotna statystycznie na niekorzyść linagliptyny w zakresie porównania z sitagliptyną, RD=-0,09, 95% CI=(-0,15; -0,03), przy czym iloraz szans dla tego porównania nie osiągnął istotności statystycznej. Porównanie z pozostałymi inhibitorami DPP-4 nie wykazało istotnych różnic pomiędzy terapiami.

Linagliptyna vs pochodne sulfonilomocznika

Bezpośrednie porównanie linagliptyny i glimepirydu w 104 tygodniowym horyzoncie obserwacji wykazało istotnie większą redukcję poziomu HbA1c wśród przyjmujących glimepiryd, WMD=0,2, 95% CI=(0,12; 0,28). Terapia glimepirydem związana była z istotnie statystycznie większą redukcją poziomu glukozy na czczo w porównaniu do tej obserwowanej w grupie linagliptyny, zarówno w 12- jak i 104-tygodniowym horyzoncie obserwacji. Odsetki pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c do poziomu poniżej 7% oceniany po 104 tygodniach terapii oraz u których wystąpiła redukcja HbA1c o co najmniej 0,5 punktów procentowych, były istotnie statystycznie niższe wśród pacjentów leczonych linagliptyną. Insulinooporność oceniano przy pomocy wskaźnika HOMA IR, pożądanym efektem terapii jest obniżenie tego wskaźnika. W 104 tygodniowej obserwacji pacjenci przyjmujący linagliptynę w skojarzeniu z metforminą zredukowali wskaźnik HOMA IR, natomiast wśród pacjentów przyjmujących glimepiryd w skojarzeniu z metforminą, wskaźnik ten uległ podwyższeniu, różnica osiągnęła istotność statystyczną, WMD=-0,85, 95% CI=(-1,38; -0,32).

Porównanie pośrednie linagliptyny i gliklazydu w terapii dwulekowej wykazało istotną statystycznie przewagę linagliptyny nad gliklazydem w zakresie zmiany poziomu HbA1c WMD=-0,69, 95% CI=(-0,91; -0,47), a także zmiany stężenia glukozy po posiłku i na czczo, WMD odpowiednio -3,60, 95% CI=(-5,54; -1,66) i -1,05, 95% CI=(-1,56; -0,54).

Linagliptyna vs insulina

Porównanie pośrednie skuteczności linagliptyny i insuliny bazalnej w terapii dwulekowej nie było możliwe z uwagi na sposób raportowania wyników w badaniach dla insuliny.

Terapia trójlekowa

Linagliptyna vs placebo

W terapii trójlekowej, skuteczność linagliptyny w porównaniu do placebo, podawanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, oceniano w jednym, dużym badaniu. Podczas terapii linagliptyną w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem nastąpiła istotnie większa redukcja poziomu HbA1c w porównaniu do grupy kontrolnej, WMD=-0,62, 95% CI=(-0,74; -0,5). Istotną statystycznie przewagę linagliptyny nad placebo, stosowanych z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, wykazano również w zakresie pozostałych punktów końcowych takich jak: zmiana stężenia glukozy na czczo i po posiłku, ocena insulinooporności i czynności komórek trzustki, a także odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% i 6,5% oraz odsetek pacjentów z redukcją poziomu HbA1c o co najmniej 0,5%.

Porównanie pośrednie linagliptyny z inhibitorami DPP-4

Porównanie pośrednie linagliptyny z innymi inhibitorami DPP-4 było możliwe w zakresie takich punktów końcowych jak: zmiana HbA1c, zmiana poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych oraz odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% i poniżej 6,5% (porównanie z wildagliptyną). Porównanie pośrednie linagliptyny i sitagliptyny wykazało istotną statystycznie różnicę na niekorzyść linagliptyny w zakresie redukcji poziomu HbA1c, WMD=0,26, 95% CI=(0,02; 0,50). W pozostałych porównywanych punktach końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami.

Porównanie pośrednie linagliptyny z insuliną

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie redukcji poziom HbA1c i odsetka pacjentów, u których poziom HbA1c był poniżej 7%. Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść linagliptyny w zakresie redukcji poziomu glukozy na czczo WMD=1,80, 95% CI=(1,04; 2,57).

Bezpieczeństwo terapii

Linagliptyna vs placebo

Aby wzmocnić wnioskowanie na temat bezpieczeństwa terapii linagliptyną, do przeglądu włączono również badania opisujące stosowanie linagliptyny w monoterapii a także badania, w których tylko część populacji stosowała linagliptynę zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, a pozostałym pacjentom linagliptynę podawano w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi, przy czym połączenia te nie były zgodne z ChPL dla linagliptyny.

Porównanie bezpieczeństwa terapii linagliptyną i placebo we wszystkich schematach leczenia sugeruje, że terapia jest bardzo bezpieczna. Terapia linagliptyną nie zwiększa ryzyka wystąpie-

nia hipoglikemii, ponadto terapia linagliptyną związana jest z istotnie rzadszym, w porównaniu do grupy kontrolnej występowaniem infekcji, oraz hiperglikemii. Jedyne zdarzenia niepożądane występujące istotnie statystycznie częściej podczas terapii linagliptyną to zdarzenia naczyniowe oraz związane ze skórą.

Linagliptyna vs glimepiryd

Terapia linagliptyną związana jest z istotnie statystycznie rzadszym, w porównaniu do glimepirydu, występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, OR=0,28, 95% CI=(0,22; 0,36), $p<0,0001$ i RD=-0,24, 95% CI=(-0,28; -0,19), $p<0,0001$, hipoglikemii w 104 tygodniowej obserwacji, OR=0,14, 95% CI=(0,11; 0,19), $p<0,0001$ i RD=-0,29, 95% CI=(-0,33; -0,25), $p<0,0001$, ciężkiej hipoglikemii OR=0,08, 95% CI=(0,01; 0,63), $p=0,016$ i RD=-0,01, 95% CI=(-0,02; -0,01), $p=0,002$, zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, OR=0,45, 95% CI=(0,23; 0,90), $p=0,025$, RD=-0,02, 95% CI=(-0,03; 0,00), $p=0,021$. U pacjentów przyjmujących linagliptynę następowała istotna statystycznie w porównaniu do glimepirydu redukcja masy ciała, zarówno w 12- jak i 104-tygodniowym okresie obserwacji, WMD odpowiednio -1,9, 95% CI=(-3,25; -0,55), $p=0,006$ i -2,68, 95% CI=(-3,12; -2,24). Liczba zdarzeń niepożądanych i liczba hipoglikemii na pacjentotydzień terapii były istotnie niższe wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do skojarzenia z metforminą.

Linagliptyna vs sitagliptyna

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, w tym także tych związanych z leczeniem, podczas 6 tygodni terapii linagliptyną lub sitagliptyną.

Wnioski

Przeprowadzona analiza sugeruje, że terapia linagliptyną zarówno w terapii dwu- jak i trójlekowej, w porównaniu do placebo przynosi zdecydowane korzyści terapeutyczne. Terapia linagliptyną pozwala na skuteczną kontrolę glikemii nie zwiększając jednocześnie ryzyka wystąpienia hipoglikemii, poprawia czynność komórek trzustki β , ponadto charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa i nie powoduje wzrostu masy ciała.

Linagliptyna wydaje się równorzędną do innych inhibitorów DPP-4 opcją terapeutyczną.

Bezpośrednie porównanie skuteczności linagliptyny i glimepirydu w skojarzeniu z metforminą sugeruje, że linagliptyna w porównaniu do glimepirydu charakteryzuje się nieco niższą skutecznością, natomiast z porównania pośredniego linagliptyny i gliklazydu wynika, że terapia linagliptyną w skojarzeniu z metforminą jest skuteczniejsza od gliklazydu podawanego w skojarzeniu z metforminą. Na korzyść linagliptyny w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika przemawia jej wysoki profil bezpieczeństwa.

W niniejszej analizie porównanie pośrednie skuteczności linagliptyny i insuliny było możliwe jedynie w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika). Porównanie to wykazało istotną statystycznie przewagę insuliny nad linagliptyną w zakresie redukcji poziomu glukozy na czczo. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

W kontekście przeprowadzonych porównań, linagliptyna wydaje się skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa linagliptyny (Trajenta®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 zgodnie ze schematem PICO (Tab. 1) zdefiniowanym w ramach analizy problemu decyzyjnego i wynikającym z zakresu wniosku refundacyjnego [12 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**].

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie skuteczności klinicznej.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy na cukrzycę typu 2
Rodzaj interwencji (I)	Linagliptyna (Trajenta®) stosowana w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> • metforminą (terapia dwulekowa) kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. • metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.
Komparator (C)	<p>Terapia dwulekowa (linagliptyna i komparatory w skojarzeniu z metforminą):</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory DPP-4 (saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna); • insulina bazalna; • pochodne sulfonylomocznika (glimepiryd, gliklazyd); • placebo. <p>Terapia trójlekowa (linagliptyna i komparatory w skojarzeniu z metforminą i dowolną pochodną sulfonylomocznika):</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory DPP-4 (saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna); • insulina bazalna; • placebo.
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c; • odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c <7,0%; • odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c o $\geq 0,5\%$; • zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG); • HOMA-IR, HOMA-β. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wagi ciała; • infekcje; • odsetek pacjentów z epizodem hipoglikemii; • odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenie niepożądane; • odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; • odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenie niepożądane ze strony przewodu pokarmowego; • odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenie niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym; • odsetek pacjentów zgłaszających ciężkie zdarzenie niepożądane; • odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie ze względu na ciężkie zdarzenie niepożądane; • inne zdarzenia niepożądane odnalezione w publikacjach z badań linagliptyny; • zgony.

1.2 Epidemiologia

Cukrzycę zalicza się do chorób społecznych. Przewiduje się, że w roku 2030 na świecie będzie około 360 milionów osób z cukrzycą. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a w szczególności wśród osób w przedziale od 45 do 64 lat. Zjawisko to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Jest to sytuacja odmienna od dotychczasowej, w której chorobowość zwiększała się wraz z wiekiem. Zaledwie 50-60% przypadków cukrzycy jest rozpoznawane. Pozostałe 40-50% stanowi cukrzyca nierozpoznana [10].

Trudno określić jednoznacznie zachorowalność i zapadalność na cukrzycę typu 2 w Polsce, ponieważ różne źródła podają odmienne dane epidemiologiczne.

Współczynnik chorobowości dla cukrzycy typu 1 w Polsce szacuje się na 0,3%, natomiast zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób w kraju), w latach 1990-2004 wynosiła średnio 10,2 i wykazywała wyraźny trend wzrostowy [11]. W przypadku cukrzycy typu 2, chorobowość w Polsce wynosi od 1,6% do 4,7%, natomiast zapadalność (na 100 000 osób na rok) szacuje się na około 200 [11].

Według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez International Diabetes Federation, w 2013 roku w Polsce było około 1 879 700 osób w wieku 20-79 z cukrzycą [9]. Wśród wszystkich chorych na cukrzycę, od 90% do 95% stanowią osoby z cukrzycą typu 2, można więc przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odpowiada zapadalności i chorobowości na cukrzycę ogółem [1].

Według danych ze sprawozdań M-11 z poszczególnych województw, wskaźnik chorobowości na cukrzycę (typu 1 i 2)¹ w 2011 roku w Polsce wynosił 427,0 na 10 000 osób, natomiast wskaźnik zapadalności – 53,2 na 10 000 osób [19]. Dane NFZ przedstawione przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w analizie weryfikacyjnej nr AOTM-OT-4350-1/2013 wskazują, że w Polsce w 2011 i 2012 roku było odpowiednio 2,27 mln i 2,22 mln osób chorych na cukrzycę typu 2 [1].

Najczęstszy wiek zachorowania na cukrzycę typu 2 to powyżej 30. roku życia. Zapadalność zwiększa się zaś wraz z wiekiem do 70. roku życia, po czym się zmniejsza. Umieralność na cukrzycę typu 2 w Polsce wynosi około 15 na 100 000 osób rocznie (wśród osób powyżej 75. roku życia wzrasta do ponad 120 na 100 000 osób) [11]. Około 70% zgonów następuje z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.

1.3 Interwencja

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [15] produkt Trajenta® jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:

w monoterapii:

¹ Zgodnie z publikacją „około 80-85% wszystkich pacjentów z cukrzycą stanowią chorzy na cukrzycę typu 2”.

- u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek;

w terapii skojarzonej

- w skojarzeniu z metforminą, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;
- w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i metforminą, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;
- w skojarzeniu z insuliną stosowaną z metforminą lub bez metforminy, gdy ten sposób leczenia w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

Wnioskowane wskazanie jest węższe i obejmuje stosowanie linagliptyny w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa).

1.4 Technologie opcjonalne – wybór i uzasadnienie komparatorów

Wybór komparatorów wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [12]. Niniejsza analiza dotyczy zastosowania linagliptyny w terapii dwulekowej (w skojarzeniu z metforminą) oraz w terapii trzylekowej (w skojarzeniu z metforminą oraz pochodnymi sulfonylomocznika).

Obecnie w Polsce na wykazie leków refundowanych [17] we wskazaniu „cukrzyca” znajdują się następujące leki:

- preparaty metforminy, grupa limitowa 15.0,
- pochodne sulfonylomocznika – glimepiryd, gliklazyd oraz glipizyd, grupa limitowa 16.0,
- preparaty akarbozy, grupa limitowa 17.0.,
- insulina (ludzka i analogi insuliny ludzkich oraz długodziałające analogi insuliny).

Potencjalnymi komparatorami w niniejszej analizie są leki refundowane w cukrzycy. Obecnie żaden z inhibitorów DPP-4 nie znajduje się na liście leków refundowanych. Pomimo tego, w niniejszej analizie zdecydowano się na uwzględnienie zarejestrowanych w Polsce inhibitorów DPP-4: saksagliptyny, wildagliptyny i sitagliptyny, jako potencjalnych komparatorów ze względu na przynależność linagliptyny do tej samej grupy terapeutycznej.

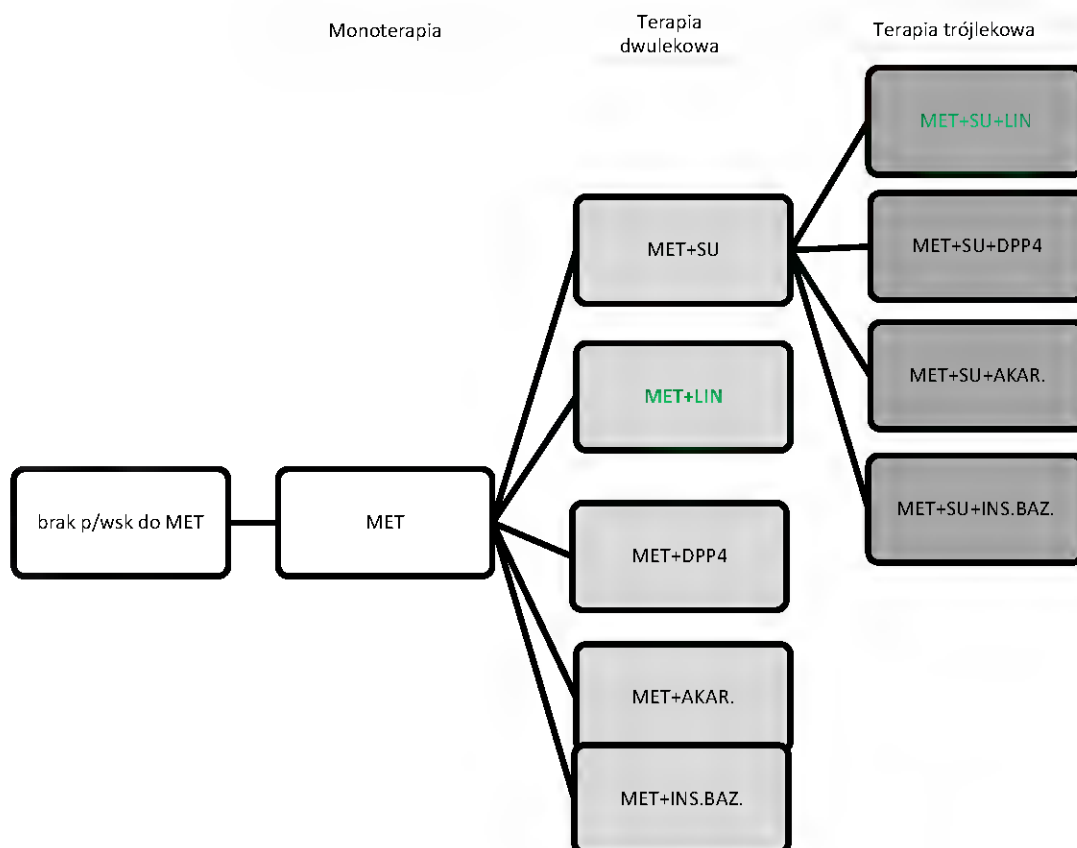
Pomimo że akarboza znajduje się na liście leków refundowanych, została wykluczona z listy komparatorów. Wynika to z faktu, że w wytycznych praktyki klinicznej akarboza była wymieniana rzadziej, raczej jako lek dodatkowy w przypadku braku możliwości

stosowania innych leków doustnych, lub w ogóle jej nie wymieniano, (por. Analiza Problemu Decyzyjnego [12]).

Obecnie w Polsce refundowane są trzy pochodne sulfonylomocznika: glimepiryd, gliklazyd oraz glipezzyd. Jako aktywne komparatory w terapii dwulekowej wybrano glimepiryd i gliklazyd, ze względu na ich zdecydowanie największy udział w rynku [16]. Ponadto, jako komparator w niniejszej analizie wybrano insulinę bazalną w skojarzeniu z metforminą.

Miejsce linagliptyny w procesie terapeutycznym wraz z potencjalnymi komparatorami przedstawiono na poniższej rycinie.

Ryc. 1. Miejsce linagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 ze względu na wnioskowaną refundację.



Szczegółowy opis technologii opcjonalnych, wraz z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, został przedstawiony w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego [12].

1.5 Metodyka

Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa linagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2. Przegląd badań klinicznych przeprowadzono wieloetapowo.

Analizę rozpoczęto od wykonania przeglądu systematycznego opracowań wtórnych i pierwotnych dla linagliptyny. Poszukiwano badań, w których linagliptynę podawano w zarejestrowanej dawce, tj. 5 mg podawane raz dziennie. Do analizy skuteczności klinicznej poszukiwano wiarygodnych badań oceniających linagliptynę w dwu- i trzylekowej terapii doustnej zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, a więc w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Aby wzmocnić wnioskowanie w zakresie bezpieczeństwa linagliptyny, poszukiwano badań, w których linagliptyna podawana jest zgodnie ze wszystkimi zarejestrowanymi wskazaniem, a więc w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w skojarzeniu z insuliną lub w kojarzeniu z insuliną i metforminą.

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących linagliptynę z placebo lub aktywnymi komparatorami (glimepirydem, gliklazydem, saksagliptyną, sitagliptyną, wildagliptyną lub insuliną bazalną, patrz. Rozdz. 1.4). Założono, że w przypadku odnalezienia wysokiej jakości bezpośrednich porównań linagliptyny z aktywnymi komparatorami wymienionymi w PICO, nie będzie konieczne przeprowadzanie porównania pośredniego, a zatem przygotowanie dodatkowych strategii ukierunkowanych na poszukiwanie badań klinicznych porównujących dany komparator z placebo (przyjęto założenie, że w przypadku konieczności odwołania się do porównań pośrednich, wspólną referencją będzie placebo – w skojarzeniu z metforminą i ewentualnie pochodną sulfonilomocznika).

Porównanie pośrednie dostarcza dodatkowych informacji na temat alternatywnych interwencji, ale wiąże się z większym błędem niż porównanie bezpośrednie (agregują się błędy z obu porównań ze wspólną referencją) i wymaga przyjęcia dodatkowych założeń z uwagi na wykorzystywanie i porównywanie danych, które nie podlegały randomizacji. Z tego względu, przyjęto że ewentualne porównanie pośrednie zostanie przeprowadzone jedynie w zakresie analizy skuteczności klinicznej, natomiast ocena bezpieczeństwa linagliptyny zostanie ograniczona do badań bezpośrednio porównujących linagliptynę z placebo lub któryś z komparatorów.

Dalsze postępowanie w zakresie strategii opracowań pierwotnych dla komparatorów omówiono w rozdziale 7.

2 Przegląd systematyczny dla linagliptyny niezależnie od schematu leczenia

2.1 Metodyka przeglądu systematycznego opracowań wtórnych

2.1.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [2] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Strategię przeszukiwania ww. baz dla opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 11.1.1. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przeszukano również bazy opracowań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de santé*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

2.1.2 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.1.3) z przeglądu systematycznego. Selekcję opracowań wtórnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 28.01.2014 r.

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności klinicznej włączono opracowania wtórne, spełniające następujące kryteria:

- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
 - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
 - przedstawiona strategia wyszukiwania badań (w postaci pełnej strategii lub słów kluczowych),
- wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz: Medline, EMBASE oraz *the Cochrane Library*,
- precyzyjne kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu,
- opracowanie dotyczyło populacji zgodnej ze schematem PICO przyjętym w niniejszym opracowaniu, tj. chorych z cukrzycą typu 2,
- publikacja dotyczyła linagliptyny w monoterapii, w skojarzeniu z insuliną, metforminą (terapia dwulekowa) lub metforminą w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika (terapia trójlekowa) jako interwencji oraz co najmniej jednego z następujących leków jako komparatora:
 - pochodne sulfonilomocznika (monoterapia i terapia dwulekowa),
 - inhibitory DPP-4 (wszystkie schematy leczenia),
 - insulina bazalna (terapia dwu- i trójlekowa),
 - placebo (wszystkie schematy leczenia).
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z punktów końcowych wymienionych w PICO,
- publikacja w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej dodatkowo wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- opracowania dotyczące wyłącznie wyników miar laboratoryjnych,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

2.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy ([REDACTED]). Wiarygodność zakwalifikowanych do przeglądu opracowań wtórnych oceniono poprzez sprawdzenie:

- daty odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,

- ilości i rodzaju przeszukanych baz danych,
- sposobu przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
- liczby badaczy biorących udział w selekcji badań,
- sposobu przedstawienia etapów selekcji badań,
- rodzaju włączonych badań,
- sposobu porównania interwencji, wykorzystanych metod statystycznych,
- deklaracji konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.

Podsumowanie wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.2.2.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane ekstrahowano z opracowań wtórnych przy użyciu uprzednio przygotowanego formularza przez jednego z autorów opracowania (██████). Następnie ekstrahowane dane sprawdzane były niezależnie przez innego badacza (██████) pod kątem dokładności.

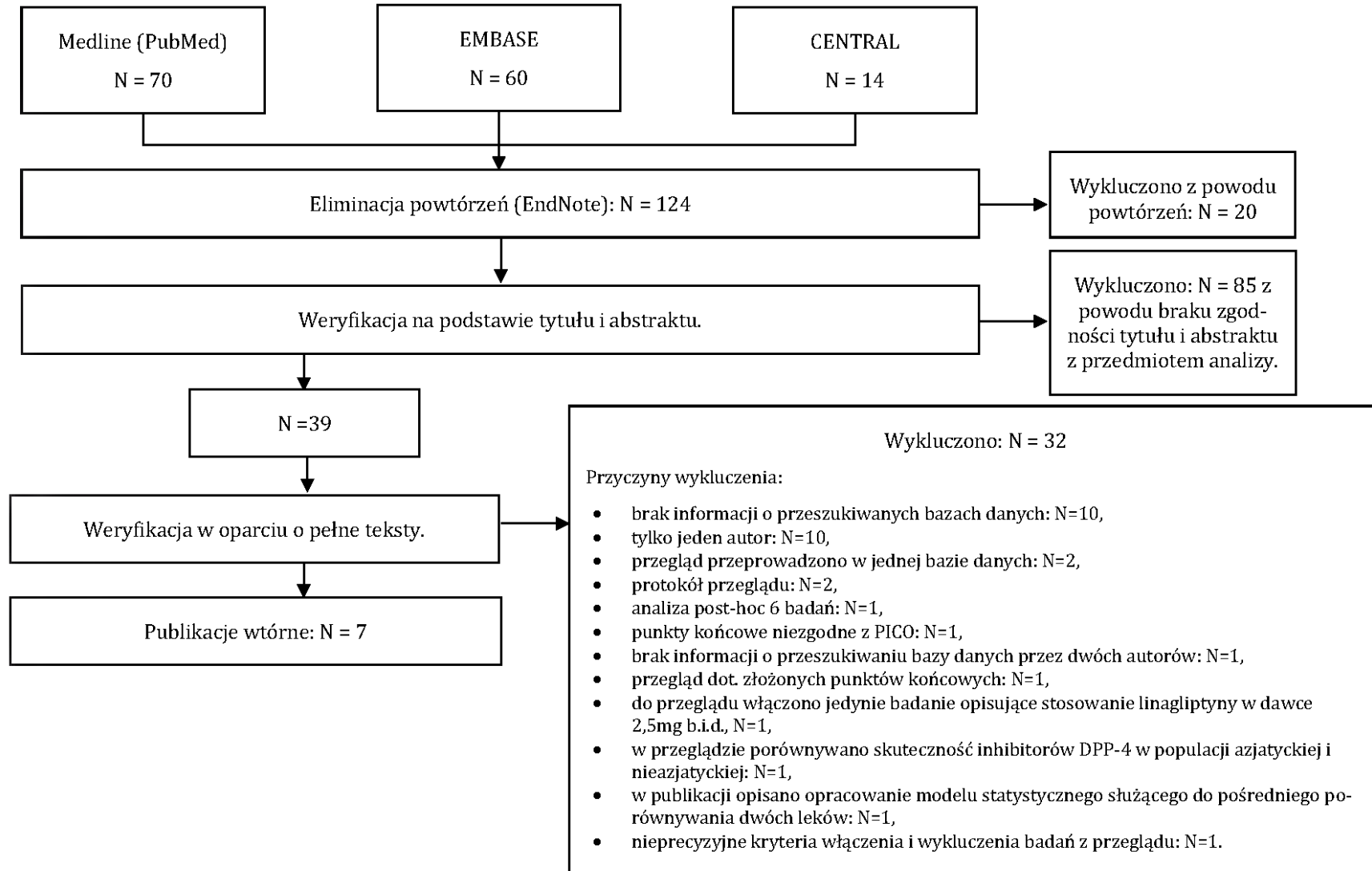
Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- charakterystyka opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencje,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe;
- wiarygodność opracowań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
 - ilość i rodzaj przeszukanych baz danych,
 - sposób przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
 - liczba badaczy biorących udział w selekcji badań,
 - sposób przedstawienia etapów selekcji badań,
 - rodzaj włączonych badań,
 - sposób porównania interwencji, wykorzystane metody statystyczne,
 - deklaracja konfliktu interesów,
 - źródła finansowania pracy.
- wybrane wyniki dotyczące analizowanej interwencji lub komparatorów pokazujące ich:
 - skuteczność,
 - bezpieczeństwo.
- wnioski autorów opracowania.

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

W toku przeszukiwania baz danych wstępnie oceniono 124 artykuły i abstrakty pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 39 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych, przedstawiono poniżej (Ryc. 2). Do części właściwej przeglądu systematycznego włączono 7 prac. Osiągnięto pełną zgodność między analizami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 12.1.1 oraz 13.1.1. W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA, nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji (linagliptyny).

Ryc. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania (linagliptyna – przegląd opracowań wtórnych).



2.2.1 Charakterystyka opracowań wtórnych

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono 7 opracowań wtórnych: Goosens 2012, Karagiannis 2012, Monami 2011, Monami 2013, Richard 2011, Singh-Franco 2012, Wu 2013. Charakterystykę poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu dla linagliptyny.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Porównywane interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Richard 2011	ocena tolerowalności inhibitorów DPP-4 stosowanych w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu cukrzycy typu 2	dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 i poziomem HbA1c $\geq 6,5\%$	inhibitory DPP-4 (wildagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, linagliptyna, sitagliptyna)	randomizowane badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w których raportowano zdarzenia niepożądane, metaanalizy, badania farmakokinetyczne	bezpieczeństwo	przedstawiono w badaniach klinicznych i wyniki opublikowanych wcześniej metaanaliz
Goosens 2012	kompleksowy profil bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w leczeniu przewlekłej cukrzycy typu 2	pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2	inhibitory DPP-4 (alogliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyną)	kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (vs placebo lub aktywny komparator); czas trwania ≥ 18 tyg.	bezpieczeństwo	meta-analiza
Karagiannis 2012	ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu do MET w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi powszechnie stosowanymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi wśród dorosłych z cukrzycą typu 2	dorośli (>18 r.ż.) z cukrzycą typu 2 (nie będący w ciąży)	inhibitory DPP-4 vs MET w monoterapii lub w skojarzeniu z SU, insuliną bazalną, pioglitazonem lub agonistą GLP-1	badania kliniczne z randomizacją (równoległe lub skrzyżowane); czas trwania ≥ 12 tyg.	poziom HbA1c	meta-analiza
Monami 2011	ocena wpływu inhibitorów DPP-4 na występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, nowotworu oraz zapalenia trzustki	osoby z cukrzycą typu 2	inhibitory DPP-4 vs placebo lub aktywny komparator (doustne leki hipoglikemizujące lub insulina, inne niż inhibitory DPP-4)	badania kliniczne z randomizacją; czas trwania ≥ 24 tyg.;	zachorowalność na raka; zapalenie trzustki (jako ciężkie działanie niepożądane); zgon; śmiertelność sercowo-naczyniowa; występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych	meta-analiza

Opracowanie wstępne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
Monami 2013	systematyczne zgromadzenie informacji o zapaleniu trzustki z randomizowanych badań klinicznych dla inhibitorów DPP-4	osoby z cukrzycą typu 2	inhibitory DPP-4 vs placebo lub aktywny komparator (doustne leki hipoglikemizujące lub insulina, inne niż inhibitory DPP-4)	badania kliniczne z randomizacją; czas trwania ≥ 12 tyg.;	częstość występowania raka trzustki	meta-analiza
Singh-Franco 2012	ocena skuteczności linagliptyny w kontroli glikemii, biomarkery i częstość występowania działań niepożądanych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2	dorośli z cukrzycą typu 2, stosujący terapię linagliptyną w rekomendowanej dawce 5 mg	linagliptyna (5 mg) vs placebo	badania kliniczne z randomizacją (równoległe lub skrzyżowane); czas trwania ≥ 12 tyg.;	zmiana HbA1c	meta-analiza
Wu 2013	ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w monoterapii i w skojarzeniu z MET jako terapii inicjującej wśród pacjentów z cukrzycą typu 2	osoby z cukrzycą typu 2	inhibitory DPP-4 w skojarzeniu z MET jako terapia inicjująca lub inhibitory DPP-4 w monoterapii vs MET w monoterapii	badania kliniczne z randomizacją; czas trwania ≥ 12 tyg.;	zmiana HbA1c, FPG, wagi; niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe; hipoglikemia; żołądkowo-jelitowe działania niepożądane	meta-analiza

2.2.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiona została poniżej (Tab. 3).

Tab. 3. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu dla linagliptyny.

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Klasyfikacja wg AOTM	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy
Richard 2011	czerwiec 2011 <ul style="list-style-type: none"> PubMed Web of Science 	przedstawiono słowa kluczowe	Tak	zamieszczono informacje nt. selekcji opracowań	45 badań RCT, 28 przeglądów systematycznych i metaanaliz, 5 badań farmakoeconomicznych	IB	tak	brak
Goosens 2012	17 październik 2011 r.: <ul style="list-style-type: none"> Medline (PubMed), CENTRAL, Springer (www.springerlink.com), Wiley (onlinelibrary.wiley.com). 	przedstawiona strategia wyszukiwania w poszczególnych bazach	Tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia badań	67 badań RCT (79 publikacji)	IA	tak	brak
Karagiannis 2012	15 marca 2011 r.: <ul style="list-style-type: none"> Medline (PubMed), The Cochrane Library, EMBASE (Ovid) – od 1980 r. 	przedstawiona strategia wyszukiwania w poszczególnych bazach	Tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia badań	19 badań (27 publikacji)	IA	tak	tak (brak sponsora)
Monami 2011	1 marca 2011 r.: <ul style="list-style-type: none"> Medline, EMBASE, ClinicalTrials.gov. 	przedstawiono słowa kluczowe	Tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia badań	53 badania	IA	tak	tak (brak sponsora)
Monami 2013	1 marca 2013 r.: <ul style="list-style-type: none"> Medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials 	przedstawiono słowa kluczowe	Tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia badań	129 badań	IA	tak	brak

Opracowanie wtórne	Data odciążenia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Klasyfikacja wg AOTM	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy
Singh-Franco 2012	20 grudnia 2011 r.: <ul style="list-style-type: none"> • Medline, • EMBASE, • Cochrane Central Register of Controlled Trials, • Cochrane Methodology Register, • Cochrane Database of Systematic Reviews, • Database of Abstracts of Reviews of Effects, • Biomedical Reference Collection, • CINAHL, • Nursing and Allied Health Collection, • Ageline. 	przedstawiono słowa kluczowe	Tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia badań	9 badań	IA	tak	brak
Wu 2013	grudzień 2012 r.: <ul style="list-style-type: none"> • Medline (od 1978 r.), • EMBASE (od 1974 r.), • Cochrane Collaborative database. 	przedstawiono słowa kluczowe	Tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia badań	8 badań	IA	tak	brak

2.2.3 Wyniki opracowań wtórnych

Ocenę skuteczności linagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 przedstawiono na podstawie 7 włączonych do analizy przeglądów literaturowych.

2.2.3.1 Goosens 2012

Celem pracy była długofalowa ocena bezpieczeństwa stosowania inhibitorów DPP-4 wśród pacjentów z cukrzycą typu 2. Do przeglądu włączono badania porównujące inhibitory DPP4 z placebo (44), inną gliptyną (3) i innymi lekami przeciwcukrzycowymi (20). Spośród włączonych do przeglądu badań, osiem dotyczyło linagliptyny. W sześciu badaniach linagliptynę porównywano z placebo, w pozostałych dwóch komparatorem był glimepiryd i wogliboza.

Tab. 4. Charakterystyka włączonych badań dla linagliptyny.

	Populacja	Terapia	Komparator	Leczenie towarzyszące
Barnett 2011	227	linagliptyna 5 mg	glimepiryd	brak
Del Prato 2011	503	linagliptyna 5 mg	placebo	brak
Gomis 2011	389	linagliptyna 5 mg	placebo	pioglitazon
Haak 2010	791	linagliptyna 5 mg	placebo	brak lub metformina
Kawamori 2010	481	linagliptyna 5 mg i 10 mg	wogliboza	brak
Lewin 2010	245	linagliptyna 5 mg	placebo	SU
Owens 2011	1058	linagliptyna 5 mg	placebo	metformina + SU
Taskinen 2008	701	linagliptyna 5 mg	placebo	metformina

Metaanaliza wyników wskazała na brak istotnej statystycznie różnicy w odsetku zgonów w grupie linagliptyny w porównaniu do grupy placebo. Metaanaliza wykazała, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, także tych ciężkich i prowadzących do przerwania badania jest porównywalne pomiędzy terapiami. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia lub zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Tab. 5. Wyniki metaanalizy dla porównania linagliptyna vs placebo.

Punkt końcowy	Liczba badań	N	RR (95% CI)	Heterogeniczność (I ² , %)
Zgon	2	1036	0,66 (0,04; 11,35)	38%
zdarzenia niepożądane	6	3683	1,01 (0,95; 1,08)	14%
ciężkie zdarzenia niepożądane	5	3438	0,71 (0,47; 1,06)	36%
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania	6	3683	0,85 (0,55; 1,30)	0%
Hipoglikemia	6	3683	1,28 (0,97; 1,69)	55%
zdarzenia sercowo-naczyniowe	5	2892	1,81 (0,93; 3,52)	40%

Badania porównujące linagliptynę z glimepirydem i z woglibożą włączono do metaanalizy badań DPP-4 vs inne leki przeciwcukrzycowe. Według autorów przeglądu inhibitory DPP-4 są bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu cukrzycy typu 2.

2.2.3.2 Karagiannis 2012

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu do metforminy lub w porównaniu do metforminy podawanej w skojarzeniu z innym lekiem przeciwcukrzycowym. Do przeglądu włączono 19 badań, w tym jedno badanie porównujące linagliptynę z glimepirydem – Forst 2010. Z analizy wynika, że inhibitory DPP-4 były mniej skuteczne w porównaniu do pochodnych sulfonylomocznika w redukcji poziomu HbA1c, WMD=0,07, 95% CI=(0,03; 0,11). W większości badań porównujących inhibitor DPP-4 z pochodną sulfonylomocznika w połączeniu z metforminą ryzyko hipoglikemii było wyższe w grupie otrzymującej glimepiryd.

2.2.3.3 Monami 2011

Do przeglądu włączono 53 badania, które objęły populację 33 881 pacjentów. Dwa badania dotyczyły linagliptyny: del Prato 2011 i Taskinen 2011. W badaniach tych nie raportowano punktów takich jak śmiertelność ogółem czy z przyczyn sercowo-naczyniowych, nowotwory, zapalenie trzustki czy poważne incydenty sercowo-naczyniowe i nie zostały uwzględnione w metaanalizach.

2.2.3.4 Monami 2013

Do przeglądu włączono 134 badania, z czego 19 dotyczyło linagliptyny. W przeglądzie oceniano bezpieczeństwo inhibitorów DPP-4 w zakresie występowania zapalenia trzustki. Ogólne ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki i raka trzustki nie różniło się pomiędzy inhibitorami DPP-4 a komparatorami, Mantel-Haenszel-OR=0,93, 95% CI=(0,51; 1,69). Stosowanie linagliptyny nie wiązało się z istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki, MH-OR=1,62, 95% CI=(0,37; 7,02).

2.2.3.5 Richard 2011

Do przeglądu włączono 45 badań klinicznych (w tym 3 dotyczące linagliptyny), 5 farmakokinetycznych oraz 28 przeglądów systematycznych i metaanaliz.

W badaniach dotyczących linagliptyny

W badaniu Heise 2009 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo 12-dniowej terapii linagliptyną podawaną w dawce 1, 2,5, 5, 10 mg/d w porównaniu z placebo. W badaniu tym, jeden pacjent został wycofany z badania z powodu podwyższonego poziomu glukozy we krwi. Nie zanotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych i epizodów hipoglikemii.

W badaniu Forst 2011 trwającym 4 tygodnie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo linagliptyny podawanej w dawce 2,5, 5 i 10 mg w porównaniu z placebo. Odsetek pacjentów raportujących zdarzenia niepożądane był mniejszy niż 10%, ponadto nie zanotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany było zapalenie jamy nosowo-gardłowej i występowanie bólu pleców, odpowiednio 8,2% i 6,5% w grupie otrzymującej linagliptynę. Badanie przerwał jeden pa-

cient stosujący linagliptynę, jak przyczynę podano wystąpienie , jako przyczynę podano wystąpienie dodatkowego pobudzenia komorowego.

W badaniu Del Prato 2011 oceniano 24 tygodniową terapię linagliptyną stosowaną w dawce 5 mg w porównaniu z placebo. Odsetek pacjentów raportujących zdarzenia niepożądane był wyższy w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z placebo, 5,1% vs 3,6%. Zdarzenia takie jak ból głowy, nadciśnienie i ból pleców raportowano częściej wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę, w porównaniu do placebo. Hiperglikemia występowała rzadziej wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo.

Dodatkowo w przeglądzie przedstawiono krótkie podsumowanie wyników opublikowanej wcześniej metaanalizy 63 randomizowanych badań (m.in. dotyczących linagliptyny). Wyniki tej metaanalizy sugerują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas terapii inhibitorami DPP-4 jest zbliżona do tej obserwowanej w placebo.

2.2.3.6 Singh-Franco 2012

Do przeglądu włączono 9 randomizowanych badań klinicznych, w tym 5 opublikowanych i cztery nieopublikowane, które objęły populację 4246 pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniach tych linagliptyna była podawana w monoterapii (vs placebo) lub w skojarzeniu z metforminą (vs metformina + placebo), pochodną sulfonilomocznika (vs pochodna sulfonilomocznika + placebo) lub pioglitazonem (vs pioglitazon + placebo). Horzont obserwacji wyniósł od 12 do 24 tygodni.

Zmiana poziomu HbA1c była pierwszorzędownym punktem końcowym we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach. Pacjenci przyjmujący linagliptynę istotnie w porównaniu do grupy kontrolnej zredukowali poziom HbA1c, $p < 0,00001$, $I^2 = 31\%$, (por. Tab. 6).

Tab. 6. Zmiana HbA1c, Singh-Franco 2012.

Badanie	Porównanie	Linagliptyna			Kontrola			Waga	WMD (95% CI)
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Del Prato 2011	LINA vs PLA	333	-0,44	0,91	163	0,25	0,89	13,6%	-0,69 (-0,86; -0,52)
Forst 2010	LINA + MET vs PLA + MET	62	-0,5	0,81	70	0,24	0,74	6,9%	-0,74 (-1,01; -0,47)
Gomis 2011	LINA + PIO vs PLA + PIO	252	-1,06	0,95	128	-0,56	1,02	9,8%	-0,50 (-0,71; -0,29)
Taskinen 2011	LINA + MET vs PLA + MET	513	-0,49	0,91	175	0,15	0,79	16,7%	-0,64 (-0,78; -0,50)
Owens 2011	LINA + MET + SU vs PLA + MET + SU	778	-0,72	0,84	262	-0,1	0,81	20,6%	-0,62 (-0,73; -0,51)
NCT00798161	LINA vs PLA	135	-0,45	0,93	65	0,13	0,89	6,9%	-0,58 (-0,85; -0,31)
NCT00819091	LINA + SU vs PLA + SU	158	-0,54	0,88	82	-0,07	0,91	8,1%	-0,47 (-0,71; -0,23)
NCT00654381	LINA vs PLA	159	-0,24	0,76	80	0,63	0,72	10,9%	-0,87 (-1,07; -0,67)
NCT00328172	LINA vs PLA	54	-0,28	0,74	63	0,18	0,79	6,4%	-0,46 (-0,74; -0,18)
Metaanaliza (model efektów losowych)		2444			1088			100%	-0,63 (-0,71; -0,55)

LINA - linagliptyna, PLA - placebo, PIO - pioglitazon, MET - metformina, SU - pochodna sulfonylomocznika

W większości badań raportowano odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom HbA1c <7%. Z wyjątkiem badania NCT0079816 (porównanie linagliptyna vs placebo), odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7% był istotnie wyższy w grupie linagliptyny w porównaniu z grupą kontrolną, (por. Tab. 7).

Tab. 7. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, Singh-Franco 2012.

Badanie	Linagliptyna		Kontrola		Waga (%)	RR (95% CI)
	N	n	N	n		
LINA vs PLA						
Del Prato 2011	333	94	163	25	13,0	1,84 (1,23; 2,74)
NCT00654381	159	42	80	8	6,4	2,64 (1,30; 5,36)
NCT00798161*	135	14	65	7	4,7	0,96 (0,41; 2,27)
Łącznie	627	150	308	40	24,1	1,78 (1,13; 2,79)
LINA + MET vs PLA + MET						
Forst 2010	62	9	70	1	1,0	10,16 (1,32; 77,95)
NCT00798161**	140	76	138	43	16,9	1,74 (1,30; 2,33)
Taskinen 2011	513	145	175	20	11,9	2,47 (1,60; 3,82)
Łącznie	715	230	383	64	29,8	2,21 (1,37; 3,54)
Lina + substancja aktywna vs substancja aktywna (inna niż metformina)						
Gomis 2011	252	108	128	39	16,6	1,41 (1,04; 1,89)
NCT00798161***	138	74	137	42	16,7	1,75 (1,30; 2,35)
NCT00819091	158	24	82	3	2,8	4,15 (1,29; 13,38)
Taskinen 2011	485	127	163	15	10,1	2,85 (1,72; 4,71)
Łącznie	1033	333	510	99	46,1	1,95 (1,36; 2,82)
Metaanaliza (model efektów losowych)	2375	713	1201	203	100%	1,93 (1,57; 2,37)

LINA - linagliptyna, PLA - placebo, PIO - pioglitazon, MET - metformina, SU - pochodna sulfonylomocznika

* LINA vs PLA; ** i *** LINA 2,5 mg + MET 1000 mg 2xd vs MET 1000 mg 2xd

Linagliptyna istotnie w porównaniu do placebo redukowała poziom HbA1c i poziom FPG

Zmiana poziomu glukozy na czczo raportowana była w ośmiu badaniach. We wszystkich badaniach z wyjątkiem NCT00819091, w grupie linagliptyny zaobserwowano istotnie statystycznie większą zmianę poziomu glukozy na czczo, (por. Tab. 8).

Tab. 8. Zmiana poziomu glukozy na czczo, Singh-Franco 2012.

Badanie	Porównanie	Linagliptyna			Kontrola			Waga	WMD (95% CI)
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Forst 2010	LINA + MET vs PLA + MET	62	-1,27	1,62	70	0,77	2,21	10,4	-2,04 (-2,70; -1,38)
Del Prato 2011	LINA vs PLA	318	-0,5	1,78	149	0,8	2,44	14,1	-1,30 (-1,74; -0,86)
Taskinen 2011	LINA + MET vs PLA + MET	495	-0,6	2,22	159	0,6	2,52	14,1	-1,20 (-1,64; -0,76)
NCT00798161	LINA vs PLA	134	-0,48	2,32	61	0,57	2,3	9,8	-1,05 (-1,75; -0,35)
Gomis 2011	LINA + PIO vs PLA + PIO	243	-1,8	1,56	122	-1	2,21	14,1	-0,80 (-1,24; -0,36)
NCT00328172	LINA vs PLA	54	-0,51	1,98	63	0,24	1,9	9,7	-0,75 (-1,46; -0,04)
Owens 2011	LINA + MET + SU vs PLA + MET + SU	739	-0,26	2,11	248	0,45	2,1	16,6	-0,71 (-1,01; -0,41)
NCT00819091	LINA + SU vs PLA + SU	155	-0,46	2,28	78	-0,1	2,21	11,2	-0,36 (-0,97; 0,25)
Metaanaliza (model efektów losowych)		2200			950			100%	-1,01 (-1,32; -0,70)
LINA – linagliptyna, PLA – placebo, PIO – pioglitazon, MET – metformina, SU – pochodna sulfonilomocznika									

Zmianę masy ciała raportowano w pięciu badaniach. Metaanaliza wykazała, że terapia linagliptyną związana jest z niewielkim aczkolwiek istotnym statystycznie przyrostem masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną, WMD=0,36, 95% CI=(0,10; 0,62), (por. Tab. 9).

Tab. 9. Zmiana masy ciała, Singh-Franco 2012.

Badanie	Porównanie	Linagliptyna			Kontrola			Waga	WMD (95% CI)
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Taskinen 2011	LINA + MET vs PLA + MET	461	-0,4	3,3	135	-0,5	3,3	14,2	0,10 (-0,53; 0,73)
Forst 2010	LINA + MET vs PLA + MET	62	-0,57	1,61	70	-0,84	2,51	10,3	0,27 (-0,49; 1,03)
Del Prato 2011	LINA vs PLA	318	0	2,1	149	-0,3	2	32,1	0,30 (-0,08; 0,68)
Owens 2011	LINA + MET + SU vs PLA + MET + SU	739	0,27	2,4	248	-0,06	2,38	34,4	0,33 (-0,03; 0,69)
Gomis 2011	LINA + PIO vs PLA + PIO	243	2,4	3,7	122	1,2	3,9	9,0	1,20 (0,38; 2,02)
Metaanaliza (model efektów losowych)		1816			715			100%	0,36 (0,10; 0,62)
LINA – linagliptyna, PLA – placebo, PIO – pioglitazon, MET – metformina, SU – pochodna sulfonilomocznika									

Dane dotyczące epizodów hipoglikemii raportowano w trzech badaniach. Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną a grupą kontrolną w odsetku pacjentów z hipoglikemią, (por. Tab. 10).

Tab. 10. Odsetek pacjentów z hipoglikemią, Singh-Franco 2012.

Badanie	Linagliptyna		Kontrola		Waga (%)	RR (95% CI)
	N	n	N	n		
Del Prato 2011	336	1	167	1	18,9	0,50 (0,03; 7,90)
Owens 2011	792	180	263	39	47,0	1,53 (1,12; 2,10)
Taskinen 2011	523	3	177	5	34,1	0,20 (0,05; 0,84)
Metaanaliza (model efektów losowych)	1651	184	607	45	100	0,62 (0,13; 2,92)

LINA - linagliptyna, PLA - placebo, PIO - pioglitazon, MET - metformina, SU - pochodna sulfonilomocznika
 * LINA vs PLA; ** i *** LINA 2,5 mg + MET 1000 mg 2xdz vs MET 1000 mg 2xdz

Istotnie statystycznie mniej pacjentów zrezygnowało z badania z powodu nieskuteczności terapii w grupie przyjmujących linagliptynę w porównaniu do grupy kontrolnej, RR=0,29, 95% CI=(0,17; 0,51), $p < 0,0001$. Inne zdarzenia niepożądane pojawiające się wśród pacjentów leczonych linagliptyną to infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, zdarzenia żołądkowo-jelitowe, nadciśnienie, hiperglikemia.

Według autorów przeglądu Singh-Franco 2012 linagliptyna związana jest z umiarkowaną, ale istotną redukcją poziomu HbA1c i glukozy na czczo po 12-24 tygodniach terapii. Pacjentami, u których przewiduje się największy efekt terapeutyczny są ci z poziomem HbA1c < 9%, dotychczas leczeni metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub pioglitazonem, kontrolujący masę ciała i zdolni rozpoznać i kontrolować hipoglikemię, zatrzymanie płynów i infekcje górnych dróg oddechowych.

2.2.3.7 Wu 2013

Do przeglądu włączono 8 badań. Jedno z badań dotyczyło linagliptyny – badanie Haak 2012. W badaniu tym oceniano skuteczność linagliptyny w monoterapii i w terapii skojarzonej z metforminą. W przeglądzie ocenie poddano następujące punkty końcowe: zmiana HbA1c, zmiana FPG, zmiana masy ciała, sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane. Wyniki badania Haak 2012 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 11. Wyniki przeglądu Wu 2013.

Punkt końcowy	MD/RR, (95% CI)
linagliptyna vs metformina	
HbA1c	0,70 (0,68; 0,72)
FPG	1,30 (1,25; 1,35)
zdarzenie niepożądane żołądkowo-jelitowe	0,94 (0,55; 1,61)
hipoglikemia	0,14 (0,01; 2,37)
linagliptyna + MET vs MET	
HbA1c	-0,50 (-0,52; -0,48)
FPG	-0,90 (-0,95; -0,85)
zdarzenie niepożądane sercowo-naczyniowe	0,33 (0,01; 8,15)
zdarzenie niepożądane żołądkowo-jelitowe	1,32 (0,89; 1,96)
hipoglikemia	0,73 (0,23; 2,26)

Terapia inhibitorami DPP-4 związana była z mniejszą redukcją poziomu HbA1c w porównaniu do metforminy, MD=0,28, 95% CI=(0,17; 0,40). $P<0,00001$, mniejszą redukcją poziomu glukozy na czczo FPG, MD=0,81, 95% CI=(0,60; 1,02), $p<0,00001$, mniejszą redukcją masy ciała, MD=1,51, 95% CI=(0,89; 2,13), $p<0,00001$, ale jednocześnie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, RR=0,36, 95% CI=(0,15; 0,85), $p=0,02$, niższym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii, RR=0,44, 95% CI=(0,27; 0,72), $p=0,001$ i niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, RR=0,63, 95% CI=(0,55; 0,70), $p<0,00001$.

Terapia inhibitorami DPP-4 skojarzona z metforminą związana była z większą redukcją poziomu HbA1c w porównaniu do monoterapii metforminą, MD=-0,49, 95% CI=(-0,57; -0,40), $p<0,00001$, większą redukcją FPG, MD=-0,80, 95% CI (-0,87; -0,74), $p<0,00001$, mniejszą redukcją masy ciała, MD=0,44, 95% CI=(0,22; 0,67), $p=0,0001$. Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, hipoglikemii lub żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych było porównywalne pomiędzy terapiami.

2.3 Metodyka przeglądu badań klinicznych

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących linagliptynę z placebo lub aktywnymi komparatorami (glimepirydem, gliklazydem, saksagliptyną, sitagliptyną, wildagliptyną lub insuliną bazalną). Strategia obejmowała wszystkie schematy leczenia. Założono, że w przypadku odnalezienia wysokiej jakości bezpośrednich porównań linagliptyny z aktywnymi komparatorami wymienionymi w PICO, nie będzie konieczne przeprowadzanie porównania pośredniego, a zatem przygotowanie dodatkowych strategii ukierunkowanych na poszukiwanie badań klinicznych porównujących dany komparator z placebo.

2.3.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [2] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Strategię przeszukiwania ww. baz dla opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 11.1.2. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestru badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami.

2.3.2 Selekcja informacji

Selekcji badań w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.3.3) z przeglądu systematycznego dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Selekcję badań klinicznych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 28.01.2014.

Selekcji badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.3.3) dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.3.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: chorzy z cukrzycą typu 2,
- interwencja:
 - Trajenta® – linagliptyna 5 mg – stosowana w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trójlekowa) w dawce 5 mg 1x dziennie,
- komparatory:
 - glimepiryd lub gliklazyd (terapia dwulekowa),

- inhibitory DPP-4 (terapia dwu- i trójlekowa),
- insulina bazalna (terapia dwu- i trójlekowa),
- placebo (wszystkie schematy leczenia).
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - skuteczność leczenia:
 - zmiana poziomu HbA1c;
 - odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c <7,0% lub o $\geq 0,5\%$;
 - zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG) lub po posiłku (PPG);
 - HOMA β lub HOMA IR.
 - bezpieczeństwo leczenia
- metodyka badania:
 - randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania kliniczne (celem pracy był możliwie najpełniejszy opis stosowanej technologii, z tego względu w metodzie przeszukiwania baz danych uwzględniono również badania otwarte; reguła ta nie stosuje się do wyników przeszukiwań badań klinicznych dla komparatorów przeprowadzonych jedynie w celu wykonania porównań pośrednich),
- horyzont czasowy obserwacji ≥ 12 tyg.
- w przypadku badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* włączano badania z opublikowanymi wynikami.

2.3.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 2.3.3 oraz dodatkowo z uwagi na:

- metodykę badań – artykuły przeglądowe i pogładowe;
- dawkowanie niezgodne z ChPL;
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia.

2.3.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad. Pracę oceniono także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,

- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

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

2.3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■■■■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■■■■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

2.4 Wyniki przeglądu badań klinicznych dla linagliptyny

W toku przeszukiwania baz danych 264 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 33 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych, przedstawiono poniżej (Ryc. 3). Do części właściwej przeglądu systematycznego włączono 18 prac (15 badań). Osiągnięto pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 12.1.2 oraz 13.1.2.

Dodatkowo, w wyniku przeszukania rejestru badań klinicznych, zidentyfikowano 20 badań spełniających kryteria włączenia (2.3.3) do niniejszego opracowania, z czego 5 badań niedostępnych w formie publikacji, które włączono do niniejszego przeglądu.

W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych odnaleziono następujące badania pierwotne (badania z dostępnymi wynikami) dotyczące stosowania linagliptyny w populacji chorych z cukrzycą typu 2 – por. Tab. 12. Charakterystykę włączonych badań przedstawiono w Aneksie 4 (rozdz. 14).

Tab. 12. Badania odnalezione dla linagliptyny w rejestrach badań klinicznych.

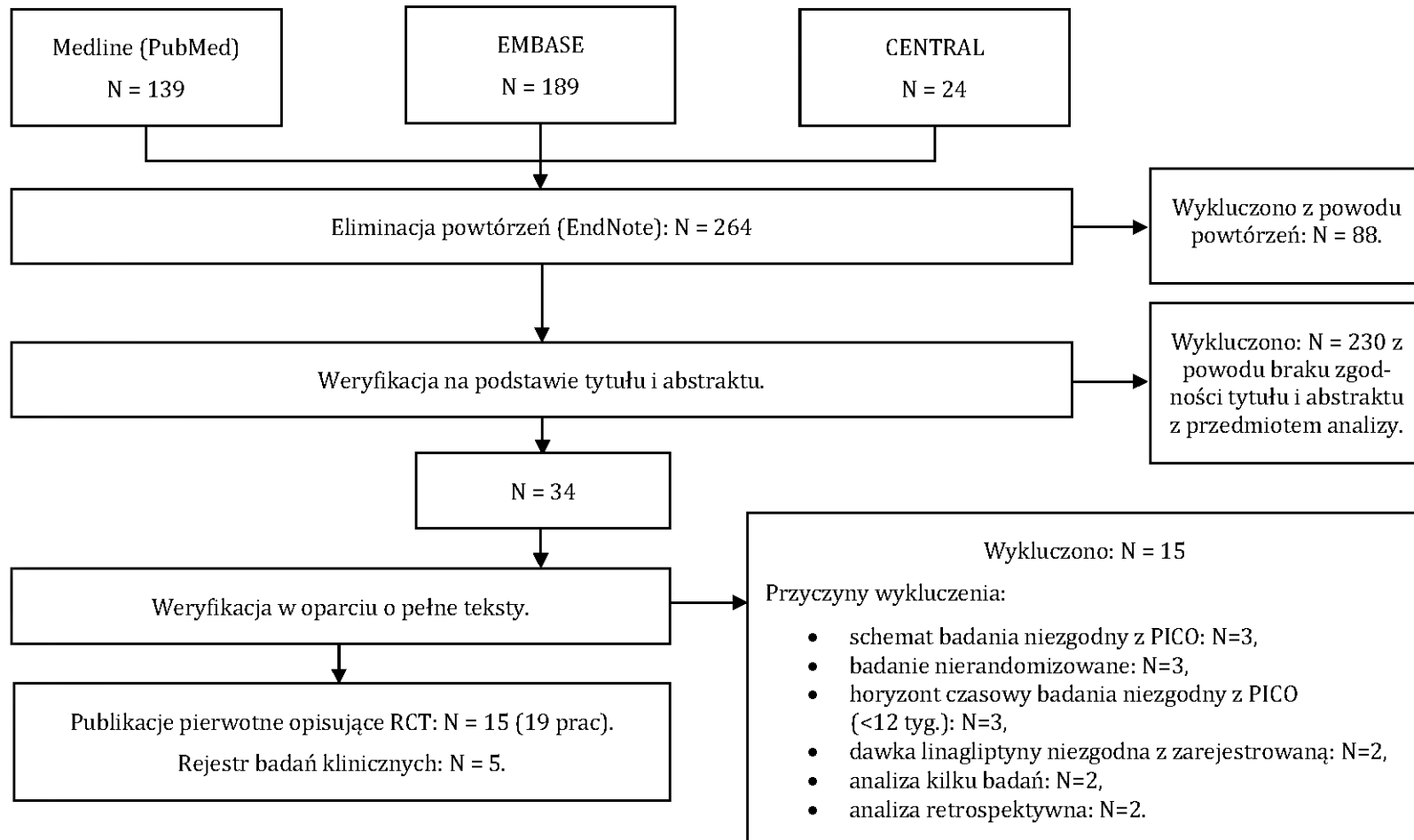
Nr badania	Tytuł badania	Informacja o włączeniu / wykluczeniu
badania włączone		
NCT00309608	Efficacy and Safety of BI 1356 BS (Linagliptin) in Combination With Metformin in Patients With type2 Diabetes	badanie włączone w wyniku przeglądu systematycznego - Forst 2010
NCT00601250	Efficacy and Safety of B I1356 (Linagliptin) vs. Placebo Added to Metformin Background Therapy in Patients With Type 2 Diabetes	badanie włączone w wyniku przeglądu systematycznego - Taskinen 2011

Nr badania	Tytuł badania	Informacja o włączeniu / wykluczeniu
NCT00602472	BI 1356 (Linagliptin) in Combination With Metformin and a Sulphonylurea in Type 2 Diabetes	badanie włączone w wyniku przeglądu systematycznego - Owens 2011
NCT00621140	Efficacy and Safety of BI 1356 (Linagliptin) Versus Placebo in Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycemic Control	badanie włączone w wyniku przeglądu systematycznego - del Prato 2011
NCT00622284	Efficacy and Safety of BI 1356 in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes	badanie włączone w wyniku przeglądu systematycznego - Gallwitz 2012
NCT00654381	Japanese P III vs Voglibose and Placebo	badanie włączone w wyniku przeglądu systematycznego - Kawamori 2012
NCT00716092	The Effect of Linagliptin (BI 1356) on 24h-glucose Control and Various Biomarkers in Type 2 Diabetic Patients	badanie włączone w wyniku przeglądu systematycznego - Rauch 2012
NCT00740051	A Randomised, db, Placebo-controlled Study of BI 1356 for 18 Weeks Followed by a 34 Week Double-blind Extension Period (Placebo Patients Switched to Glimepiride) in Type 2 Diabetic Patients for Whom Treatment With Metformin is Inappropriate	badanie włączone w wyniku przeglądu systematycznego - Barnett 2012
NCT00798161	Safety and Efficacy of Linagliptin (BI 1356) Plus Metformin in Type 2 Diabetes, Factorial Design	badanie włączone w wyniku przeglądu systematycznego - Haak 2012
NCT00915772	Treatment of Type 2 Diabetes With Linagliptin 2.5 mg Bid + Metformin 500 or 1000mgBid and Metformin 1000mgBid	badanie włączone - kontynuacja badania Haak 2012
NCT01012037	Linagliptin 2.5 mg Twice Daily Versus 5 mg Once Daily as add-on Therapy to Twice Daily Metformin in Type 2 Diabetes	badanie włączone w wyniku przeglądu systematycznego - Ross 2012
NCT01547104	Effect of Linagliptin in Comparison With Glimepiride as Add on to Metformin on Postprandial Beta Cell Function, Postprandial Metabolism and Oxidative Stress in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	badanie Forst 2014 włączone do przeglądu systematycznego
NCT01194830	Efficacy and Safety of Linagliptin (BI 1356) in Black/African Americans With Type 2 Diabetes With a MTT Sub-study	badanie włączone w wyniku przeglądu systematycznego - Thrasher 2012
NCT00954447	Efficacy and Safety of Linagliptin in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes	badanie Yki-Jarvinen 2013 włączone do przeglądu systematycznego
NCT01084005	Efficacy and Safety of Linagliptin in Elderly Patients With Type 2 Diabetes	badanie Barnett 2013 włączone do przeglądu systematycznego
NCT00328172	Efficacy and Safety of 3 Doses of BI1356 (Linagliptin) in Type 2 Diabetes Patients	badanie włączone - monoterapia
NCT00800683	Safety and Efficacy in Type 2 Diabetic Patients With Severe Chronic Renal Impairment, 5 mg BI 1356 (Linagliptin) vs. Placebo, Insulin Background Inclusive	badanie włączone
NCT01214239	Efficacy and Safety Study of Linagliptin (5 mg Administered Orally Once Daily) Over 24 Weeks, in Drug naïve or Previously Treated Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycaemic Control	badanie włączone - monoterapia
NCT01215097	Efficacy and Safety Study of Linagliptin (5 mg Administered Orally Once Daily) Over 24 Weeks in Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycaemic Control Despite Metformin Therapy	badanie włączone - terapia dwulekowa

Nr badania	Tytuł badania	Informacja o włączeniu / wykluczeniu
NCT01087502	Safety and Efficacy of Linagliptin in Type-2-diabetes Mellitus Patients With Moderate to Severe Renal Impairment	badanie włączone
badania wykluczone		
NCT00641043	Efficacy vs Placebo as Initial Combination Therapy With Pioglitazone	badanie wykluczone w wyniku przeglądu systematycznego - Gomis 2011
NCT00736099	Safety and Efficacy of Linagliptin (BI 1356) as Monotherapy or in Combination in Type 2 DM	badanie wykluczone (nie jest to RCT)
NCT00819091	Randomized, Double-blind (db), Placebo-controlled 18 Week Study of Linagliptin (BI 1356) in Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycaemic Control on a Sulfonylurea Drug	badanie wykluczone w wyniku przeglądu systematycznego - Lewin 2012
NCT00935220	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Trial With Linagliptin (BI 1356) 5mg in African American Type 2 Diabetic Patients	badanie wykluczone (nie jest to RCT)
NCT00996658	Linagliptin Versus Placebo in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycaemic Control on Metformin in Combination With Pioglitazone	badanie wykluczone (pacjenci stosowali linagliptynę w połączeniu z MET i TZD)
NCT01183013	30 Week Parallel Group Comparison Study of Linagliptin + Pioglitazone (5+15, 5+30 and 5+45 mg) qd Versus Respective Monotherapies, Followed by a Comparison of 5mg+30mg and 5mg+45mg Versus Respective Monotherapies in Type 2 Diabetes for up to 54 Weeks	badanie wykluczone (terapia skojarzona linagliptyny z pioglitazonem)
NCT01204294	Comprehensive Add on Study in Japan	badanie wykluczone w wyniku przeglądu systematycznego - Inagaki 2013
NCT01383356	Comparison of the Bioavailability of Metformin Between Medium Dose Linagliptin/Metformin Tablets and Medium Dose Glucophage Tablet Given With Linagliptin Tablet	badanie wykluczone (dawkowanie niezgodne z ChPL; badanie single-dose; populacja zdrowych pacjentów)
badania zakończone - bez wyników dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov		
NCT01422876	Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) / Linagliptin (BI 1356) Fixed Dose Combination in Treatment naïve and Metformin Treated Type 2 Diabetes Patients	badanie zakończone w sierpniu 2013 r. - brak wyników
NCT01438814	Linagliptin in Combination With Metformin in Treatment Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Insufficient Glycaemic Control	badanie zakończone w marcu 2013 r. - brak wyników
NCT01512979	Linagliptin and Metformin Versus Linagliptin in Newly Diagnosed, Untreated Type 2 Diabetes	badanie zakończone w kwietniu 2013 r. - brak wyników
badania w toku		
NCT01243424	CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes	badanie w toku - rekrutacja zakończona
NCT01342484	Finding a Safe and Effective Dose of Linagliptin in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes	badanie w toku - etap rekrutacji pacjentów
NCT01617824	Rapid Effects Linagliptin on Monocyte Polarization in Type 2 Diabetes	badanie w toku - etap rekrutacji pacjentów
NCT01677104	The Microvascular Function of GLP-1 and Its Analogues	badanie w toku - etap rekrutacji pacjentów
NCT01708902	Study to Compare the Efficacy and Safety of Administration of the Fix Dose Combination of Linagliptin Plus Metformin in Drug naïve Type 2 Patients	badanie w toku - etap rekrutacji pacjentów
NCT01734785	Safety and Efficacy of the Combination of Empagliflozin and Linagliptin Compared to Linagliptin Alone Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes	badanie w toku - etap rekrutacji pacjentów
NCT01778049	Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Background Metformin in Patient With Type 2 Diabetes	badanie w toku - etap rekrutacji pacjentów

Nr badania	Tytuł badania	Informacja o włączeniu / wykluczeniu
NCT01792518	MARLINA : Efficacy, Safety & Modification of Albuminuria in Type 2 Diabetes Subjects With Renal Disease With LINAgliptin	badanie w toku - etap rekrutacji pacjentów
NCT01835678	Effects of Linagliptin on Renal Endothelium Function in Patients With Type 2 Diabetes.	badanie w toku - etap rekrutacji pacjentów
NCT01897532	Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Vascular Risk	badanie w toku - etap rekrutacji pacjentów
NCT01903070	Effects of Linagliptin on Active GLP-1 Concentrations in Subjects With Renal Impairment	badanie w toku - etap rekrutacji pacjentów
NCT01703286	ENDOTHELINA - Mechanistic Pilot Trial to Evaluate Endothelial Impact of Linagliptin in Type 2 Diabetic Patients	badanie jeszcze nie rozpoczęte
NCT01888796	Diastolic Dysfunction (Diast Dysfkt)	badanie jeszcze nie rozpoczęte
NCT02061969	ADA Linagliptin in Long Term Care	badanie jeszcze nie rozpoczęte

Ryc. 3. Selekcja badań włączonych do opracowania (linagliptyna – przegląd badań klinicznych).



2.4.1 Charakterystyka badań klinicznych

Do przeglądu systematycznego dla produktu Trajenta® zakwalifikowano następujące badania:

- 1 badanie porównujące linagliptynę z sitagliptyną w monoterapii: Rauch 2012;
- 3 badania porównujące linagliptynę z glimepirydem w w skojarzeniu z metforminą: Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014;
- 4 badania porównujące linagliptynę z placebo w monoterapii: Barnett 2012, del Prato 2011, Haak 2012, Kawamori 2012;
- 3 badania porównujące linagliptynę z placebo w skojarzeniu z metforminą: Forst 2010, Ross 2012, Taskinen 2011,;
- 1 badanie porównujące linagliptynę z placebo w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika): Owens 2011
- 4 badania porównujące linagliptynę z placebo, w których pacjenci przyjmowali linagliptynę w monoterapii bądź w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi : McGill 2013, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013, Barnett 2013.

W badaniach McGill 2013, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013 i Barnett 2013 porównywano linagliptynę z placebo, przy czym tylko część pacjentów przyjmowała linagliptynę zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem (w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, metforminą i pochodną sulfonilomocznika, insuliną lub insuliną i metforminą). Pozostałym pacjentom linagliptynę podawano w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi, przy czym połączenia te nie były zgodne z ChPL dla linagliptyny. W badaniu Thrasher 2012 najczęstszym leczeniem towarzyszącym była metformina. W badaniu Yki-Järvinen 2013 ok 75% pacjentów przyjmowało metforminę z insuliną. W badaniu Barnett 2013 łącznie około 41% pacjentów przyjmowało linagliptynę zgodnie z ChPL. Aby rozszerzyć wnioskowanie nt. bezpieczeństwa terapii, zdecydowano się na włączenie tych badań do analizy bezpieczeństwa. W tabeli poniżej przedstawiono stosowane leczenie towarzyszące w badaniach McGill 2013, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013, Barnett 2013., (por. Tab. 13).

Tab. 13. Leczenie towarzyszące w badaniach McGill 2013, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013 i Barnett 2013.

	McGill 2013		Thrasher 2012		Yki-Järvinen 2013		Barnett 2013	
	LINA n (%)	placebo n (%)	LINA n (%)	placebo n (%)	LINA n (%)	placebo n (%)	LINA n (%)	placebo n (%)
leczenie towarzyszące zgodne z ChPL								
brak leczenia	-	-	16 (15,1)	11 (9,2)	-	-	-	-
MET	-	-	87 (82,1)	98 (81,7)	-	-	43 (26,9)	21 (26,9)
MET + insulina	-	-	-	-	470 (76,1)	464 (75,2)	15 (9,4)	12 (15,4)
insulina w monoterapii	39 (57,4)	46 (70,8)	-	-	96 (15,5)	102 (16,5)	7 (4,4)	2 (2,6)
leczenie towarzyszące niezgodne z ChPL								
MET + SU	-	-	-	-	-	-	64 (40,0)	36 (46,2)
MET + pioglitazon	-	-	-	-	6 (1,0)	6 (1,0)	-	-
MET + meglitynid	-	-	-	-	-	-	1 (0,6)	0 (0,0)
MET + SU + inhibitor α -glukozydazy	-	-	-	-	-	-	1 (0,6)	0 (0,0)
MET + SU + insulina	-	-	-	-	-	-	9 (5,6)	0 (0,0)
insulina w terapii skojarzonej	15 (22,1)	9 (13,8)	-	-	-	-	4 (2,5)*	1 (1,3)*
SU	9 (13,2)	7 (10,8)	18 (17,0)	20 (16,7)	-	-	16 (10,0)	6 (7,7)
SU w terapii skojarzonej z innymi OAD	4 (5,9)	2 (3,0)	-	-	-	-	-	-
glitazon	0 (0,0)	1 (1,5)	-	-	-	-	-	-
inhibitor α -glukozydazy + glinidy	1 (1,5)	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-
tiazolidynodion	-	-	1 (0,9)	1 (0,8)	6 (1,0)	6 (1,0)	-	-
inhibitory DPP-4	-	-	0 (0,0)	1 (0,8)	-	-	-	-
*insulina+SU								

Badanie Rauch 2012 włączono do przeglądu pomimo horyzontu czasowego niezgodnego z analizowanym PICO (<12 tyg.). Niemniej, jest to jedyne odnalezione badanie porównujące stosowanie linagliptyny i sitagliptyny wśród pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniu tym porównywano linagliptynę z placebo, zaś grupa sitagliptyny dołączona została jako dodatkowa grupa kontrolna i jak wskazują autorzy – badanie nie zostało zaprojektowane pod kątem odpowiedniej mocy testu do porównania skuteczności i bezpieczeństwa linagliptyny z sitagliptyną. W niniejszym przeglądzie badanie to włączono jedynie w zakresie porównania bezpieczeństwa z sitagliptyną. Ze względu na krótki okres obserwacji nie analizowano wyników dotyczących skuteczności.

Wszystkie włączone badania, z wyjątkiem Forst 2014, były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi i przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Badanie Forst 2014 miało charakter otwarty. Wszystkie włączone badania z wyjątkiem Forst 2014 są wieloośrodkowe, przy czym w publikacji Rauch 2012 nie podano liczby ośrodków biorących udział w badaniu. Spośród badań z podaną informacją o krajach, w których znajdowały się ośrodki, jedynie badanie Kawamori 2012 przeprowadzone zostało w jednym kraju (Japonia).

Z wyjątkiem badania Rauch 2012, czas obserwacji dla dostępnych badań wyniósł od 12 do 104 tygodni. Liczebność populacji w badaniach jest zróżnicowana – od 121 do 1552 pacjentów. We wszystkich badaniach szczegółowo opisano protokół leczenia oraz zastosowane metody statystyczne. W każdym z badań podano również uzasadnienie liczebności próby (w badaniu Rauch 2012 dla grupy linagliptyny i placebo). Dokładną charakterystykę badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej (Tab. 14 oraz Tab. 15).

Tab. 14. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny (cz. I).

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
Monoterapia								
Barnett 2012	grupa linagliptyny: brak – 55,1%, 1 lek – 42,9%, ≥2 leki – 2,0% grupa placebo/glimepiryd: brak – 52,1%, 1 lek – 46,6%, ≥2 leki – 1,4%	53, Filipiny, Kanada, Meksyk, Rosja, Rumunia, Ukraina, USA	227	okres przed randomizacją: 6 tygodni ^I okres po randomizacji: 52 tygodnie (18 tyg. placebo, 34 tyg. glimepiryd)	osoby z cukrzycą typu 2 niekwalifikujące się do leczenia MET	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) N=151	placebo (18 tyg.) glimepiryd (1-4 mg 1x dz.; 34 tyg.) N=76	porównywalne
del Prato 2011	brak wcześniejszego leczenia lub przyjmowanie 1 doustnego leku przeciwcukrzycowego (z wyłączeniem TZD)	66, Chorwacja, Holandia, Indie, Izrael, Malezja, Polska, Rumunia, Słowacja, Tajlandia, Ukraina, Włochy	503	okres przed randomizacją: 6 tygodni ^I okres po randomizacji: 24 tygodnie	osoby z cukrzycą typu 2	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) N=336	placebo N=167	brak danych ^ε
Haak 2012	brak wcześniejszego leczenia lub stosowanie nie więcej niż 1 doustnego leku przeciwcukrzycowego	33, 14 państw	791	okres przed randomizacją: 6 tygodni ^I okres po randomizacji: 24 tygodnie	osoby z cukrzycą typu 2	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) N=142	placebo N=72	brak danych ^Δ
Kawamori 2012	1 lub 2 doustne leki przeciwcukrzycowe	47, Japonia	561	okres przed randomizacją: 4 tygodnie ^{II} okres po randomizacji: 26 tygodni	osoby z cukrzycą typu 2	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) N=159	placebo N=80	porównywalne

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
Rauch 2012	terapia 1 doustnym lekiem przeciwcukrzycowym	brak danych	121	okres przed randomizacją: 4 tygodnie ^{III} okres po randomizacji: 6 tygodni ^{IV}	osoby z cukrzycą	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) N=40	sitagliptyna (100 mg, 1x dz.) N=41	brak danych ^α
Terapia dwulekowa								
Forst 2010	MET w monoterapii lub w połączeniu z innym doustnym lekiem hipoglikemizującym	45, Francja, Niemcy, Słowacja, Szwecja, Ukraina, Wielka Brytania	333	okres przed randomizacją: 6 tygodni ^V okres po randomizacji: 12 tygodni	osoby z cukrzycą typu 2	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia MET N=66	placebo oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia MET N=71 glimepiryd (początkowa dawka 1 mg 1x dz.) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia MET [§] N=65	brak danych ^Δ
Gallwitz 2012	MET w monoterapii lub w połączeniu z innym doustnym lekiem hipoglikemizującym (innym niż pioglitazon i rozyglitazon)	209, Bułgaria, Dania, Francja, Holandia, Hongkong, Indie, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Polska, Południowa Afryka, Szwecja, USA, Węgry, Wielka Brytania, Włochy	1552	okres przed randomizacją: 6 tygodni ^I okres po randomizacji: 104 tygodnie (+1 tydz. follow-up)	osoby z cukrzycą typu 2	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia MET N=776	glimepiryd (początkowa dawka 1 mg 1x dz.) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia MET N=776	porównywalne

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
Ross 2012	MET w monoterapii lub w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym – SU, meglitynidem, inhibitorem DPP-4 lub α -glukozydazy	81, Belgia, Francja, Hiszpania, Holandia, Indie, Kanada, Malezja, Republika Korei, Włochy	491	okres przed randomizacją: 6 tygodni ^{VI} okres po randomizacji: 12 tygodni	osoby z cukrzycą typu 2	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) w skojarzeniu z MET N=224 linagliptyna (2,5 mg, 2x dz.) w skojarzeniu z MET N=223	placebo w skojarzeniu z MET N=44	porównywalne
Taskinen 2011	MET w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwcukrzycowym	82, Czechy, Finlandia, Grecja, Indie, Izrael, Meksyk, Nowa Zelandia, Rosja, Szwecja, USA	701	okres przed randomizacją: 6 tygodni ^{VII} okres po randomizacji: 25 tygodni ^{VIII}	osoby z cukrzycą typu 2	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) w skojarzeniu z MET N=523†	placebo w skojarzeniu z MET N=177	porównywalne
Forst 2014	metformina w monoterapii	1 ośrodek	40	okres po randomizacji: 12 tygodni	pacjenci z cukrzycą typu 2	Linagliptyna (5 mg, 1 x dz.) w skojarzeniu z MET N=19	Glimepiryd (1-4 mg dz.) w skojarzeniu z MET N=20	brak danych
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	ustabilizowana terapia MET w połączeniu z SU	100, Argentyna, Belgia, Chiny, Filipiny, Kanada, Korea, Niemcy, Rosja, Tajwan, Turcja, Wielka Brytania	1058	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 24 tygodnie	osoby z cukrzycą typu 2	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=793	placebo oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=265	porównywalne
leczenie skojarzone								

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
McGill 2013	insulina (w monoterapii lub w skojarzeniu) lub SU (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi OAD) lub glitazon lub inhibitor α -glukozydazy w skojarzeniu z glinidem	53, Australia, Hongkong, Izrael, Nowa Zelandia, Ukraina, USA	133	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 53 tygodnie ^{VIII}	osoby z cukrzycą typu 2 i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek	linagliptyna (5 mg, 1 x dziennie) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=68	placebo oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=65	brak
Thrasher 2012	brak wcześniejszego leczenia lub maksymalnie 1 dosutny lek przeciwcukrzycowy	74, USA	226	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 25 tygodni ^{VIII}	osoby rasy czarnej lub afroamerykańskiej z cukrzycą typu 2*	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) w monoterapii bądź kontynuacja wcześniejszego leczenia N=106	placebo w monoterapii bądź kontynuacja wcześniejszego leczenia N=120	brak danych ^A
Yki-Järvinen 2013	insulina w monoterapii lub w skojarzeniu z OAS	167 Argentyna, Belgia, Brazylia, Kanada, Czechy, Finland, Niemcy, Grecja, Włochy, Korea, Meksyk, Holandia, Norway, Peru, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Tajwan, Stany Zjednoczone	1263	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: co najmniej 52 tygodnie ^{IX}	pacjenci z cukrzycą typu 2	linagliptyna (5 mg 1xdz.) + insulina bazalna + OAD N=631	placebo + insulina bazalna + OAD N=630	porównywalne
Barnett 2013	wcześniejsze leczenie metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, insuliną bazalną	33 Australia, Kanada, Dania, Holandia, Szwecja	241	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 24 tygodnie	pacjenci z cukrzycą typu 2 w wieku ≥ 70 lat	Linagliptyna (5 mg 1xdz.) + dotychczasowe leczenie N=162	placebo + dotychczasowe leczenie N=79	porównywalne

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
<p>I – pacjenci wcześniej leczeni – 4 tyg. okres wymywania i 2 tyg. placebo (bez zaślepienia); pacjenci wcześniej nieleczeni – 2 tyg. placebo (bez zaślepienia);</p> <p>II – pacjenci przyjmujący 1 lub 2 OADy – 2 tyg. okres wymywania i 2 tyg. placebo; pacjenci wcześniej nieleczeni – 2 tyg. placebo;</p> <p>III – 2 tyg. okres wymywania i 2 tyg. placebo (bez zaślepienia);</p> <p>IV – w tym 2 tyg. follow-up;</p> <p>V – pacjenci przyjmujący wcześniej MET w połączeniu z innym doustnym lekiem hipoglikemizującym – 6 tyg. okres wymywania, w tym 2 tyg. placebo (bez zaślepienia); pacjenci przyjmujący MET w monoterapii – 2 tyg. placebo (bez zaślepienia);</p> <p>VI – pacjenci leczeni terapią skojarzoną – 4 tyg. okres wymywania i 2 tyg. placebo (bez zaślepienia); pacjenci leczeni MET w monoterapii – 2 tyg. placebo (bez zaślepienia);</p> <p>VII – pacjenci przyjmujący MET w skojarzeniu zaprzestawali stosowanie leku przeciw cukrzycowego innego niż MET i uczestniczyli w 4 tyg. okresie wymywania i 2 tyg. placebo (bez zaślepienia); pacjenci stosujący MET w monoterapii – 2 tyg. placebo (bez zaślepienia);</p> <p>VIII – w tym 1 tydz. follow-up;</p> <p>IX – pacjenci randomizowani do badania wcześniej mogli kontynuować leczenie aż do zamknięcia badania, maksymalny czas trwania terapii wynosił 110 tygodni</p> <p>X – podczas pierwszych 24 tygodni badania dawka insuliny i OADów pozostawała stała, po 24 tygodniach terapii istniała możliwość dostosowania dawki insuliny bazalnej (ale nie OADów)</p> <p>§ – pacjenci przyjmujący wcześniej MET w połączeniu z innym doustnym lekiem hipoglikemizującym po okresie wymywania przerywali stosowanie leku innego niż MET;</p> <p>£ – randomizacja prowadzona była m.in. ze względu na wcześniejsze stosowanie OAD, przy czym w zamieszczonej charakterystyce początkowej pacjentów, nie przedstawiono tego parametru;</p> <p>À – nie podano, w oparciu o jaki parametr przeprowadzona została randomizacja;</p> <p>α – nie przedstawiono charakterystyki początkowej pacjentów w podziale na grupy;</p> <p>* około połowa pacjentów miała łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek;</p>								

Tab. 15. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny (cz. II).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
Barnett 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	Opisane	tak
del Prato 2011	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	Opisane	tak
Forst 2010	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*	równoległe	opisany	Opisane	tak
Gallwitz 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	Opisane	tak
Haak 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	Opisane	tak
Kawamori 2012	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	Opisane	tak
McGill 2013	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	Opisane	tak
Owens 2011	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	Opisane	tak
Rauch 2012	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	Opisane	tylko dla porównania linagliptyna vs placebo
Ross 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	Opisane	tak
Taskinen 2011	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	Opisane	tak
Thrasher 2012	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	Opisane	tak
Forst 2014	jednoośrodkowe, otwarte badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	opisany	Opisane	tak
Yki-Järvinen 2013	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	Opisane	tak

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
Barnett 2013	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	Opisane	tak
* zaślepienie dotyczyło grupy linagliptyny i placebo, grupa glimepirydu nie była zaślepiena;					

2.4.2 Opis populacji

W Tab. 16 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do przeglądu systematycznego. We wszystkich badaniach autorzy przedstawili kryteria włączenia i wykluczenia z badania. Większość badań była zbliżona pod względem kryterium wiekowego – wiek od 18 do 80 lat. Do badania Forst 2010 oraz Kawamori 2012 włączano pacjentów w innym przedziale wiekowym, odpowiednio 21-75 lat oraz 20-80 lat. W badaniu Barnett 2013 wzięli udział pacjenci w wieku > 70 lat. Większość badań w kryteriach włączenia miało kryterium BMI ≤ 40 kg/m². W badaniu Forst 2010 dodatkowo podano dolną wartość BMI (25 kg/m²), a w badaniach McGill 2013, Ross 2012 oraz Thrasher 2012 włączano pacjentów z BMI ≤ 45 kg/m².

We wszystkich badaniach poza Rauch 2012 zamieszczono charakterystykę badanych grup. Dane dotyczące czasu trwania cukrzycy przedstawiono wyłącznie w pracy Forst 2010, Forst 2014 i Yki-Järvinen 2013. W badaniu del Prato 2011, Thrasher 2012 oraz Owens 2011 nie zamieszczono wartości początkowej poziomu HbA1c. Charakterystykę populacji włączonych badań zawarto w Tab. 17.

Tab. 16. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Barnett 2012	kobiety i mężczyźni w wieku 18-80 lat; cukrzyca typu 2; niewystarczająca kontrola glikemii (pacjenci wcześniej nieleczeni: HbA1c 7,0-10,0%, 7,0-9,0% w Kanadzie; pacjenci przyjmujący doustne leki przeciwciukrzycowe: HbA1c 6,5-9,0%); osoby niekwalifikujące się do leczenia MET; BMI ≤ 40 kg/m ² ; pacjenci uprzednio nieleczeni definiowani jako osoby, które nigdy nie otrzymały leczenia hipoglikemizującego lub przeszli okres wymywania ≥ 10 tyg.; leczenie hipoglikemizujące niezmiennione przez ≥ 10 tyg. poprzedzających zgodę na badanie	zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; ciężka niewydolność nerek (szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≤ 30 ml/min w oparciu o równanie MDRD); zaburzenia czynności wątroby (poziomy ALT, AST, ALP wyższe niż 3 x górna wartość prawidłowa); dziedziczna nietolerancja galaktozy; terapia GLP-1, TZD, insuliną lub lekami stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu ostatnich 3 m-cy lub stosowanie badanego leku w ciągu ostatnich 2 m-cy; nadwrażliwość lub alergia na badany lek; kobiety w wieku przedmenopauzalnym: w ciąży, karmiące lub niestosujące antykoncepcji

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
del Prato 2011	wiek 18-80 lat, BMI ≤ 40 kg/m ² ; osoby uprzednio nieleczone lub przyjmujące 1 OAD (z wył. TZD); poziom HbA1c u osób wcześniej leczonych: 6,5-9,0%, u osób wcześniej nie leczonych: 7,0-10,0%; poziom HbA1c na początku okresu przed randomizacją 7,0-10,0% w obu grupach	zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 m-cy od włączenia do badania; zaburzenia czynności wątroby w badaniu przesiewowym; przyjmowanie rozyglitazonu, pioglitazonu, analogów GLP-1, insuliny, leków stosowanych w leczeniu otyłości (np. sibutramina, rimonabant, orlistat) w ciągu 3 m-cy od włączenia do badania; przyjmowanie steroidów systemowych; osoby, u których nastąpiła zmiana dawki leku stosowanego w leczeniu hormonem tarczycy w ciągu 6 tyg. od skringingu
Forst 2010	cukrzyca typu 2 trwająca ≥ 3 m-ce; kobiety i mężczyźni w wieku 21-75 lat; BMI 25-40 kg/m ² ; niewystarczająca kontrola hipoglikemii pomimo wcześniejszego leczenia MET (poziom HbA1c 7,0-9,0%) lub MET w połączeniu z innym doustnym lekiem hipoglikemizującym, innym niż pioglitazon i rozyglitazon (poziom HbA1c 7,5-10,0%); leczenie przeciwcukrzycowe bez zmian przez 10 tyg. przed skringiem	stężenie glukozy w osoczu na czczo $>13,3$ mmol/l (pomiar wykonany w 2 różnych dniach); wcześniejsza terapia pioglitazonem lub rozyglitazonem w ciągu 6 m-cy lub insuliną w ciągu 3 m-cy przed skringiem; istotne kliniczne choroby sercowo-naczyniowe, zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 m-cy przed rekrutacją; co najmniej jeden nieprawidłowy wynik laboratoryjny
Gallwitz 2012	wiek 18-80 lat; cukrzyca typu 2; terapia MET w stabilnej dawce 1500mg/dzień lub wyższej (lub maksymalnej tolerowanej dawce niższej niż 1500 mg/dzień) w monoterapii lub w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym; HbA1c 6,5-10,0% (monoterapia MET) lub 6,0-9,0% (terapia skojarzona); BMI ≤ 40 kg/m ² ; HbA1c 6,5-10,0% na początku badania przesiewowego	zdiagnozowany zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 m-cy przed badaniem przesiewowym; niewydolność wątroby; terapia rozyglitazonem, pioglitazonem, analogiem lub agonistą GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu 3 m-cy przed skringiem
Haak 2012	wiek 18-80 lat; cukrzyca typu 2; BMI ≤ 40 kg/m ² ; brak wcześniejszego leczenia lub stosowanie nie więcej niż 1 OAD (niezmiennie przez 10 tyg. przed włączeniem do badania); HbA1c w badaniu przesiewowym $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,5\%$ (osoby wcześniej leczone) oraz $\geq 7,5\%$ i $< 11,0\%$ (osoby wcześniej nieleczone); HbA1c na początku okresu placebo $\geq 7,5\%$ i $< 11,0\%$	wcześniejsza terapia rozyglitazonem, pioglitazonem, analogiem GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu 3 m-cy; przyjmowanie steroidów systemowych i osoby, u których nastąpiła zmiana dawki leku stosowanego w leczeniu hormonem tarczycy, w ciągu 6 tyg.; zespolenie omijające żołądek; zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 m-cy; niestabilna lub zastoinowa niewydolność serca; niewydolność nerek lub osłabienie nerek w badaniu przesiewowym; zaburzenia czynności wątroby; nadwrażliwość lub alergia na linagliptynę lub jej składniki pomocnicze, metforminę lub placebo; nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 3 m-cy; ostra lub przewlekła kwasica metaboliczna; dziedziczna nietolerancja galaktozy; kobiety przed menopauzą: w ciąży lub w okresie karmienia
Kawamori 2012	mężczyźni i kobiety w wieku 20-80 lat; cukrzyca typu 2; BMI ≤ 40 kg/m ² ; niewystarczająca kontrola glikemii: HbA1c 7,0-10,0% (pacjenci wcześniej nieleczeni) lub 7,0-9,0% - w badaniu przesiewowym lub 7,0-10,0% - po okresie wymywania (pacjenci przyjmujący 1 lub 2 OADy przez ≥ 10 tyg.)	cięża; poziom glikemii na czczo (FPG) $>13,3$ mmol/l (240 mg/dl) w okresie przed randomizacją; zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; zaburzenia czynności wątroby (poziomy ALT, AST, ALP wyższe niż 3 x górna wartość prawidłowa); terapia glitazonem, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu ostatnich 3 m-cy; stosowanie badanego leku w ciągu ostatnich 2 m-cy; znana nietolerancja, alergia lub nadwrażliwość na woglibozę lub inne towarzyszące leki

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
McGill 2013	pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, spełniający kryterium ciężkich zaburzeń czynności nerek (CKD stopień 4/5) w badaniu przesiewowym musieli mieć eGFR <30 ml/min/1,73m ² ; kobiety (bezpłodne lub stosujące medycznie zatwierdzone metody kontroli urodzeń) i mężczyźni w wieku 18-80 lat; zdiagnozowana cukrzyca typu 2; wcześniejsze leczenie lekami hipoglikemizującymi, w tym insuliną, SU, glinidami, pioglitazonem lub inhibitorem α -glukozydazy; obecne leczenie przeciwcukrzycowe musiało być niezmiennie przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem do badania; przy braku przewlekłego dializowania); HbA1c >7 i $\leq 10\%$; BMI ≤ 45 kg/m ²	zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; wszelkie wymogi do ostrej dializy w ciągu ostatnich 3 m-cy; przeszczep nerki; zaburzenia czynności wątroby; stosowanie innego inhibitora DPP-4 lub leku stosowanego w leczeniu otyłości w ciągu ostatnich 3 m-cy
Owens 2011	cukrzyca typu 2; kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 i ≤ 80 lat; BMI ≤ 40 kg/m ² ; HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$ pomimo stosowania MET w dawce ≥ 1500 mg/dzień (lub w maksymalnej tolerowanej dawce) i maksymalnej tolerowanej dawki SU – dawka i schemat podawania MET i SU były niezmienione przez ≥ 10 tyg. przed włączeniem do badania	warunki kliniczne pacjenta, które w opinii badacza mogą zakłócać jego uczestnictwo i bezpieczeństwo w badaniu; zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; zaburzenia czynności wątroby; niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek; trwająca ostra lub przewlekła kwasica metaboliczna; dziedziczna nietolerancja galaktozy; osoby nie będące w stanie lub nie chcące unikania ciąży i okresu karmienia; terapia rozyglitazonem, pioglitazonem, analogami GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości (np. sibutramina, rimonabant, orlistat) w ciągu 3 m-cy od włączenia do badania
Rauch 2012	wiek 18-80 lat; BMI ≤ 40 kg/m ² ; brak wcześniejszego leczenia lub monoterapia OAD; HbA1c 6,5-10,0%	zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; zaburzenia czynności wątroby; niewydolność nerek; nadwrażliwość lub alergia na linagliptynę, sitagliptynę lub substancje pomocnicze; terapia rozyglitazonem, pioglitazonem, analogami GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu ostatnich 3 m-cy
Ross 2012	cukrzyca typu 2; kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 i ≤ 80 lat; BMI ≤ 45 kg/m ² ; HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$ (monoterapia MET) oraz HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 9,5\%$ (terapia skojarzona MET z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym – SU, meglitynidy, inhibitory DPP-4 lub α -glukozydazy w niezmięnianej dawce przez 12 tyg. przed wyrażeniem zgody na włączenie do badania; wymagana dawka MET to ≥ 1500 mg/dzień lub maksymalna tolerowana dawka 2 x dziennie – niezmięniana przez ≥ 12 tyg. przed randomizacją i w trakcie badania	kobiety przed menopauzą w ciąży, w okresie karmienia lub nie stosujące środków antykoncepcji; p/wsk do MET; zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; zaburzenia czynności wątroby (poziomy ALT, AST, ALP wyższe niż 3 x górna wartość prawidłowa); zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl); terapia TZD, agonistą receptora GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu ostatnich 3 m-cy

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Taskinen 2011	kobiety i mężczyźni w wieku 18-80 lat; zdiagnozowana cukrzyca typu 2; BMI ≤ 40 kg/m ² ; terapia MET w dawce ≥ 1500 mg/dzień (lub maksymalnej tolerowanej) i nie więcej niż 1 innym, doustnym lekiem przeciwcukrzycowym – stosowane niezmiennie przez 10 tyg. przed włączeniem do badania, a dawka MET stabilna przez ≥ 12 tyg. przed randomizacją; w badaniu przesiewowym: HbA1c 7,0-10,0% (pacjenci stosujący MET w monoterapii) oraz 6,5-9,0% (pacjenci leczeni dodatkowo innym lekiem przeciwcukrzycowym); na początku okresu stosowania placebo przed randomizacją HbA1c 7,0-10,0% dla wszystkich pacjentów	terapia rozyglitazonem, pioglitazonem, analogiem GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu 3 m-cy; zmiana dawki leczenia hormonem tarczycy w ciągu 6 tyg.; terapia steroidami systemowymi na dzień włączenia do badania; zaburzenia czynności wątroby (poziomy ALT, AST, ALP wyższe niż 3 x górna wartość prawidłowa); niewydolność lub zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny ≥ 135 μmol/l); przebyty zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; przebyta ostra lub przewlekła kwasica metaboliczna; niestabilna lub ostra niewydolność serca; dziedziczna nietolerancja galaktozy; odwodnienie; uczestnictwo w innym badaniu w ciągu ostatnich 2 m-cy
Thrasher 2012	mężczyźni i kobiety, którzy samodzielnie określili swoją rasę jako czarną lub afroamerykańską; wiek 18-80 lat; zdiagnozowana ≥ 3 m-ce wcześniej cukrzyca typu 2; BMI ≤ 45 kg/m ² ; w badaniu przesiewowym HbA1c ≥ 7,5% i ≤ 11,0%; brak wcześniejszego leczenia lub terapia 1 doustnym lekiem przeciwcukrzycowym – bez zmian przez ≥ 10 tyg. przed skринingiem	cukrzyca typu 1; przebyty zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 3 m-cy przed skринingiem; zaburzenia czynności wątroby (definiowane jako poziomy ALT, AST, ALP wyższe niż 3 x górna wartość prawidłowa); terapia lekami stosowanymi w leczeniu otyłości w ciągu 3 m-cy przed skринingiem lub rozpoczęcie terapii w trakcie trwania badania; stosowanie insuliny lub agonisty GLP-1 w ciągu 3 m-cy przed skринingiem; stosowanie inhibitorów DPP-4; stosowanie steroidów systemowych w trakcie badania przesiewowego; przebyta operacja bariatryczna; osoby stosujące terapię hormonami tarczycy o ile dawka uległa zmianie w ciągu 6 tyg. przed skринingiem
Forst 2014	pacjenci w wieku 45-75 lat; cukrzyca typu 2; poziom HbA1c 6,5-8,5%	zawał serca lub udar w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania; upośledzenie funkcji wątroby lub nerek; więcej niż 1 niewyjaśniony epizod ciężkiej hipoglikemii w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania; wcześniejsze leczenie lekami przeciwcukrzycowymi z wyjątkiem metforminy w ciągu ostatnich 3 miesięcy; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe > 160 lub rozkurczowe > 90 mmHg)
Yki-Järvinen 2013	kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18; cukrzyca typu 2 niewłaściwie kontrolowana (poziom HbA1c ≥ 7,0% i ≤ 10%); BMI ≤ 45 kg/m ² ; terapia insuliną bazalną w monoterapii bądź w skojarzeniu z metforminą i/lub pioglitazonem przez co najmniej 12 tygodni; Dopuszczalne insuliny: glargina, detemir, insulina NPH; stała dawka insuliny w ciągu 12 tygodni do randomizacji, dopuszczalne zmiany dawki < 10% dawki początkowej; całkowita dawka stosowanej insuliny nie mogła ulec zmianie o > 10% wartości wyjściowej w ciągu 12 tygodni przed randomizacją	niekontrolowana hiperglikemia na czczo (poziom glukozy > 13,3 mmol/L) podczas fazy wstępnej przed randomizacją; zawał mięśnia sercowego, udar lub przemijający incydent niedokrwienny w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby; operacja zespolenia omijającego żołądek w ciągu 5 lat do rozpoczęcia badania; nadwrażliwość lub alergia na leki będące przedmiotem badania; przeciwskazania do stosowania metforminy bądź pioglitazonu; leczenie rozyglitazonem, pochodną sulfonylmocznika, analogami GLP-1 inhibitorami DPP-4 bądź lekami na otyłość w ciągu 3 miesięcy do rozpoczęcia badania; uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu 3 miesięcy do rozpoczęcia badania; leczenie kortykosteroidami systemowymi; zmiana w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni do rozpoczęcia badania; ciąża lub karmienie piersią; brak antykoncepcji u kobiet przed menopauzą

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Barnett 2013	mężczyźni i kobiety w wieku >70 lat z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną (poziom HbA1c $\geq 7,0\%$); stabilne dawki metforminy, pochodnej sulfonylomocznika, insuliny bazalnej lub ich kombinacji przez co najmniej 8 tygodni	niekontrolowana glikemia na czczo > 13,3 mmol/l; nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby; zawał mięśnia sercowego, udar lub przemijający incydent niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; operacja bariatryczna; obecne leczenie szybko działającymi lub mieszanymi insulinami, leczenie steroidami; leczenie tiazolidynodionem, meglitinidem, inhibitorami α -glukozydazy, analogami GLP1, inhibitorami DPP4 lub lekami na otyłość w ciągu 3 miesięcy do rozpoczęcia badania

Tab. 17. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny.

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata (średnia \pm SD)	Płeć męska (%)	Czas trwania cukrzycy (lata)	BMI, kg/m ² (średnia \pm SD)	Poziom HbA1c, % (średnia \pm SD)
Barnett 2012	linagliptyna 5 mg 1x dz.	151	56,4 \pm 10,6	36,4	-	29,1 \pm 5,6	8,1 \pm 1,0
	placebo	76	56,7 \pm 9,7	43,4	-	30,2 \pm 5,0	8,1 \pm 0,9
del Prato 2011	linagliptyna 5 mg 1x dz.	336	56,4 \pm 10,1	48,8	-	29,04 \pm 4,80	-
	placebo	167	54,4 \pm 10,3	47,3	-	29,08 \pm 4,84	-
Forst 2010	linagliptyna 5 mg 1x dz. + MET	66	59,6 \pm 9,8	56,1	7,3 \pm 7,5	31,7 \pm 4,5	8,5 \pm 0,8
	glimepiryd + MET	65	59,4 \pm 9,9	63,1	6,7 \pm 5,9	31,5 \pm 4,2	8,2 \pm 0,7
	placebo + MET	71	60,1 \pm 8,1	62,0	6,2 \pm 5,1	32,2 \pm 4,2	8,4 \pm 5,7
Gallwitz 2012	linagliptyna 5 mg 1x dz. + MET	776	59,8 \pm 9,4	60	-	30,2 \pm 4,8	7,7 \pm 0,9
	placebo + MET	775	59,8 \pm 9,4	61	-	30,3 \pm 4,6	7,7 \pm 0,9
Haak 2012	linagliptyna 5 mg 1x dz.	142	56,2 \pm 10,8	56,3	-	29,0 \pm 4,7	8,7 \pm 1,0
	placebo	72	55,7 \pm 11,1	50,0	-	28,6 \pm 5,2	8,7 \pm 1,0
Kawamori 2012	linagliptyna 5 mg 1x dz.	159	60,3 \pm 9,4	69,8	-	24,6 \pm 4,0	8,07 \pm 6,6
	placebo	80	59,7 \pm 8,9	71,3	-	24,3 \pm 3,4	7,95 \pm 1,7
McGill 2013	linagliptyna 5 mg 1x dz.	68	64,0 \pm 10,9	66,2	-	32,3 \pm 5,8	8,2 \pm 1,1
	placebo	65	64,0 \pm 9,6	53,8	-	31,7 \pm 5,9	8,2 \pm 0,9
Owens 2011	linagliptyna 5 mg 1x dz. + MET + SU	792	58,3 \pm 9,9	46,8	-	28,4 \pm 4,8	-
	placebo + MET + SU	263	57,6 \pm 9,7	48,3	-	28,2 \pm 4,5	-
Rauch 2012	linagliptyna 5 mg 1x dz.	40	-	-	-	-	7,3 \pm 0,53
	placebo	40	-	-	-	-	-
Ross 2012	linagliptyna 2,5 mg 2x dz. + MET	223	58,7 \pm 9,9	61,9	-	29,8 \pm 5,2	7,96 \pm 0,78
	linagliptyna 5 mg 1x dz. + MET	224	58,4 \pm 10,6	54,0	-	29,6 \pm 5,0	7,98 \pm 0,72
	placebo + MET	44	59,9 \pm 10,7	47,7	-	28,7 \pm 5,5	7,92 \pm 0,74
Taskinen 2011	linagliptyna 5 mg 1x dz. + MET	523	56,5 \pm 10,1	53	-	29,85 \pm 4,84	8,09 \pm 0,86
	placebo + MET	177	56,6 \pm 10,9	57	-	30,05 \pm 5,01	8,02 \pm 0,88
Thrasher 2012	linagliptyna	106	53,7 \pm 10,1	56,6	-	32,0 \pm 6,1	-
	placebo	120	54,1 \pm 9,9	50,8	-	33,4 \pm 5,4	-
Forst 2014*	linagliptyna + MET	19	65 \pm 8	68,4	7,7 \pm 4,2	-	56,8 \pm 6,9&
	glimepiryd + MET	20	63 \pm 7	70,0	8,0 \pm 4,9	-	57,7 \pm 7,1&
Yki-Järvinen 2013	linagliptyna	631	59,7 \pm 9,9	52,1	83,8**	30,8 \pm 5,4	8,31 \pm 0,85
	placebo	630	60,4 \pm 10,0	52,2	87,4**	31,2 \pm 4,9	8,29 \pm 0,85
Barnett 2013	linagliptyna	162	74,9 \pm 4,4	71,6	-	29,6 \pm 4,7	7,8 \pm 0,8
	placebo	79	74,9 \pm 4,2	62,0	-	29,8 \pm 4,5	7,7 \pm 0,7

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata (średnia ± SD)	Płeć męska (%)	Czas trwania cukrzycy (lata)	BMI, kg/m ² (średnia ± SD)	Poziom HbA1c, % (średnia ± SD)
* w badaniu randomizowano 40 pacjentów, jednak 1 pacjent został wycofany z badania przed rozpoczęciem leczenia z powodu naruszenia protokołu badania i nie został uwzględniony w analizie statystycznej i wyjściowej charakterystyce pacjentów ** >5 lat & (mmol/mol)							

2.4.3 Opis punktów końcowych

W Tab. 18 wymieniono pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe przyjęte w poszczególnych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego. We wszystkich badaniach poza Rauch 2012 pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena zmiany poziomu HbA1c względem wartości początkowej.

Tab. 18. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Barnett 2012	zmiana HbA1c	stopień odpowiedzi w 18 tyg. (odsetek pacjentów osiągających HbA1c <6,5%, HbA1c <7,0% i redukcję HbA1c w odniesieniu do wartości początkowej o ≥0,5%); zmiana glikemii na czczo w 18 tyg. w odniesieniu do wartości początkowej; zmiany HbA1c i FPG w czasie
del Prato 2011	zmiana HbA1c	całkowita odpowiedź – odsetek pacjentów, u których osiągnięto docelowe stężenie HbA1c (<7,0% lub <6,5%); odpowiedź względna – HbA1c obniżone o ≥0,5%; zmniejszenie wartości wyjściowej HbA1c w czasie; obniżenie wartości glikemii na czczo; MTT—zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku
Forst 2010	zmiana HbA1c	zmiana hipoglikemii na czczo; odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c ≤7,0%; odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c niższe o ≥0,5% w odniesieniu do wartości początkowej
Gallwitz 2012	zmiana HbA1c	epizody hipoglikemii; zmiana wagi ciała; zmiana HbA1c po 52 tyg.; redukcja HbA1c w czasie; występowanie HbA1c <7,0% lub <6,5%; redukcja HbA1c o 0,5%; zmiana w glikemii na czczo; zmiana 2hPPG; zmiana cholesterolu (LDL, HDL) i triglicerydów
Haak 2012	średnia zmiana HbA1c	średnia zmiana FPG; średnia zmiana HbA1c i FPG w czasie; odsetek pacjentów wymagających terapii doraźnej
Kawamori 2012	zmiana HbA1c	odsetek pacjentów osiągających HbA1c <6,5% lub <7,0%; zmiana HbA1c w czasie; zmiana FPG; zmiana FPG w czasie
McGill 2013	zmiana HbA1c do 12 tyg.	zmiana HbA1c, FPG, leczenia hipoglikemizującego w tle i masy ciała do 52 tyg.
Owens 2011	zmiana HbA1c	odsetek pacjentów osiągających HbA1c <6,5% lub <7,0%; odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c niższe o ≥0,5% po 24 tyg. terapii; zmiana glikemii na czczo w odniesieniu do wartości początkowej
Rauch 2012	zmiana średniej ważonej stężenia glukozy względem wartości początkowej; zmiana pola pod krzywą czasu-efektu AUEC _{0-2h} dla GLP-1 w następstwie MTT	zmiana FPG względem wartości początkowej; zmiana glukozy w osoczu (AUEC _{0-3h}) w następstwie MTT

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Ross 2012	zmiana HbA1c	zmiana HbA1c i FPG w czasie; odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c niższe o $\geq 0,5\%$ po 12 tyg. terapii; zmiana FPG względem wartości początkowej; użycie terapii do- rażnej
Taskinen 2011	zmiana HbA1c	zmiana FPH i 2hPPG; zmiana HbA1c i FPG w czasie; odsetek pacjentów osiągających HbA1c $< 7,0\%$ lub $< 6,5\%$; odsetek pacjentów osiągających HbA1c o $\geq 0,5\%$ niższe niż wartość początkowa
Thrasher 2012	zmiana HbA1c	redukcja HbA1c w czasie; osiągnięcie HbA1c $< 7,0\%$ lub $< 6,5\%$; osiągnięcie zmiany HbA1c o $\geq 0,5\%$ względem wartości początkowej; zmiana FPG względem wartości początkowej; zmiana jakości życia (QOL) na skali EQ-5D i DTSQs/c
Forst 2014	zmiana HbA1c; poziom glukozy, insuliny, glukagonu, inhibitora aktywatora plazminogenu PAI-1 i asymetrycznej dimetyloargininy; zdarzenia niepożądane; epizody hipoglikemii	
Yki-Järvinen 2013	zmiana HbA1c po 24 tygodniach terapii	zmiana FPG i HbA1c w czasie, zmiana FPG w 52 tygodniu, odsetek pacjentów osiągających HbA1c $< 7,0\%$; odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c niższe o $\geq 0,5\%$; zmiana dawki insuliny; inne oceniane punkty końcowe: stosowanie terapii ratunkowej, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo, parametry laboratoryjne
Barnett 2013	zmiana HbA1c w tygodniu 24	odsetek pacjentów z HbA1c $< 7,0\%$ po 24 tygodniach, odsetek pacjentów z $\geq 0,5\%$ redukcją poziomu HbA1c po 24 tygodniach; zmiana FPG; terapia ratunkowa; odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c ($< 7,5\%$, $< 8,0\%$, $8,5\%$) był analizowany post-hoc inne oceniane punkty końcowe: bezpieczeństwo,

2.4.4 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [2], była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. [13]. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie piętnaście zidentyfikowanych badań jest dostępnych w postaci pełnych raportów. We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. W przypadku 10 badań opisano metodę randomizacji i była ona prawidłowa (Barnett 2012, Gallwitz 2012, Kawamori 2012, Ross 2012, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013, McGill 2013, Owens 2011, Taskinen 2011, Barnett 2013). W pięciu badaniach nie było możliwości określenia skuteczności procesu randomizacji:

- w badaniu del Prato 2011 randomizacja prowadzona była m.in. ze względu na wcześniejsze stosowanie OAD, przy czym w zamieszczonej charakterystyce początkowej pacjentów nie przedstawiono tego parametru,
- w badaniu Rauch 2012 nie przedstawiono charakterystyki początkowej pacjentów w podziale na grupy,

- w badaniu Haak 2012, Forst 2010 i Forst 2014 nie podano w oparciu o jaki parametr przeprowadzona została randomizacja.

Wszystkie włączone badania, z wyjątkiem Forst 2014, przeprowadzone zostały podwójnie ślepią próbą. W czterech badaniach zamieszczono dokładny opis metody zaślepienia i była ona prawidłowa (Forst 2010, Gallwitz 2012, Rauch 2012, Ross 2012 i Barnett 2013). Badanie Forst 2014 miało charakter otwarty.

We wszystkich badaniach opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania (liczbę pacjentów wraz z przyczynami nieukończenia badania). Analizę wyników prowadzono w badaniach w oparciu o analizę per-protocol lub analizę FAS, przy czym definicje poszczególnych typów analiz różniły się między badaniami.

Podsumowując, badania dla linagliptyny były dobrej jakości (średnia ocena w skali Jadad 3,93). Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało z braku opisu metody randomizacji oraz zaślepienia w niektórych badaniach.

Tab. 19. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Barnett 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	11,5	IIA	superiority	FAS ^I , PP ^{II}	Boehringer Ingelheim
del Prato 2011	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	1,4	IIA	superiority	FAS ^{III} , PP ^{IV}	Boehringer Ingelheim
Forst 2010	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; z jedną grupą bez zaślepienia	2	2	1	5	14,1	IIA	superiority ^{XIII}	FAS ^V , PP ^{VI}	Boehringer Ingelheim
Gallwitz 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	23,2	IIA	non-inferiority	FAS ^{III} , PP ^{VII}	Boehringer Ingelheim

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Haak 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	13,1	IIA	superiority	FAS ^{III}	Boehringer Ingelheim
Kawamori 2012	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	3,2	IIA	superiority	FAS ^I	Boehringer Ingelheim
McGill 2013	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1?	1	3	27,1	IIA	superiority	FAS ^{III} , TS ^{VIII}	Boehringer Ingelheim
Owens 2011	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	7,5	IIA	superiority	FAS ^{III} , PP ^{IV}	Boehringer Ingelheim
Rauch 2012	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	2,5	IIA	non-inferiority	PP	Boehringer Ingelheim

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Ross 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	5,5	IIA	non-inferiority i superiority	FAS ^{IX} , PP ^X	Boehringer Ingelheim
Taskinen 2011	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	7,7	IIA	superiority	FAS ^{IX} , PP ^{IV}	Boehringer Ingelheim
Thrasher 2012	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1*	4	28,1*	IIA	superiority	FAS ^X , PP	Boehringer Ingelheim
Forst 2014	jednoośrodkowe, otwarte badanie kliniczne z randomizacją	1	0	1	1	7,7	IIA	b.d.	SAS ^{XII} , FAS ^{XII}	Boehringer Ingelheim
Yki-Järvinen 2013	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	15,7	IIA	superiority	FAS ^I	Boehringer Ingelheim

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Barnett 2013	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	8,7	IIA	superiority	FAS ^{III}	Boehringer Ingelheim

I – populacja randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, i którzy mieli pomiary wykonane na początku badania i co najmniej raz w trakcie jego trwania;
 II – populacja pacjentów bez istotnych naruszeń protokołu dla skuteczności;
 III – populacja randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli wynik pomiaru HbA1c na początku badania oraz co najmniej jeden wykonany w trakcie trwania badania;
 IV – populacja pacjentów FAS z wyłączeniem pacjentów z istotnym naruszeniem protokołu;
 V – populacja randomizowanych pacjentów z co najmniej jednym pomiarem na początku badania oraz co najmniej jednym odpowiednim pomiarem poziomu HbA1c po co najmniej 1 dniu od randomizacji;
 VI – populacja pacjentów, którzy zostali przypisani do grup, i którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;
 VII – populacja pacjentów FAS z wyłączeniem pacjentów z istotnym naruszeniem protokołu, którzy ukończyli co najmniej 684 dni leczenia i mieli pomiar HbA1c w 104 tyg. badania;
 VIII – populacja randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;
 IX – populacja randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli wynik pomiaru HbA1c na początku badania oraz co najmniej jeden wykonany w trakcie trwania badania, z wykorzystaniem LOCF do wpisania brakujących wartości w 12 tyg. bądź wartości zmierzonych po zastosowaniu terapii ratunkowej przed 12 tyg.;
 X – populacja pacjentów FAS z wyłączeniem pacjentów z istotnym naruszeniem protokołu dla skuteczności;
 XI – populacja randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, mają pomiar poziomy HbA1c na początku badania i co najmniej jeden w trakcie trwania badania;
 XII – populacja pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku
 XIII – porównanie linagliptyna vs placebo, glimepiryd vs placebo
 * informacja o powodach nieukończenia badania oraz liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania pochodzą z strony ClinicalTrials.gov;

2.5 Konkluzje dla przeglądu badań klinicznych dla komparatorów

W toku przeszukiwań baz danych zidentyfikowano 15 badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny wśród pacjentów z cukrzycą typu 2. Cztery badania dotyczyły porównania linagliptyny z aktywnym komparatorem – glimepirydem lub sitagliptyną. Linagliptynę z glimepirydem porównywano w badaniach Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014. Jakość tych badań była zadowalająca, dlatego też w dalszym etapie analizy, zrezygnowano z pośredniego porównania linagliptyny z tym komparatorem. W przypadku porównania linagliptyny z sitagliptyną, zidentyfikowane badanie Rauch 2012 okazało się badaniem o niewystarczająco dobrej jakości (nie spełniało kryteriów włączenia ze względu na zbyt krótki horyzont obserwacji, <12 tyg., jednak zostało warunkowo włączone do analizy bezpieczeństwa) i nie pozwoliło na rezygnację z przeprowadzenia porównania pośredniego.

Powyższe wyniki przeglądu systematycznego dla linagliptyny zdeterminowały dalsze kroki postępowania. W celu porównania skuteczności klinicznej z gliklazydem, inhibitorem DPP4 i insuliną konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Z uwagi na liczbę badań dla linagliptyny, przyjęto, że tym wspólnym komparatorem powinno być placebo.

W dalszych etapach analizy przeprowadzono zatem następujące przeglądy systematyczne ukierunkowane na:

- gliklazyd w skojarzeniu z metforminą;
- saksagliptynę, sitagliptynę i wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trójlekowa);
- insulinę bazalną w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trójlekowa).

Metodykę każdego z przeglądów omówiono odpowiednio w rozdziałach 3, 4 i 5.

3 Przegląd systematyczny dla gliklazydu (terapia dwulekowa)

Jak wspomniano wcześniej (por. rozdz. 1.4), spośród pochodnych sulfonilomocznika, jako aktywne komparatory w terapii dwulekowej wybrano glimepiryd i gliklazyd. W toku przeszukiwań randomizowanych badań klinicznych dotyczących linagliptyny, odnaleziono trzy, dobrej jakości, badania porównujące linagliptynę z glimepirydem w terapii dwulekowej (por. rozdz. 2.4). Z tego względu strategię wyszukiwania dla terapii dwulekowej ograniczono do gliklazydu w skojarzeniu z metforminą.

3.1 Wskazanie i dawkowanie pochodnych sulfonilomocznika zgodnie z ChPL

Poniżej przedstawiono charakterystykę pochodnych sulfonilomocznika na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych dla obu leków.

Tab. 20. Charakterystyka pochodnych sulfonilomocznika [8, 7].

Nazwa międzynarodowa	Wskazania
Gliclazidum	<p>Cukrzyca insulinoniezależna typu 2 u dorosłych, kiedy przestrzeganie diety, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie masy ciała nie wystarczają do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Dawkowanie Dorośli i osoby w podeszłym wieku: Doustnie, od 40 do 320 mg na dobę. Dawka dobową do 160 mg może być podawana jednorazowo, natomiast większe dawki należy stosować w 2 dawkach podzielonych. Leczenie świeżo rozpoznanej cukrzycy rozpoczyna się zwykle od dawki 80 mg na dobę. Dawka ta jest zwiększana o 40 do 80 mg na dobę co kilka dni (zwykle co tydzień), aż do unormowania stężenia glukozy we krwi. Dawka maksymalna wynosi 320 mg na dobę. Preparat należy przyjmować razem z posiłkami.</p>
Glimepiride	<p>Cukrzyca typu 2, gdy dieta, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie masy ciała nie są wystarczająco skuteczne. Może być również stosowany w leczeniu skojarzonym z metforminą (w niektórych ChPL – przyp. aut.)</p> <p>Dawkowanie Dawka początkowa wynosi 1 mg glimepirydu na dobę. Jeśli taka dawka zapewnia dobrą kontrolę, należy zastosować ten sposób dawkowania w leczeniu podtrzymującym. W przypadku braku zadowalającej kontroli, dawkę należy stopniowo zwiększać, na podstawie wyników kontroli glikemii; dawki należy podawać w odstępach wynoszących od 1 do 2 tygodni między kolejno wprowadzanymi dawkami, do uzyskania dawki 2, 3 lub 4 mg na dobę. Tylko w wyjątkowych przypadkach dawka glimepirydu większa niż 4 mg na dobę daje lepsze wyniki leczenia. Zalecana dawka maksymalna to 6 mg glimepirydu na dobę</p>

3.2 Metodyka

3.2.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [2] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Strategię przeszukiwania ww. baz dla opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 11.2). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

3.2.2 Selekcja informacji

Selekcji badań w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 3.2.3) z przeglądu systematycznego dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Selekcję badań klinicznych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 28.01.2014.

3.2.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: chorzy z cukrzycą typu 2,
- interwencja: gliklazyd w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa),
- komparatory: placebo,
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne) dotyczące skuteczności leczenia:
 - zmiana poziomu HbA1c;
 - odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c <7,0% lub o $\geq 0,5\%$;
 - zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG) lub po posiłku (PPG);
 - HOMA β lub HOMA IR.
- metodyka badania:
 - randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badania kliniczne (w przypadku braku dostępności badań zaślepionych, do-

puszczono możliwość włączenia badań otwartych spełniających pozostałe kryteria włączenia),

- horyzont czasowy obserwacji ≥ 12 tyg.

3.2.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 3.2.3 oraz:

- metodyka badań – artykuły przeglądowe i poglądowe;
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia.

3.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad. Pracę oceniono także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

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

3.2.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■■■■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■■■■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

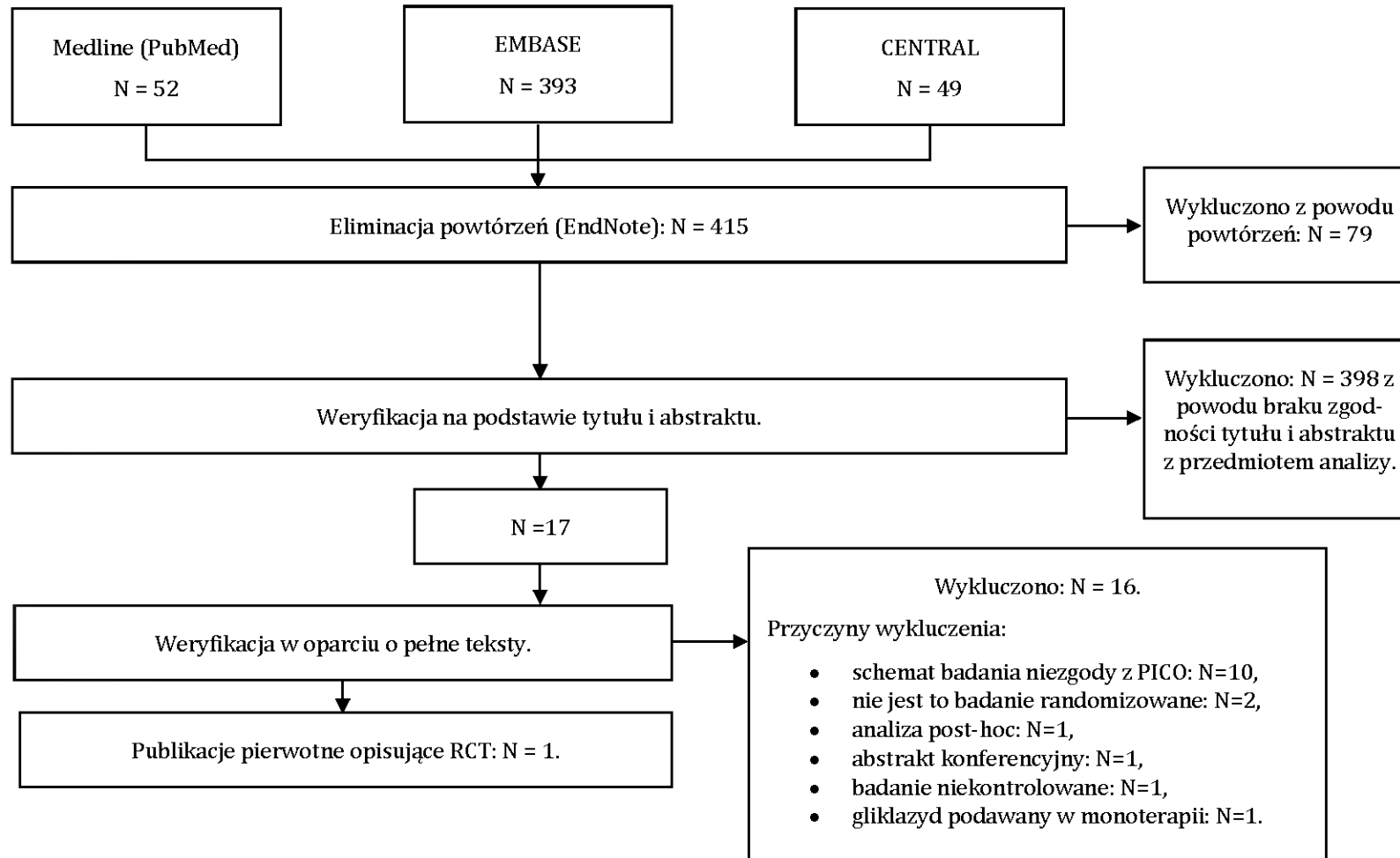
3.3 Wyniki przeglądu badań klinicznych dla gliklazydu (terapia dwulekowa)

3.3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych

W toku przeszukiwania baz danych 415 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 16 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów

włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych, przedstawiono poniżej (Ryc. 4). Do części właściwej przeglądu systematycznego włączono jedną pracę. Osiągnięto pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 12.2 oraz 13.2.

Ryc. 4. Selekcja badań włączonych do opracowania (gliklazyd, terapia dwulekowa – przegląd badań klinicznych).



3.3.2 Charakterystyka badań klinicznych

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano jedno badanie porównujące gliklazyd z placebo w terapii dwulekowej, tj. w skojarzeniu z metforminą. Z uwagi na brak dostępnych badań klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, włączono badanie otwarte.

Badanie Chen 2010 to równoległe, jednoośrodkowe (Chiny) badanie z randomizacją przeprowadzone bez zaślepienia, trwające 16 tygodni. W badaniu tym porównywano stosowanie gliklazydu w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do monoterapii metforminą. Do badania włączono 47 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą, nieleczonych wcześniej lekami przeciwcukrzycowymi. W badaniu Chen 2010 oceniano m.in. zmianę poziomu HbA1c oraz glukozę na czczo w odniesieniu do wartości początkowej. W badaniu tym opisano szczegółowy protokół leczenia oraz wykorzystane metody statystyczne. Nie podano uzasadnienia liczebności próby. Dokładną charakterystykę badania przedstawiono poniżej (Tab. 21 oraz Tab. 22).

Tab. 21. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla gliklazydu, terapia dwulekowa (cz. I).

Badanie	Chen 2010
Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	1, Chiny
Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	47
Czas obserwacji	16 tygodni
Populacja	osoby z cukrzycą typu 2
Rodzaj interwencji (N)	gliklazyd (30-60 mg/dzień) w skojarzeniu z metforminą (250-1000 mg/dzień) N=23
Porównanie (N)	metformina (500-2500 mg/dzień) N=24
Podobieństwo grup w momencie randomizacji	porównywalne
Kryteria włączenia	osoby z noworozpoznaną cukrzycą typu 2; brak wcześniejszego leczenia przez ≥ 3 m-ce przed rozpoczęciem badania; glukoza na czczo $\geq 7,0$ mmol/l i $\leq 10,0$ mmol/l; HbA1c $\geq 6,0\%$ i $\leq 8,0\%$; wiek 30-70 lat
Kryteria wykluczenia	ostra choroba lub zakażenie; nowotwór; niedawno przebyta operacja lub interwencja naczyniowa; hemodializa; immunosupresja lub choroba autoimmunologiczna

Tab. 22. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla gliklazydu, terapia dwulekowa.

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata (średnia \pm SE)	Płeć męska (%)	Czas trwania cukrzycy (lata)	BMI, kg/m ² (średnia \pm SE)	Poziom HbA1c, % (średnia \pm SE)
Chen 2010	gliklazyd + metformina	23	48,7 \pm 6,8	52,2	-	25,3 \pm 2,7	7,6 \pm 1,0
	metformina	24	48,4 \pm 6,7	54,2	-	25,3 \pm 2,8	7,6 \pm 1,0

3.3.3 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Zidentyfikowano jedno badanie dostępne w postaci pełnego raportu – Chen 2010. Jest to badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone bez zaślepienia próby. W publikacji nie podano sposobu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup. Wszyscy pacjenci, którzy wzięli udział w badaniu, ukończyli je. Sumaryczna ocena w skali Jadad dla badania Chen 2010 to 2 punkty (randomizacja: 1 pkt; zaślepienie: 0 pkt; opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 1 pkt). Zgodnie z klasyfikacją AOTM jest to badanie typu IIA. Badanie to sponsorowane było z grantu naukowego i technicznego prowincji Hubei oraz fundacji badań naukowych departamentu zdrowia Hubei.

4 Przegląd systematyczny dla inhibitorów DPP-4 poza linagliptyną (terapia dwu- i trójlekowa)

Przygotowano strategię ukierunkowaną na stosowanie inhibitorów DPP-4 takich jak sitagliptyna, saksagliptyna i wildagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 w terapii dwu- i trójlekowej.

4.1 Wskazanie i dawkowanie inhibitorów DPP-4 zgodnie z ChPL

Wskazanie oraz dawkowanie poszczególnych inhibitorów DPP-4 opracowano na podstawie aktualnych charakterystyk produktów leczniczych dostępnych na stronie EMA [3].

Tab. 23. Wskazanie i dawkowanie inhibitorów DPP-4 zgodnie z ChPL.

Inhibitor DPP-4	Wskazanie i dawkowanie
saksagliptyna	<p>Wskazanie: Produkt Onglyza (saksagliptyna) jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jako składnik dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ○ metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; ○ pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe; ○ tiazolidynodionem, kiedy stosowanie tylko samego tiazolidynodionu, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie tiazolidynodionu jest właściwe. • jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ○ metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. • w terapii skojarzonej z insuliną (z metforminą lub bez niej), kiedy stosowanie tylko samej insuliny wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. <p>Dawkowanie u dorosłych: Zalecana dawka produktu Onglyza to 5 mg, raz na dobę. Tabletek leku Onglyza nie wolno dzielić lub kruszyć. Podczas stosowania leku Onglyza w skojarzeniu z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w potrójnej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i> Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek dawka produktu Onglyza powinna być zmniejszona do 2,5 mg raz na dobę.</p>

Inhibitor DPP-4	Wskazanie i dawkowanie
Sitagliptyna	<p>Wskazanie: Produkt leczniczy Januvia (sitagliptyna) jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji. • w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z <ul style="list-style-type: none"> ○ metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii; ○ pochodną sulfonylomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki sulfonylomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; ○ agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPARγ) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPARγ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPARγ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. • w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z <ul style="list-style-type: none"> ○ pochodną sulfonylomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii; ○ agonistą receptora PPARγ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPARγ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii. <p>Produkt leczniczy Januvia jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Dawkowanie u dorosłych: Januvia podawana jest raz na dobę w dawce 100 mg. W przypadku stosowania produktu leczniczego Januvia w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPARγ, należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPARγ i jednocześnie stosować produkt leczniczy Januvia.</p> <p>W przypadku stosowania produktu leczniczego Januvia w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub z insuliną można rozważyć mniejszą dawkę sulfonylomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i> Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym lekiem przeciwcukrzycowym należy sprawdzić warunki stosowania tego leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] \geq 50 ml/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki produktu leczniczego Januvia.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (CrCl \geq30 do <50 ml/min) dawka produktu leczniczego Januvia wynosi 50 mg raz na dobę.</p> <p>U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl <30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. end-stage renal disease) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej, dawka produktu leczniczego Januvia wynosi 25 mg raz na dobę. Produkt leczniczy Januvia można przyjmować niezależnie od terminu dializy.</p>

Inhibitor DPP-4	Wskazanie i dawkowanie
Wildagliptyna	<p>Wskazanie: Wildagliptyna jest wskazana w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję. • w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ○ metforminą u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, ○ pochodną sulfonylomocznika, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonylomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji, ○ tiazolidynodionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana oraz u których można stosować tiazolidynodion. • w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ○ pochodną sulfonylomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. <p>Wildagliptyna jest również wskazana do stosowania w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Dawkowanie u dorosłych: W monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika lub w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), zalecana dawka dobową wildagliptyny wynosi 100 mg, podawana w dawce pojedynczej 50 mg rano i w dawce pojedynczej 50 mg wieczorem. Gdy produkt leczniczy stosowany jest w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, zalecana dawka wildagliptyny to 50 mg raz na dobę, podawana rano. W tej populacji pacjentów wildagliptyna stosowana w dawce 100 mg na dobę nie była bardziej skuteczna niż wildagliptyna w dawce 50 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonylomocznika. Nie zaleca się podawania dawek większych niż 100 mg. W razie pominięcia dawki leku Galvus, należy ją przyjąć tak szybko jak tylko pacjent sobie o niej przypomni. Nie należy stosować dawki podwójnej w tym samym dniu. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wildagliptyny w trzylekowej terapii doustnej – w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease – ESRD), zalecana dawka wildagliptyny to 50 mg raz na dobę</p>

Tab. 24. Wskazanie i dawkowanie inhibitorów DPP-4 skojarzonych z metforminą zgodnie z ChPL.

Inhibitor DPP-4	Wskazanie i dawkowanie
saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą	<p>Wskazanie: Produkt Komboglyze (saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą) jest wskazany jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (w wieku co najmniej 18 lat), u których stosowanie największych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii nie zapewniło odpowiedniej kontroli glikemii, lub którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach. Produkt Komboglyze jest również wskazany do stosowania w skojarzeniu z insuliną (np. w trzylekowej terapii skojarzonej) jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2, u których stosowanie insuliny i metforminy w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Produkt Komboglyze jest także wskazany do stosowania w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (tj. w trzylekowej terapii skojarzonej) jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2, u których stosowanie maksymalnych tolerowanych dawek, zarówno metforminy jak i pochodnej sulfonilomocznika, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Dawkowanie: <i>Pacjenci z glikemią, nieodpowiednio kontrolowaną największymi tolerowanymi dawkami metforminy w monoterapii</i> U pacjentów niewystarczająco kontrolowanych metforminą w monoterapii, należy stosować produkt Komboglyze w dawce odpowiadającej całkowitej dawce dobowej saksagliptyny wynoszącej 5 mg, podawanej w dawkach 2,5 mg dwa razy na dobę, oraz wcześniej stosowanej dawce metforminy.</p> <p><i>Pacjenci stosujący wcześniej oddzielnie tabletki saksagliptyny i metforminy</i> Pacjenci stosujący wcześniej saksagliptynę i metforminę, powinni przyjmować lek w dawkach odpowiadających wcześniej stosowanym.</p> <p><i>Pacjenci z glikemią nieodpowiednio kontrolowaną dwulekową terapią skojarzoną – insuliną i metforminą, lub pacjenci z glikemią kontrolowaną trzylekową terapią skojarzoną – insuliną, metforminą i saksagliptyną, przyjmowanymi w osobnych tabletkach</i> Dawka produktu Komboglyze powinna dostarczyć 2,5 mg saksagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową saksagliptyny wynosi 5 mg) oraz dawkę metforminy podobną do aktualnie stosowanej dawki. W przypadku, gdy produkt Komboglyze jest stosowany w skojarzeniu z insuliną, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii.</p> <p><i>Pacjenci z glikemią nieodpowiednio kontrolowaną dwulekową terapią skojarzoną – pochodną sulfonilomocznika i metforminą lub pacjenci zmieniający trójlekową terapię skojarzoną – saksagliptyną, metforminą i pochodną sulfonilomocznika, przyjmowanymi w osobnych tabletkach</i> Dawka produktu Komboglyze powinna dostarczyć 2,5 mg saksagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową saksagliptyny wynosi 5 mg) oraz dawkę metforminy podobną do aktualnie stosowanej dawki. W przypadku, gdy produkt Komboglyze jest stosowany w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, może być konieczne zastosowanie mniejszej dawki pochodnej sulfonilomocznika aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.</p>

Inhibitor DPP-4	Wskazanie i dawkowanie
sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą	<p>Wskazanie: U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2: Janumet (sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą) wskazany jest do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą. Janumet wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i sulfonilomocznika. Janumet jest wskazany w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPARγ) (np. tiazolidynedionem) oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPARγ. Janumet jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Dawkowanie: Dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego Janumet, należy każdorazowo dostosować na podstawie aktualnego schematu leczenia oraz skuteczności i tolerancji, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg sitagliptyny.</p> <p><i>Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią, stosujący maksymalne tolerowane dawki metforminy w monoterapii</i> U pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania metforminy w monoterapii, zwykle stosowana dawka początkowa produktu leczniczego Janumet powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz przyjmowanej już dawki metforminy.</p> <p><i>Pacjenci już przyjmujący jednocześnie sitagliptynę i metforminę</i> W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie sitagliptynę i metforminę, Janumet powinien być włączany do leczenia w dawce odpowiadającej przyjmowanym już dawkom sitagliptyny i metforminy.</p> <p><i>Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i sulfonilomocznika</i> Dawka produktu leczniczego Janumet powinna zapewniać dostarczenie 50mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej po przednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Janumet w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, może być konieczne obniżenie dawki sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.</p> <p><i>Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i agonisty receptora PPARγ</i> Dawka produktu leczniczego Janumet powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio.</p> <p><i>Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy</i> Dawka produktu leczniczego Janumet powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Janumet w skojarzeniu z insuliną, może być konieczne obniżenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.</p>

Inhibitor DPP-4	Wskazanie i dawkowanie
wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą	<p>Wskazanie: Produkt leczniczy Eucreas (wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą) jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • produkt leczniczy Eucreas jest wskazany w leczeniu 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 i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek. • produkt leczniczy Eucreas jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u dorosłych 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 dorosłych pacjentów, u których insulina w ustalonej dawce oraz metforminą w monoterapii nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. <p>Dawkowanie u dorosłych: Dawkę produktu leczniczego Eucreas w leczeniu przeciwcukrzycowym należy ustalać indywidualnie, na podstawie aktualnego schematu leczenia pacjenta, skuteczności i tolerancji terapii, nie przekraczając maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg wildagliptyny. Leczenie produktem leczniczym Eucreas można rozpoczynać od dawek 50 mg/850 mg lub 50 mg/1000mg podawanych dwa razy na dobę, stosując jedną tabletkę rano i jedną wieczorem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii: Dawka początkowa produktu leczniczego Eucreas powinna zapewnić dostarczenie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminy w dawce aktualnie przyjmowanej przez pacjenta • U pacjentów wcześniej stosujących jednocześnie wildagliptynę i metforminę w oddzielnych tabletkach: Podawanie produktu leczniczego Eucreas należy rozpoczynać od dawki wildagliptyny i metforminy aktualnie stosowanej przez pacjenta. • U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo zastosowania dwulekowej terapii skojarzonej - metforminy z pochodną sulfonilomocznika: 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. W przypadku, gdy produkt Eucreas jest stosowany w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika. • U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo zastosowania dwulekowej terapii skojarzonej - insuliny z metforminą w maksymalnie tolerowanej dawce: 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 przyjmowanej przez pacjenta. <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wildagliptyny i metforminy w trzylekowej terapii doustnej - w skojarzeniu z tiazolidynodionem.</p>

4.2 Metodyka

4.2.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [2] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Strategię przeszukiwania ww. baz dla opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 11.2. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

4.2.2 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████), w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 4.2.3) z przeglądu systematycznego. Selekcję badań klinicznych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 28.01.2014.

4.2.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: chorzy z cukrzycą typu 2,
- interwencja: inhibitor DPP-4 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trójlekowa) zgodnie ze wskazaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla poszczególnych inhibitorów DPP-4,
 - zgodnie ze wskazaniem i dawkowaniem w Tab. 23, tj. saksagliptyna w dawce 5 mg 1x dziennie, sitagliptyna w dawce 100 mg 1x dziennie oraz wildagliptyna w dawce 50 mg 2x dziennie,
- komparatory: placebo (wszystkie schematy leczenia).
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne) dotyczące skuteczności leczenia:
 - zmiana poziomu HbA1c;

- odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c <7,0% lub o $\geq 0,5\%$;
 - zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG) lub po posiłku (PPG);
 - HOMA β lub HOMA IR.
- metodyka badania:
 - randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badania kliniczne (w przypadku braku dostępności badań zaślepionych, dopuszczono możliwość włączenia badań otwartych spełniających pozostałe kryteria włączenia),
 - horyzont czasowy obserwacji ≥ 12 tyg.

4.2.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 4.2.3 oraz:

- metodyka badań – artykuły przeglądowe i pogładowe;
- dawkowanie niezgodne z ChPL;
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia,
- wcześniejsze leczenie insuliną.

4.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad. Pracę oceniono także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

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

4.2.6 Strategia ekstrakcji danych

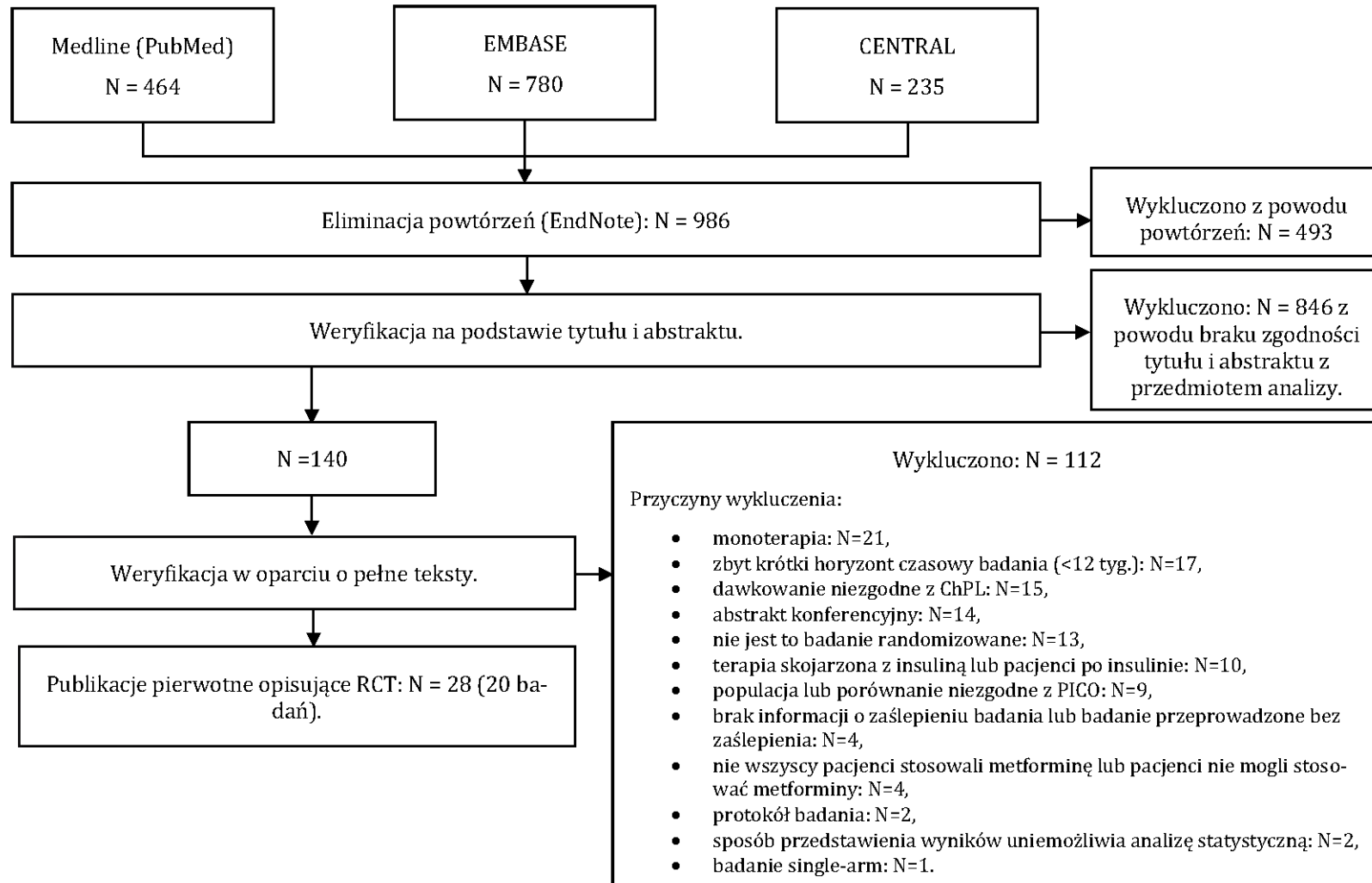
Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■■■■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■■■■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

4.3 Wyniki przeglądu badań klinicznych dla inhibitorów DPP-4

W toku przeszukiwania baz danych 986 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 140 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych, przedstawiono poniżej (Ryc. 5).

Do części właściwej przeglądu systematycznego włączono 28 prac. Osiągnięto pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 12.3 oraz 13.3.

Ryc. 5. Selekcja badań włączonych do opracowania (inhibitory DPP-4 – przegląd badań klinicznych).



4.3.1 Charakterystyka badań klinicznych

4.3.1.1 Terapia dwulekowa

Do przeglądu systematycznego włączono:

- 3 badania porównujące skuteczność saksagliptyny z placebo w terapii dwulekowej: badania DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009 i Yang 2011;
- 8 badań porównujących skuteczność sitagliptyny z placebo: badania Bergenstal 2012, Charbonnel 2006, Derosa 2012a, Lavallo-González 2013, Raz 2008, Rosentstock 2012, Scott 2008 i Yang 2012;
- 4 badania porównujące skuteczność wildagliptyny z placebo: Bosi 2007, Bosi 2009, Derosa 2012b i Pan 2012a.

Wszystkie włączone badania były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi i przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Wszystkie badania z wyjątkiem badania DeFronzo 2009 były badaniami wieloośrodkowymi, jednak w badaniu Jadzinsky 2009 nie podano dokładnej liczby i lokalizacji ośrodków. Spośród badań z podaną informacją o krajach, w których znajdowały się ośrodki, w jednym kraju przeprowadzono badania Derosa 2012a i Derosa 2012b (Włochy) i Yang 2012 (Chiny). Czas obserwacji wyniósł od 12 tygodni do 12 miesięcy.

Populacja badana liczyła od 570 do 1309 pacjentów w badaniach dotyczących saksagliptyny, od 178 do 1284 w badaniach dla sitagliptyny i od 167 do 1179 w badaniach dotyczących wildagliptyny. We wszystkich badaniach szczegółowo opisano protokół badania i metody statystyczne zastosowane w badaniach. Wielkość próby została uzasadniona we wszystkich trzech badaniach dla saksagliptyny. W przypadku badań dotyczących sitagliptyny, wielkość próby została uzasadniona jedynie w trzech spośród ośmiu włączonych do przeglądu badań. W badaniach dla wildagliptyny nie uzasadniono wielkości próby w jednym badaniu (Bosi 2007). Dokładną charakterystykę badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w poniżej (por. Tab. 25, Tab. 26).

Tab. 25. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej (cz. I).

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
Saksagliptyna								
DeFronzo 2009	stabilna dawka MET (≥ 1500 i < 2550 mg/dzień)	brak danych	743	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 24 tygodnie	osoby z cukrzycą typu 2	saksagliptyna 5 mg 1x dz. oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=191	placebo oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=179	porównywalne
Jadzinsky 2009	brak wcześniejszego leczenia lub terapia przeciwcukrzycowa nie przekraczająca 1 m-ca	badanie wieloośrodkowe	1309*	okres przed randomizacją: 1 tydzień okres po randomizacji: 24 tygodnie (+52 tyg. faza przedłużona)	osoby z cukrzycą typu 2	saksagliptyna 5 mg 1x dz. w skojarzeniu z metforminą N=320	placebo w skojarzeniu z metforminą N=328	brak danych ^A
Yang 2011	wcześniejsze stosowanie MET w monoterapii (≥ 1500 mg/dzień)	40, Chiny, Indie, Korea Południowa	570	okres po randomizacji: 24 tygodnie	osoby z cukrzycą typu 2	saksagliptyna 5 mg 1x dz. oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=283	placebo oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=287	porównywalne
Sitagliptyna								
Bergental 2012	wcześniejsze leczenie metforminą	149 ośrodków w 23 krajach	666	okres po randomizacji: 24 tygodnie (I faza) faza przedłużona do 156 tygodni	osoby z cukrzycą typu 2	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina ≥ 1500 mg/dz. N=185	placebo + metformina ≥ 1500 mg/dz. N=93	porównywalne

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
Charbonnel 2006	możliwe wcześniejsze leczenie grupa sitagliptyna: 59,7% - monoterapia, 34,5% - terapia skojarzona grupa placebo: 65,0% - monoterapia, 29,1% - terapia skojarzona	Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Chile, Dania, Francja, Niemcy, Hong Kong, Izrael, Włochy, Malezja, Meksyk, Holandia, Nowa Zelandia, Norwegia, Peru, Filipiny, Portugalia, Singapur, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Tajwan, Tajlandia, USA	701	okres przed randomizacją do 21 tygodni okres po randomizacji 24 tygodnie	osoby z cukrzycą typu 2	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina ≥ 1500 mg/dz. N=464	placebo + metformina ≥ 1500 mg/dz. N=237	porównywalne
Derosa 2012a	brak wcześniejszego leczenia	4, Włochy	178	okres przed randomizacją: 8 miesięcy \pm 2 miesiące okres po randomizacji 12 miesięcy	osoby z cukrzycą typu 2	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina 2500 \pm 500 mg/dz. N=91	placebo + metformina 2500 \pm 500 mg/dz. N=87	porównywalne
Lavalle-González 2013	wcześniejsze leczenie metforminą	169 ośrodków w 22 krajach	1284	okres przed randomizacją 2 tygodnie okres po randomizacji 26 tygodni (faza I) i 26 tygodni (faza II)	osoby z cukrzycą typu 2	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina ≥ 1500 mg/dz. N=366	placebo + metformina ≥ 1500 mg/dz. & N=183 kanagliflozyna 100 mg + metformina ≥ 1500 mg/dz. N=366 kanagliflozyna 300 mg + metformina ≥ 1500 mg/dz. N=367	porównywalne

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
Raz 2008	możliwe wcześniejsze leczenie metforminą, innymi OAD w monoterapii lub terapii skojarzonej	Austria, Izrael, Meksyk, Peru, USA	190	okres przed randomizacją: od 8 tygodni okres po randomizacji 30 tygodni	osoby z cukrzycą typu 2	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina 1500-2550 mg/dz. N=96	placebo + metformina 1500-2550 mg/dz. N=94	porównywalne
Rosenstock 2012	wcześniejsze leczenie metforminą	85, 12 krajów	451	okres przed randomizacją: 3-4 tygodnie okres po randomizacji 12 tygodni + 2 tygodnie po zakończeniu leczenia	osoby z cukrzycą typu 2	Sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina ≥1500 mg/dz. N=65	placebo + metformina ≥1500 mg/dz. N=65	porównywalne
Scott 2008	wcześniejsze leczenie metforminą	Australia, Indie, Włochy, Malezja, Nowa Zelandia, Polska, Szwecja	273	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji 18 tygodni	osoby z cukrzycą typu 2	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina ≥1500 mg/dz. N=94	placebo + metformina ≥1500 mg/dz. N=92	porównywalne
Yang 2012	wcześniejsze leczenie metforminą w monoterapii lub w skojarzeniu z innym OAD	17, Chiny	395	okres przed randomizacją: do 12 tygodni okres po randomizacji 24 tygodni	osoby z cukrzycą typu 2	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina 1000 lub 1700 mg/dz. N=197	placebo + metformina 1000 lub 1700 mg/dz. N=198	porównywalne
Wildagliptyna								

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
Bosi 2007	wcześniejsze stosowanie MET w monoterapii (≥ 1500 mg/dzień)	109, Francja, Szwecja, USA, Włochy	544	okres po randomizacji: 24 tygodnie	osoby z cukrzycą typu 2	wildagliptyna 50 mg 2x dz. oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=185	placebo oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=182	brak danych ^Δ
Bosi 2009	brak wcześniejszego leczenia	250, Ameryka Południowa, Europa, Kanada, Indie, USA	1179	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 24 tygodnie	osoby z cukrzycą typu 2	wildagliptyna 50 mg 2x dz. + metformina 1000 mg 2x dz. N=295	metformina + metformina 500 mg 2x dz. N=294	brak danych ^Δ
Derosa 2012b	brak wcześniejszego leczenia	4, Włochy	167	okres przed randomizacją: 8±2 miesiące okres po randomizacji: 12 miesięcy	osoby z cukrzycą typu 2	wildagliptyna 50 mg 2x dz. + metformina N=84	placebo + metformina N=83	brak danych ^Δ
Pan 2012a	wcześniejsza terapia metforminą	brak danych	438	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 24 tygodnie	Chińczycy z cukrzycą typu 2	wildagliptyna (50 mg 2 x dziennie) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=146	placebo oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=144	brak danych ^Δ

* randomizowano 1309 pacjentów, przy czym 3 osoby nie otrzymały leczenia;

** do fazy przed randomizacją włączono 37 pacjentów;

Δ - nie podano w oparciu o jaki parametr przeprowadzona została randomizacja;

& - po 26 tygodniach pacjentom przyjmującym placebo zmieniano terapię na sitagliptynę

Tab. 26. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej (cz. II).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
Saksagliptyna					
DeFronzo 2009	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Jadzinsky 2009	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Yang 2011	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Sitagliptyna					
Bergental 2012	wieośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Charbonnel 2006	wieośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Derosa 2012a	wieośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Lavalle-González 2013	wieośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Raz 2008	wieośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Rosenstock 2012	wieośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Scott 2008	wieośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
Yang 2012	wieośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	Opisany	opisane	brak
Wildagliptyna					
Bosi 2007	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Bosi 2009	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Derosa 2012b	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Pan 2012a	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak

4.3.1.2 Terapia trójlekowa

Do przeglądu systematycznego włączono cztery badania opisujące skuteczność inhibitorów DPP4 w terapii trójlekowej:

- 1 badanie porównujące skuteczność saksagliptyny z placebo: Moses 2013;
- 2 badania porównujące skuteczność sitagliptyny z placebo: Hermansen 2007 i Makdissi 2012;
- 1 badanie porównujące skuteczność wildagliptyny z placebo: Lukashevich 2013.

Wszystkie włączone badania, były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi i przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Wszystkie badania z wyjątkiem jednego, były badaniami wieloośrodkowymi. Badanie Makdissi 2012 przeprowadzono w jednym ośrodku w Stanach Zjednoczonych. Czas obserwacji wyniósł 12 lub 24 tygodnie. Populacja w badaniach wynosiła od 22 (badanie Makdissi 22) do 441 randomizowanych pacjentów. We wszystkich włączonych do analizy badaniach protokół leczenia i metody statystyczne zostały szczegółowo opisane. W badaniach Hermansen 2007 i Makdissi 2012 nie uzasadniono liczebności próby. Dokładną charakterystykę badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w poniżej (por. Tab. 27, Tab. 28).

Tab. 27. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii trójlekowej (cz. I).

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
Saksagliptyna								
Moses 2013	wcześniejsze leczenie metforminą i pochodną sulfonilomocznika	35 ośrodków Australia, Kanada, Indie, Korea, Tajlandia, Wielka Brytania	257	okres przed randomizacją 2 tygodnie okres po randomizacji 24 tygodnie	osoby z cukrzycą typu 2	saksagliptyna 5 mg 1x dz. + metformina \geq 1500 mg+ pochodna sulfonilomocznika \geq 50% maksymalnej zalecanej dawki N=129	placebo + metformina \geq 1500 mg+ pochodna sulfonilomocznika \geq 50% maksymalnej zalecanej dawki N=128	porównywalne
Sitagliptyna								
Hermansen 2007	możliwe wcześniejsze leczenie glimepirydem w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą; a także leczenie innymi OAD w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą lub w skojarzeniu z dwoma lekami	wiele ośrodków	441	okres przed randomizacją: od 16 tygodni okres po randomizacji 24 tygodni	osoby z cukrzycą typu 2	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina \geq 1500 mg/dz. + glimepiryd 4-8 mg/dz. N=113	placebo + metformina \geq 1500 mg/dz. + glimepiryd 4-8 mg/dz. N=116	porównywalne
Makdissi 2012	wcześniejsze leczenie metforminą i OAD	1 ośrodek, USA	22	okres po randomizacji 12 tygodni	otyli pacjenci z cukrzycą typu 2	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metforminą 1000-2000 mg/dz. + SU N=113	placebo + metformina 1000-2000 mg/dz. + SU N=116	porównywalne
Wildagliptyna								

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
Lukashevich 2013	wcześniejsze leczenie doustnymi (metformina, tiazolidynodion, pochodne sulfonilomocznika, glinidy)	wiele ośrodków	318	okres przed randomizacją 1-2 tygodnie okres po randomizacji 24 tygodnie	pacjenci z cukrzycą typu 2	wildagliptyna 1x dz. + metformina ≥ 1500 mg+ glimepiryd $\geq 50\%$ maksymalnej zalecanej dawki N=129	placebo + metformina ≥ 1500 mg+ pochodna sulfonilomocznika $\geq 50\%$ maksymalnej zalecanej dawki N=128	porównywalne

Tab. 28. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii trójlekowej (cz. II).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
Saksagliptyna					
Moses 2013	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Sitagliptyna					
Hermansen 2007	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Makdissi 2012	jednośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Wildagliptyna					
Lukashevich 2013	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak

4.3.2 Opis populacji

4.3.2.1 Terapia dwulekowa

W Tab. 29 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do przeglądu systematycznego. We wszystkich badaniach autorzy przedstawili kryteria włączenia i wykluczenia z badania. We wszystkich badaniach wzięli udział dorośli pacjenci powyżej 18 roku życia z cukrzycą typu 2.

We wszystkich badaniach zamieszczono charakterystykę badanych grup. Średnia wieku pacjentów włączonych do badań wynosiła od 51,8 do 56,1 lat. W większości badań podano jako kryterium włączenia BMI. Jego średnia wartość w analizowanych populacjach wynosiła od 25,3 do 33,2. Charakterystykę populacji włączonych badań zawarto w Tab. 30.

Tab. 29. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Saksagliptyna		
DeFronzo 2009	kobiety i mężczyźni z cukrzycą typu 2; HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$; stosowanie MET w stabilnej dawce (≥ 1500 mg/dzień i < 2550 mg/dzień) przez ≥ 8 tyg. przed skriningiem; wiek 18-77 lat; BMI ≤ 40 kg/m ² ; stężenie C-peptydu na czczo $\geq 1,0$ ng/ml	objawy słabo kontrolowanej cukrzycy; cukrzycowa kwasica ketonowa lub śpiączka hiperosmotyczna bez kwasicy ketonowej; stosowanie innego leku przeciwcukrzycowego (w ciągu ostatnich 8 tyg.) lub insuliny (w ciągu ostatniego roku); zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 m-cy przed włączeniem do badania; zastoinowa niewydolność serca (stopień III/IV); frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$; ciągłe lub sporadyczne stosowanie terapii kortykosteroidami; nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku; stosowanie inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 3A4; czynna choroba wątroby; istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby, nerek, endokrynologiczne, metaboliczne lub hematologiczne w trakcie badania przesiewowego lub stan upośledzenia odporności ; ciąża; okres karmienia
Jadzinsky 2009	cukrzyca typu 2; wiek 18-77 lat; HbA1c ≥ 8 i $\leq 12\%$ w badaniu przesiewowym; BMI ≤ 40 kg/m ² ; stężenie C-peptydu na czczo $\geq 1,0$ ng/ml; brak wcześniejszego leczenia lub stosowanie terapii przeciwcukrzycowej przez < 1 m-c od momentu diagnozy i niestosowanie terapii hipoglikemizującej przez > 3 kolejne dni lub ogółem 7 dni w ciągu 8 tyg. przed skriningiem	objawy słabo kontrolowanej cukrzycy; cukrzycowa kwasica ketonowa lub śpiączka hiperosmotyczna bez kwasicy ketonowej; stosowanie insuliny w ciągu roku od skriningu; zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 m-cy przed włączeniem do badania; zastoinowa niewydolność serca (stopień III/IV); frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$; przebyta istotna choroba psychiczna, choroba nerek lub wątroby; nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku; stosowanie inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 3A4; obniżona odporność immunologiczna; czynna choroba wątroby lub istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby, nerek, endokrynologiczne, metaboliczne lub hematologiczne w trakcie badania przesiewowego
Yang 2011	kobiety i mężczyźni z cukrzycą typu 2; wiek ≥ 18 lat; HbA1c 7,0-10,0%; terapia MET (stabilna dawka) w monoterapii; stężenie C-peptydu $\geq 0,33$ nmol/l	cukrzyca typu 1; kwasica ketonowa lub śpiączka hiperosmotyczna bez kwasicy ketonowej; objawy słabo kontrolowanej cukrzycy; ; zastoinowa niewydolność serca (stopień III/IV); frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$; istotna choroba układu krążenia w ciągu 6 m-cy przed włączeniem do badania; czynna choroba wątroby lub znaczące zaburzenia czynności wątroby; hemoglobinopatia, niestabilna lub szybko postępująca choroba nerek lub choroby autoimmunologiczne skóry w wywiadzie; operacja chirurgiczna przewodu pokarmowego, która może mieć wpływ na wchłanianie leku; nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku; obniżona odporność (zakażenie wirusem HIV lub transplantacja); ciąża; okres karmienia; inne kliniczne nieprawidłowości zidentyfikowane w badaniu fizykalnym, EKG lub wyniki badań laboratoryjnych które w opinii badacza mogą wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność uczestnictwa pacjenta w badaniu
Sitagliptyna		

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bergental 2012	wiek 18-75 lat; cukrzyca typu 2; poziom HbA1c 7-10%; BMI 25-45 kg/m ² (23-45 w przypadku Azjatów) stabilna wartość ≥12 tygodni;	przewlekłe powikłania cukrzycy; choroby układu pokarmowego, przebyta operacja bariatryczna, zapalenie trzustki, choroby sercowo-naczyniowe, przyjmowanie innych OAD w ciągu 12 tygodni do rozpoczęcia badania, przyjmowanie >1 tydzień insuliny w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania; przyjmowanie kiedykolwiek agonistów GLP-1 lub analogów
Charbonnel 2006	wiek 18-78 lat; cukrzyca typu 2; poziom HbA1c 7-10%; pacjenci mogli być leczeni metforminą ≥1500 mg/dz.	cukrzyca typu 1; leczenie insuliną w okresie do 8 tygodni przed kwalifikacją do badania; zaburzenie funkcji nerek niezwiązane ze stosowaniem metforminy; FPG >14,4 mmol/l (260 mg/l) przed randomizacją
Derosa 2012a	pacjenci rasy kaukaskiej w wieku > 18 lat; nieleczenie wcześniej lekami przeciwcukrzycowymi; poziom HbA1c > 8%; BMI 25-33 kg/m ²	kwasica ketonowa w wywiadzie; niestabilna lub gwałtownie pogarszająca się retinopatia cukrzycowa; nefropatia, neuropatia; niewydolność wątroby; niewydolność nerek; poważne choroby układu sercowo-naczyniowego lub choroby naczyń mózgowych w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania; ciąża i karmienie piersią
Lavalle-González 2013	mężczyźni i kobiety w wieku 18-80 lat; cukrzyca typu 2 niewystarczająco kontrolowana poziom HbA1c ≥7.0% i 10.5%; stabilna terapia metforminą (≥2,000 mg/dzień lub ≥1,500 mg/dz. w przypadku nietolerancji maksymalnych dawek) przez co najmniej 8 tygodni; poziom FPG <15 mmol/l w tygodniu -2 i stężenie glukozy we krwi na czczo mierzone przy pomocy glukometru ≥6.1 mmol/l i <15 mmol/l w dniu 1 badania	stężenie FPG i/lub stężenie glukozy we krwi mierzone przy pomocy glukometru ≥15.0 mmol/l podczas fazy wstępnej badania; cukrzyca typu 1 w wywiadzie; choroby układu sercowo-naczyniowego w ciągu 3 miesięcy przed fazą wstępną badania; niekontrolowane nadciśnienie; leczenie agonistami receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów, insuliną, innym inhibitorem SGLT2, doustnym lekiem przeciwcukrzycowym z wyjątkiem metforminy bądź metforminy w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika w ciągu 12 tygodni do rozpoczęcia badania; szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) <55 ml/min; poziom kreatyniny w surowicy ≥124 μmol/l (mężczyźni) or ≥115 μmol/l (kobiety).
Raz 2008	wiek 18-78 lat; cukrzyca typu 2 leczona metforminą, innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym lub metforminą w kombinacji z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym; BMI 20-43 kg/m ² ; FPG 7,2-15,6 mmol/l; poziom HbA1c 8-11%; 85% dawek przyjętych zgodnie z zaleceniami lekarza w okresie 2 tygodni przed randomizacją	terapia insuliną w okresie do 8 tygodni przed kwalifikacją do badania; terapia pioglitazonem lub rosiglitazonem lub analogami inkretyn w okresie do 12 tygodni przed kwalifikacją do badania; cukrzyca typu 1; ciąża i karmienie piersią
Rosenstock 2012	wiek 18-65 lat; cukrzyca typu 2 od co najmniej 3 miesięcy; HbA1c ≥7.0% i ≤10,5%; monoterapia metforminą ≥ 3 miesięcy w stałych dawkach ≥ 1500 mg/dz.; BMI 25-45 kg/m ² (24-44 kg/m ² w przypadku Azjatów); poziom kreatyniny kreatynina <1,5mg/dL – u mężczyzn i <1,4 mg/dL u kobiet	wcześniejsze przyjmowanie kanagliflozyny lub przeciwwskazania do jej stosowania; przeciwwskazania lub nadwrażliwość na sitagliptynę lub metforminę; kwasica ketonowa lub cukrzyca typu 1; transplantacja trzustki lub komórek beta; proliferacyjna retinopatia cukrzycowa aktywna lub w wywiadzie; dziedziczny zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub pierwotna glukozuria nerkowa
Scott 2008	wiek 18-75 lat; cukrzyca typu 2; monoterapia stabilną dawką metforminy (≥1500 mg/dz.) przynajmniej przez 10 tygodni przed kwalifikacją do badania; HbA1c 7-11%	cukrzyca typu 1; leczenie insuliną w okresie do 8 tygodni przed kwalifikacją do badania; przeciwwskazania do stosowania tiazydynedioidów lub metforminy; zaburzenie funkcji nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min); ponad 2-krotne przekroczenie górnej granicy aktywności ALT lub AST; stężenie glukozy na czczo >270 mg/dl

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Yang 2012	wiek 18-78 lat; cukrzyca typu 2; nieodpowiednio kontrolowana glikemia (HbA1c $\geq 7.5\%$ i $\leq 11.0\%$ podczas monoterapii metforminą w stałej dawce 1000 albo 1700 mg/dobę, HbA1c $\geq 7.0\%$ i $\leq 9\%$ podczas terapii skojarzonej metformina + inny lek przeciwcukrzycowy (z wyjątkiem leków z grupy PPARy)	cukrzyca typu 1; kwasica ketonowa zw. z cukrzycą w wywiadzie; aktywna choroba pęcherzyka żółciowego lub wątroby; zastoinowa niewydolność serca; niestabilna choroba wieńcowa; dwukrotnie podwyższony ponad normę poziom enzymów wątrobowych; ciąża, karmienie piersią, przeciwwskazania do stosowania metforminy
Wildagliptyna		
Bosi 2007	cukrzyca typu 2; wcześniejsza terapia MET w monoterapii przez ≥ 3 m-ce i w stabilnej dawce (≥ 1500 mg/dzień) przez ≥ 4 tyg. przed pierwszą wizytą; HbA1c 7,5-11,0% w badaniu przesiewowym; zgoda na zwiększenie dawki MET do 2000 mg/dzień (o ile nie przyjmowali już maksymalnej tolerowanej dawki); wiek ≥ 18 i 78 lat; BMI ≥ 22 i ≤ 45 kg/m ² ; FPG < 15 mmol/l	cukrzyca typu 1 lub wtórna forma cukrzycy; ostre powikłania metaboliczne cukrzycy w ciągu ostatnich 6 m-cy; zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub operacja wszczepienia by-passów w ciągu ostatnich 6 m-cy; choroba wątroby (marskość lub przewlekłe zapalenie); choroby nerek lub zaburzenia czynności nerek ocenione w oparciu o podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy (≥ 132 μ mol/l u mężczyzn i ≥ 123 μ mol/l u kobiet)
Bosi 2009	cukrzyca typu 2 trwająca ≥ 4 tyg.; mężczyźni i kobiety (stosujące antykoncepcję lub bezpłodne); wiek 18-78 lat; BMI 22-40 kg/m ² ; FPG < 15 mmol/l; HbA1c 7,5-11,0%; brak wcześniejszego leczenia definiowany jako niestosowanie leków przeciwcukrzycowych w przeszłości lub niestosowanie leków przeciwcukrzycowych przez ≥ 12 tyg. przed skринingiem lub przez > 3 m-ce w dowolnym momencie	ciąża; okres karmienia; cukrzyca typu 1; cukrzyca wynikająca z uszkodzenia trzustki; wtórna forma cukrzycy; ostre powikłania metaboliczne cukrzycy w ciągu ostatnich 6 m-cy; objawy istotnych powikłań cukrzycy; ostre infekcje i inne leki, które mogą mieć wpływ na interpretację danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa; zawał mięśnia sercowego, operacja wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych, niestabilna dławica piersiowa lub udar mózgu w ciągu ostatnich 6 m-cy; zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego; nieprawidłowości w EKG; choroba wątroby; przewlekłe leczenie insuliną w ciągu ostatnich 6 m-cy; udział w innym badaniu klinicznym dot. inhibitora DPP-4; stosowanie innego badanego leku w ciągu 30 dni od pierwszej wizyty; poziom ALT lub AST > 2 x górna wartość prawidłowa; całkowita bilirubina > 2 x górna wartość prawidłowa lub bezpośrednia bilirubina powyżej górnej wartości prawidłowej; klinicznie istotne zaburzenia czynności nerek lub inne istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych
Derosa 2012b	cukrzyca typu 2; wiek > 18 lat; brak wcześniejszego leczenia przeciwcukrzycowego; HbA1c $> 8,0\%$ i $< 11,0\%$; BMI ≥ 25 i < 30 kg/m ²	kwasica ketonowa; szybko postępująca retinopatia cukrzycowa, nefropatia, neuropatia, niewydolność wątroby, zaburzenia czynności nerek lub ciężka anemia; ciężkie choroby układu krążenia; zastoinowa niewydolność serca (stopień I-IV); zawał serca, udar mózgu lub choroby naczyń mózgowych w ciągu 6 m-cy przed włączeniem do badania; ciąża; okres karmienia; kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące środków antykoncepcyjnych

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Pan 2012a	cukrzyca typu 2; wiek 18-78 lat; niewystarczająca terapia metforminą; HbA1c 7,0-10,0%; wcześniejsza terapia MET przez ≥ 8 tyg. i w stabilnej dawce (≥ 1500 mg/dzień) przez ≥ 4 tyg. przed skrinin-giem; mężczyźni, bezpłodne kobiety i kobiety w wieku rozrodczym stosujące medycznie zatwierdzone metody antykoncepcji; BMI 20-40 kg/m ² ; FPG <270 mg/dl;	cukrzyca typu 1; cukrzyca wynikająca z uszkodzenia trzustki; wtórna forma cukrzycy; ostre metaboliczne powikłania cukrzycy (kwasica ketonowa lub śpiączka hiperosmotyczna) w ciągu ostatnich 6 m-cy; zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub operacja wszczępienia by-passów w ciągu ostatnich 6 m-cy; zastoinowa niewydolność serca; choroba wątroby (marskość lub przewlekłe zapalenie); nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (poziom ALT i ASP >2 x górna wartość prawidłowa; całkowita bilirubina >2 x górna wartość prawidłowa; stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl u mężczyzn i $\geq 1,4$ mg/dl u kobiet; TSH poniżej wartości prawidłowej; stężenie trójglicerydów na czczo >500 mg/dl)

* dane z ClinicalTrials.gov;

Tab. 30. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej.

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata (średnia \pm SD)	Płeć męska (%)	Czas trwania cukrzycy (lata)	BMI, kg/m ² (średnia \pm SD)	Poziom HbA1c, % (średnia \pm SD)
Saksagliptyna							
DeFronzo 2009	saksagliptyna + metformina	191	54,7 \pm 9,6	43,2	6,4 \pm 4,7	31,2 \pm 4,7	8,1 \pm 0,8
	placebo + metformina	179	54,8 \pm 10,2	53,6	6,7 \pm 5,6	31,6 \pm 4,8	8,1 \pm 0,9
Jadzinsky 2009	saksagliptyna + metformina	320	52,0 \pm 10,4	51,6	2,0 \pm 3,6	29,9 \pm 4,5	9,4 \pm 1,2
	metformina	328	51,8 \pm 10,7	49,7	1,7 \pm 3,1	30,2 \pm 4,9	9,4 \pm 1,3
Yang 2011	saksagliptyna + metformina	283	53,8 \pm 10,4	48,1	5,1 \pm 5,0	26,3 \pm 3,6	7,9 \pm 0,8
	placebo + metformina	287	54,4 \pm 10,1	48,4	5,1 \pm 4,0	26,1 \pm 3,5	7,9 \pm 0,8
Sitagliptyna							
Bergental 2012*	sitagliptyna + metformina	177	55,5 \pm 9,9	59,3	6,0 \pm 5,0	32,4 \pm 5,0	7,94 \pm 0,85
	placebo + metformina	90	56,1 \pm 10,1	52,2	5,5 \pm 3,9	32,5 \pm 5,5	8,03 \pm 0,83
Charbonnel 2006	sitagliptyna + metformina	464	54,4 \pm 10,4	55,8	6 \pm 5	30,9 \pm 5,3	8 \pm 0,8
	placebo + metformina	237	54,7 \pm 9,7	59,5	6,6 \pm 5,5	31,5 \pm 4,9	8 \pm 0,8
Derosa 2012a	sitagliptyna + metformina	91	55,9 \pm 8,8	46,2	5,8 \pm 2,6	28,1 \pm 1,2	8,1 \pm 0,8
	placebo + metformina	87	54,8 \pm 7,9	50,6	5,4 \pm 2,3	28,9 \pm 2,0	8,0 \pm 0,7
Lavalle-González 2013	sitagliptyna + metformina	366	55,5 \pm 9,6	47,0	6,8 \pm 5,2	32,0 \pm 6,1	7,9 \pm 0,9
	placebo + metformina	183	55,3 \pm 9,8	51,4	6,8 \pm 5,3	31,1 \pm 6,1	8,0 \pm 0,9
Raz 2008	sitagliptyna + metformina	96	53,6 \pm 9,5	51,0	8,4 \pm 6,5	30,1 \pm 4,4	9,3 \pm 0,9
	placebo + metformina	94	56,1 \pm 9,5	41,5	9,1 \pm 0,8	30,4 \pm 5,3	9,1 \pm 0,8

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata (średnia ± SD)	Płeć męska (%)	Czas trwania cukrzycy (lata)	BMI, kg/m ² (średnia ± SD)	Poziom HbA1c, % (średnia ± SD)
Rosenstock 2012	sitagliptyna + metformina	65	51,7±8,1	58,5	5,6±4,7	31,6±5,0	7,64±0,95
	placebo + metformina	65	53,3±7,8	47,7	6,4±5,0	30,6±4,6	7,75±0,83
Scott 2008	sitagliptyna + metformina	94	55,2±9,3	55,3	4,9±3,5	30,3±4,7	7,8±1
	placebo + metformina	92	55,3±9,3	58,7	5,4±3,7	30±4,5	7,7±0,9
Yang 2012	sitagliptyna + metformina	197	54,1±9,0	46,7	8,5±0,9	25,3±3,1	8,5±0,9
	placebo + metformina	198	55,1±9,8	54,5	8,5±0,9	25,3±3,6	8,5±0,9
Wildagliptyna							
Bosi 2007	wildagliptyna + metformina	185	53,9±9,5	61,5	5,8±4,7	32,9±5,0	8,4±1,0
	placebo + metformina	182	54,5±10,3	53,1	6,2±5,3	33,2±6,1	8,3±0,9
Bosi 2009	wildagliptyna + metformina	295	52,8 ±10,64	58,0	22,48 ±31,07 m-cy	31,37 ±4,75	8,70 ±1,03
	metformina + metformina	294	52,4 ±10,71	58,2	26,26 ±39,92 m-cy	31,31 ±4,58	8,62 ±0,93
Derosa 2012b	wildagliptyna + metformina	84	54,2±8,3	50,0	6,1±3,7 m-cy	27,9±1,5	8,1±0,6
	placebo + metformina	83	52,4±7,1	51,8	6,3±3,9 m-cy	27,8±1,4	8,2±0,7
Pan 2012a	wildagliptyna + metformina	146	54,2±9,62	50,0	4,92±4,80	26,01±3,26	8,09±0,85
	placebo + metformina	144	54,5±9,68	45,8	5,15±4,58	25,46±3,09	8,01±0,82
* populacja ITT;							

4.3.2.2 Terapia trójlekowa

W Tab. 29 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do przeglądu systematycznego. We wszystkich badaniach autorzy przedstawili kryteria włączenia i wykluczenia z badania. We wszystkich badaniach wzięli udział dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2. We wszystkich badaniach zamieszczono charakterystykę badanych grup, przy czym w badaniach Makdissi 2012 i Moses 2013 nie podano czasu trwania cukrzycy. W pozostałych dwóch badaniach, długość trwania choroby wyniosła od 7,1 do 10,6 lat. Średnia wieku pacjentów włączonych do badań wynosiła od 53 do 57,7 lat. Średnia wartość BMI w analizowanych populacjach wynosiła od 25,3 do 33,2. Charakterystykę populacji włączonych badań zawarto w Tab. 32.

Tab. 31. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii trójkowej.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Saksagliptyna		
Moses 2013	wiek ≥ 18 lat; cukrzyca; BMI ≤ 40 kg/m ² ; poziom HbA1c 7.0–10.0% podczas dwulekowej terapii składającej się z metforminy w maksymalnych tolerowanych dawkach i pochodnych sulfonylomocznika w dawce $\geq 50\%$ maksymalnej zalecanej dawki co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem badania	niekontrolowana cukrzyca; klirens kreatyniny (CrCl) $< 1,0$ ml/s lub ≥ 10 -krotnie przekroczony górny poziom kinazy kreatyninowej podczas drugiej wizyty; niewydolność serca (klasa III lub IV wg skali NYHA) i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory $< 40\%$ i/lub nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby; hemoglobinopatie; uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy do rozpoczęcia badania; stosowanie insuliny, inhibitorów DPP-4; analogów GLP-1 lub doustnych leków przeciwcukrzycowych innych niż metformina i pochodnych sulfonylomocznika w ciągu 3 miesięcy do rozpoczęcia badania; terapia kortykosteroidami innymi niż terapia zastępcza; terapia induktorem cytochromu P450 3A4; ciąża lub karmienie piersią
Sitagliptyna		
Hermansen 2007	wiek 18-75 lat; cukrzyca typu 2; wcześniejsze leczenie glimepirydem w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą lub leczenie innymi OAD w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą lub w skojarzeniu z dwoma lekami, lub nieleczenie OAD w ciągu 8 tygodni do rozpoczęcia badania	cukrzyca typu 1; leczenie insuliną w ciągu 8 tygodni do rozpoczęcia badania; niewydolność nerek; nadwrażliwość, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania glimepirydu, sulfonylomoczników, metforminy lub pioglitazonu.
Makdissi 2012	Cukrzyca typu 2; HbA1c 7,5-9%; stabilne dawki OAD, statyn i inhibitorów ACE	terapia insuliną, tiazydynedionami, antyoksydantami, NLPZ; mikro-i makronaczyniowe powikłania cukrzycy
Wildagliptyna		
Lukashevich 2013	pacjenci w wieku 18-80; BMI ≥ 22 i ≤ 45 kg/m ² ; cukrzyca typu 2 niewystarczająco kontrolowana za pomocą OAD przez co najmniej 12 tygodni do rozpoczęcia badania;	poziom glukozy we krwi na czczo $\geq 15,0$ mmol/l; poważna choroba wątroby, nerek lub układu sercowo-naczyniowego; istotne nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych; ciąża lub karmienie piersią

Tab. 32. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii trójkowej.

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata (średnia \pm SD)	Płeć męska (%)	Czas trwania cukrzycy (lata)	BMI, kg/m ² (średnia \pm SD)	Poziom HbA1c, % (średnia \pm SD)
Saksagliptyna							
Moses 2013	saksagliptyna + metformina + sulfonylomocznik	129	57,2 \pm 9,6	62,0	-	29,4 \pm 5,3	8,4 \pm 0,9
	placebo + metformina + sulfonylomocznik	128	56,8 \pm 11,5	57,8	-	29,1 \pm 4,9	8,2 \pm 0,8
Sitagliptyna							
Hermansen 2007	sitagliptyna + metformina + glimepiryd	113	56,6 \pm 8,8	52,6	9,3 \pm 5,7	31,3 \pm 5,9	8,27 \pm 0,73
	placebo + metformina + glimepiryd	116	57,7 \pm 8,9	52,2	10,6 \pm 6,8	30,7 \pm 6,2	8,26 \pm 0,68

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata (średnia ± SD)	Płeć męska (%)	Czas trwania cukrzycy (lata)	BMI, kg/m ² (średnia ± SD)	Poziom HbA1c, % (średnia ± SD)
Makdissi 2012	sitagliptyna + SU + metformina	12	54±4	50,0	-	35,0±1,5	7,6±0,4
	placebo + SU + metformina	10	53±3	60,0	-	35,4±1,3	7,9±0,3
Wildagliptyna							
Lukashevich 2013	wildagliptyna + metformina + glimepiryd	158	55,3±10,2	50,6	7,1 ± 6,2	27,9 ± 4,6	8,7 ± 0,9
	placebo + metformina + glimepiryd	160	55,0±11,1	45,0	7,5 ± 6,1	28,0 ± 4,5	8,8 ± 0,9

4.3.3 Opis punktów końcowych

4.3.3.1 Terapia dwulekowa

W Tab. 33 zostały wymienione pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe przyjęte w poszczególnych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Tab. 33. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Saksagliptyna		
DeFronzo 2009	zmiana HbA1c	zmiana FPG; odsetek pacjentów osiągających A1C <7,0%; pole powierzchni pod krzywą stężenia glukozy 3 godziny po posiłku podczas testu obciążenia podaną doustnie glukozą w dawce 75 g
Jadzinsky 2009	zmiana HbA1c	zmiana FPG; odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7,0%; odsetek pacjentów osiągających HbA1c ≤6,5%; odsetek pacjentów wymagających leczenia ratunkowego; zmiana w porównaniu ze stanem wyjściowym pola powierzchni pod krzywą (AUC) od 0 do 180 minut dla stężenia poposiłkowego w odpowiedzi na próbę doustnego obciążenia glukozą
Yang 2011	zmiana HbA1c	zmiana FPG; pole powierzchni pod krzywą 0-180 mn pole powierzchni pod krzywą od 0 do 180 minut dla stężenia poposiłkowego; odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7,0%
Sitagliptyna		
Bergental 2012	bezwzględna zmiana poziomu HbA1c	% zmiana poziomu HbA1c; Odsetek pacjentów osiągających poziomu HbA1c ≤6,5% i ≤7%; FPG; masa ciała w 24 i 52 tygodniu zmiana stężenia proinsuliny i insuliny na czczo, stosunek stężenia proinsuliny do insuliny na czczo, HOMA-β profil lipidowy po 52 tygodniach leczenia

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Charbonnel 2006	zmiana poziomu HbA1c	zmiana FPG; zmiana stężenia glukozy, insuliny, C-peptydu mierzone po 60 i 120 minutach po posiłku jak również pole pod krzywą, tj. AUC; parametry lipidowe;
Derosa 2012a	sekrecja insuliny	markery oporności na insulinę, kontrola glikemii
Lavalle-González 2013	zmiana poziomu HbA1c po 26 tygodniach leczenia	zmiana poziomu HbA1c po 52 tygodniach leczenia; odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c <7% w tygodniu 26; zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku w tygodniu 26 i 52 tygodniu leczenia; ciśnienie skurczowe krwi; zmiana masy ciała; zmiana stężenia trójglicerydów i cholesterolu HDL; test MMTT (ang. mixed meal tolerance test); zmiana stężenia apolipoproteiny B; Inne punkty końcowe: bezpieczeństwo i tolerancja
Raz 2008	zmiana poziomu HbA1c po 18 tygodniach leczenia	zmiana poziomu HbA1c po 30 tygodniach leczenia; zmiana FPG; odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c <7%; zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku; stężenie insuliny, C-peptydu, stosunek stężenia proinsuliny do insuliny na czczo i po posiłku; obszar pod wykresem dla stężenia glukozy, insuliny, C-peptydu, i stosunku insuliny do glukozy; HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI; odsetek pacjentów wymagających zastosowania dodatkowego leku przeciwcukrzycowego
Rosenstock 2012	zmiana poziomu HbA1c po 12 tygodniach leczenia	zmiana poziomu FPG po 12 tygodniach leczenia; stosunek stężenia glukozy do stężenia kreatyniny w moczu, pomiar w nocy; masa ciała; odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <6,5% i <7%
Scott 2008	zmiana poziomu HbA1c	FPG; odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%; stężenie insuliny na czczo, stężenie lipidów na czczo; stężenie proinsuliny/stężenie insuliny; HOMA-β; HOMA-IR; wyniki testu MTT;
Yang 2012	zmiana poziomu HbA1c w 24 tygodniu	zmiana poziomu HbA1c w zależności od dawki metforminy; zmiana poziomu glukozy we krwi na czczo oraz 2 godziny po posiłku;
Wildagliptyna		
Bosi 2007	zmiana HbA1c	FPG; stężenie lipidów w osoczu na czczo; masa ciała
Bosi 2009	zmiana HbA1c	zmiana FPG; masa ciała; stężenie lipidów w osoczu na czczo; odsetek odpowiedzi HbA1c
Derosa 2012b	zmiana HbA1c, FPG, PPG, FPS (poziom insulin na czczo), HOMA-IR, HOMA β, parametry laboratoryjne	
Pan 2012a	zmiana HbA1c	zmiana FPG

4.3.3.2 Terapia trójlekowa

W Tab. 34 zostały wymienione pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe przyjęte w poszczególnych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Tab. 34. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii trójlekowej.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Saksagliptyna		
Moses 2013	zmiana poziomu HbA1c pomiędzy początkiem badania a 24 tygodniem leczenia	zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku i na czczo po 24 tygodniach terapii; odsetek pacjentów z HbA1c < 7% w tygodniu 24; Pozostałe oceniane punkty końcowe: bezpieczeństwo i tolerancja; hipoglikemia; parametry laboratoryjne; ocena funkcji nerek; masa ciała
Sitagliptyna		
Hermansen 2007	zmiana poziomu HbA1c w 24 tygodni leczenia	FBP; zmiana stężenia lipidów w tygodniu 24;
Makdissi 2012	zmniejszenie wytwarzania reaktywnych form tlenu przez komórki jednojądrowe, ekspresja białek i mRNA komponentu p47phox oksydazy NADPH w komórkach jednojądrowych	zmiana stężenia kwasu 13- i 9-hydroksyoktadekadienowego w osoczu F2-izoprostane w moczu
Wildagliptyna		
Lukashevich 2013	zmiana poziomu HbA1c pomiędzy początkiem badania a 24 tygodniem leczenia	zmiana poziomu glukozy na czczo w 24 tygodniu leczenia w porównaniu z tygodniem zerowym; odsetek pacjentów z HbA1c < 7% lub ≤ 6,5% w tygodniu 24; Pozostałe oceniane punkty końcowe: bezpieczeństwo; parametry laboratoryjne; wyniki EKG

4.3.4 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie badania zostały opisane w postaci pełnych raportów.

4.3.4.1 Terapia dwulekowa

We wszystkich trzech badaniach dotyczących saksagliptyny opisano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. W badaniach dotyczących sitagliptyny, metody randomizacji nie opisano w trzech spośród ośmiu badań: Charbonnel 2006, Rosenstock 2012 i Scott 2008. Wśród badań dotyczących wildagliptyny, jedynie w badaniu Derosa 2012b opisano metodę randomizacji.

Wszystkie włączone badania, przeprowadzone zostały podwójnie ślełą próbą, jednak tylko w trzech badaniach opisano dokładnie sposób zaślepienia: DeFronzo 2009, Derosa 2012a i Derosa 2012b (wildagliptyna). We wszystkich badaniach opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania, wraz z przyczynami nieukończenia badania.

Podsumowując, badania dla inhibitorów DPP-4 były dość dobrej jakości (średnia ocena w skali Jada 3,73). Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało głównie z braku opisu procesu zaślepienia oraz w niektórych badaniach metody randomizacji.

Analizę wyników prowadzono w badaniach głównie w oparciu o analizę MITT lub FAS, przy czym definicje poszczególnych typów analiz różniły się między badaniami. W większości badań testowano wyższą skuteczność inhibitorów DPP-4 (superiority) w porównaniu do placebo.

Tab. 35. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Saksagliptyna										
DeFronzo 2009	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	26,9	IIA	superiority	MITT ^I	Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca
Jadzinsky 2009	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	24,1	IIA	superiority	MITT ^I	Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca
Yang 2011	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	3	12,1	IIA	superiority	FAS ^{II}	Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca
Sitagliptyna										
Bergental 2012	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	17,3	IIA	inferiority / superiority	MITT ^{III}	F. Hoffmann-La Roche AG
Charbonnel 2006	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	13,3	IIA	superiority	APT ^{II} , ApaT ^I	Merck & Company
Derosa 2012a	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	4,8	IIA	superiority	MITT ^{IV}	Uniwersytet w Pawii

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Lavalle-González 2013	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	12,9	IIA	superiority/non-inferiority***	MITT ^{IX}	Janssen Research & Development, LLC
Raz 2008	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	16,3	IIA	superiority	FAS ^{II} , APaT ^I	Merck & Company
Rosenstock 2012	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	10,9	IIA	superiority	ITT ^V , MITT ^I	Janssen Global Services, LLC
Scott 2008	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	7,3	IIA	superiority/non-inferiority	APT ^{II} , APaT ^I	Merck & Company
Yang 2012	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	9,9	IIA	bd	FAS ^{VI} , APaT ^I	Merck Sharp & Dohme Corp.
Wildagliptyna										
Bosi 2007	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	15,1	IIA	superiority	MITT ^{VII}	Novartis Pharmaceuticals Corporation
Bosi 2009	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	15,6	IIA	superiority	MITT ^{VIII}	Novartis Pharmaceuticals Corporation

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Derosa 2012b	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	6,6	IIA	superiority	MITT ^{IX}	brak
Pan 2012a	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	8,0	IIA	superiority	FAS, PP, APT ^I	Novartis Beijing, China

I – populacja randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;
 II – populacja randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, i którzy mieli pomiary wykonane na początku badania i co najmniej raz w trakcie jego trwania;
 III – populacja randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, i którzy mieli pomiary HbA1c wykonane na początku badania i co najmniej raz w trakcie jego trwania;
 IV – populacja randomizowanych pacjentów z co najmniej jednym pomiarem po randomizacji;
 V – populacja randomizowanych pacjentów;
 VI – populacja randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, i którzy mieli pomiary wykonane na początku badania i co najmniej raz w trakcie jego trwania dla odpowiednich punktów końcowych przed rozpoczęciem terapii ratunkowej;
 VII – ocena skuteczności: populacja pacjentów, którzy mieli HbA1c $\geq 7,4\%$ w badaniu przesiewowym, otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, i którzy mieli wiarygodny wynik pomiaru początkowej wartości A1c oraz co najmniej jeden wiarygodny wynik pomiaru A1c w trakcie trwania badania; ocena bezpieczeństwa: populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa po randomizacji;
 VIII – populacja randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, i którzy mieli co najmniej jedną ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dot. skuteczności po rozpoczęciu badania;
 IX – populacja randomizowanych pacjentów z co najmniej jednym pomiarem wykonanym po randomizacji;
 X – populacja randomizowanych pacjentów, którzy ukończyli badanie, nie otrzymywali terapii ratunkowej i nie naruszyli w istotny sposób protokołu badania
 * dane z ClinicalTrials.gov;
 ** sponsor nie brał udziału w: projektowaniu badania, zbieraniu danych, analizie i interpretacji, przygotowaniu i składaniu artykułu;
 bd – brak danych;
 ***superiority (kanagliflozyna 100mg vs placebo), noninferiority (kanagliflozyna 300mg lub kanagliflozyna w obu dawkach vs placebo)

4.3.4.2 Terapia trójlekowa

Badanie Moses 2013 opisujące stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika było badaniem bardzo dobrej jakości, oceniono je na 5 punktów w skali Jadad. Dwa badania dotyczące sitagliptyny zostały ocenione na odpowiednio 4 i 2 punkty. W badaniu Hermansen 2007 niższa ocena wynikała z braku opisu procesu zaślepienia, natomiast w badaniu Makdissi 2012 nie opisano szczegółowo randomizacji, zaślepienia, a także nie przedstawiono opisu pacjentów, którzy przegrali badanie. Badanie Lukashevich 2013 dotyczące wildagliptyny ocenione zostało na 3 punkty, niższa ocena wynikała z braku opisu randomizacji i metody zaślepienia. Podsumowując, badania dla inhibitorów DPP-4 stosowanych w terapii trójlekowej były dość dobrej jakości (średnia ocena w skali Jada 3,5).

W badaniach Moses 2013 i Lukashevich 2013 analizę wyników przeprowadzono w oparciu o analizę FAS. W badaniu Hermansen 2007 analizę wyników przeprowadzono w oparciu o analizę APT lub APaT. W badaniu Makdissi 2012 nie podano informacji na temat typu analizy. W badaniach Hermansen 2007 i Lukashevich 2013 testowano wyższą skuteczność odpowiednio saksagliptyny i wildagliptyny w porównaniu do placebo (superiority). W badaniach Moses 2013 i Makdissi 2012 nie podano hipotezy zerowej.

Tab. 36. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii trójlekowej; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Saksagliptyna										
Moses 2013	kontrolowane randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	12,06%	IIA	bd	FAS ^{III}	Bristol-Myers Squibb, Astra-Zeneca
Sitagliptyna										
Hermansen 2007	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	17,5%	IIA	superiority	APT ^I APaT ^{II}	Merck & Company
Makdissi 2012	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	0	2	bd	IIA	bd	bd	nieopisany
Wildagliptyna										
Lukashevich 2013	kontrolowane randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	6,0%	IIA	superiority	FAS	Novartis Pharmaceuticals Corporation

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
<p>I – populacja randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, i którzy mieli pomiary wykonane na początku badania i co najmniej raz w trakcie jego trwania; II – populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; III – analiza skuteczności – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniano ≥ 1 punkt końcowych na początku i po zakończeniu badania; analiza bezpieczeństwa – wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku bd – brak danych;</p>										

5 Przegląd systematyczny dla insuliny bazalnej (terapia dwu- i trójlekowa)

Zgodnie ze schematem przedstawionym na ryc. Ryc. 1, stosowanie linagliptyny w terapii dwu- oraz trójlekowej powinno zostać porównane ze stosowaniem insuliny bazalnej. Ponieważ nie odnaleziono bezpośrednich badań porównujących linagliptynę z insuliną bazalną, przygotowano strategię ukierunkowaną na badania kliniczne dotyczące insuliny bazalnej stosowanej w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trójlekowa).

5.1 Charakterystyka insuliny bazalnej

Poniższa tabela przedstawia zestawienie najistotniejszych elementów charakterystyki produktu leczniczego – danych dotyczących wskazania, w których leki są zarejestrowane oraz refundowane w Polsce preparaty. Zestawienie opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych odpowiednich leków.

Tabela 1. Charakterystyka preparatów długodziałających insulin.

Nazwa międzynarodowa	Wskazania	Preparaty refundowane w Polsce
Insuliny długodziałające		
Insulinum isophanum	Leczenie pacjentów z cukrzycą	Ins. Insulatard Penfill, Insuman Basal
Insulinum humanum	Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny w celu utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy. Cukrzyca u kobiet w ciąży.	Ins. Gensulin N, Ins. Humulin N, Insuman Basal SoloStar, Ins. Polhumin N
Długodziałające analogi insuliny		
Insulinum detemirum	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.	Ins. Levemir
Insulinum glargine	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.	Ins. Lantus

5.2 Metodyka

5.2.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [2] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Strategię przeszukiwania ww. baz dla badań pierwotnych przedstawiono w rozdz. 11.4. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

5.2.2 Selekcja informacji

Selekcji badań w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 5.2.3) z przeglądu systematycznego dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████). Selekcję badań klinicznych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 28.01.2014

5.2.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: chorzy z cukrzycą typu 2,
- interwencja: insulina bazalna w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trójlekowa),
- komparatory: placebo i trójlekowa.
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne) dotyczące skuteczności leczenia:
 - zmiana poziomu HbA1c;
 - odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c <7,0% lub o $\geq 0,5\%$;
 - zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG) lub po posiłku (PPG);
 - HOMA β lub HOMA IR.
- metodyka badania:
 - randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badania kliniczne (w przypadku badań z insuliną dopuszczono włączenie badań o charakterze otwartym, z uwagi na częsty brak zaślepienia ze względów etycznych badań, w których stosowana jest insulina), a w przypadku braku dostępności badań zaślepionych również badania przeprowadzone bez zaślepienia,
- horyzont czasowy obserwacji ≥ 12 tyg.

5.2.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 5.2.3 oraz:

- metodyka badań – artykuły przeglądowe i poglądowe;

- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia.

5.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad. Pracę oceniono także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

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

5.2.6 Strategia ekstrakcji danych

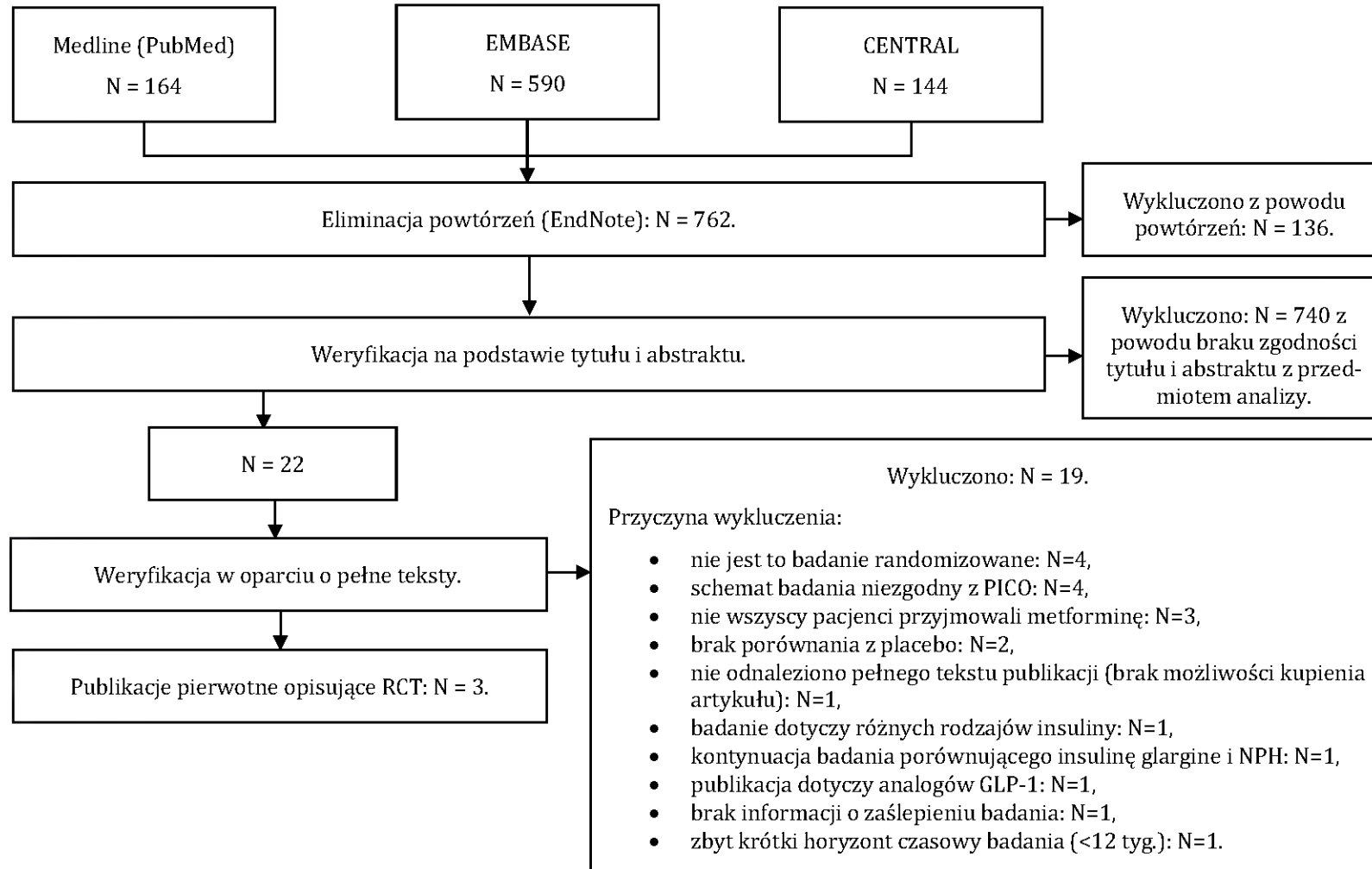
Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

5.3 Wyniki przeglądu badań klinicznych dla insuliny bazalnej

W toku przeszukiwania baz danych 762 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 22 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań klinicznych przedstawiono poniżej (Ryc. 6).

Do części właściwej przeglądu systematycznego włączono 3 badania. Osiągnięto pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 12.4 oraz 13.4.

Ryc. 6. Selekcja badań włączonych do opracowania (insulina bazalna – przegląd badań pierwotnych).



5.3.1 Charakterystyka badań klinicznych

Do analizy przeglądu systematycznego dla produktu Trajenta® zakwalifikowano 3 badania porównujące stosowanie insuliny bazalnej z placebo:

- 1 badanie w terapii dwulekowej – LANCET (Pradhan 2009),
- 2 badania w terapii trójlekowej – Russell-Jones 2009, TULIP (Blicklé 2009),

Wszystkie włączone badania były badaniami randomizowanymi przeprowadzonymi bez zaślepienia. W badaniu Russel-Jones 2009 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo liraglutytu z insuliną glargine i z placebo, podawanych z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, przy czym zaślepienie dotyczyło tylko grup, w których przyjmowano liraglutyd oraz placebo. W badaniach uzasadniono liczebność próby, przy czym w badaniu Russel-Jones 2009 dotyczyła ona porównania liraglutytu vs insulina glargina / placebo. Wszystkie trzy badania były badaniami równoległymi. W każdym badaniu szczegółowo opisano protokół leczenia oraz wykorzystane metody statystyczne. Badania były wielośrodkowe, podano informację o liczbie i lokalizacji ośrodków biorących udział w badaniu. Czas obserwacji wynosił od 14 tygodni do 9 miesięcy (badanie TULIP). Liczebność populacji w badaniach była zróżnicowana: od 215 do 581 pacjentów. Dokładną charakterystykę badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej (Tab. 37 i Tab. 38).

Tab. 37. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla insuliny bazalnej (cz. I).

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
Insulina bazalna								
Terapia dwulekowa								
LANCET (Pradhan 2009)	brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego lub stosowanie SU lub TZD w monoterapii	73, USA	500	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 14 tygodni	osoby z cukrzycą typu 2	insulina glargina w skojarzeniu z metforminą N=124	metformina N=126	porównywalne
Terapia trójlekowa								
Russell-Jones 2009	95% populacji leczone wcześniej terapią skojarzoną MET i SU	107, 17 państw	581	okres przed randomizacją: 6 tygodni okres po randomizacji: 26 tygodni	dorośli z cukrzycą typu 2	insulina glargina (100 IU/ml, 1x dz.) + metformina + glimepiryd N=232	placebo oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia + metformina + glimepiryd N=114 liraglutyd + metformina + glimepiryd N=230	porównywalne

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
TULIP (Blicklé 2009)	maksymalne dawki MET i SU, możliwe również inne OADy	49, Chorwacja, Czechy, Francja, Rosja, Rumunia, Słowenia	215	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 9 miesięcy	osoby z cukrzycą typu 2	insulina glargina (początkowa dawka 0,1 j./kg/dzień) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=103	placebo (zarządzanie stylem życia) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=108	porównywalne
j. – jednostka;								

Tab. 38. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny (cz. II).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
Insulina bazalna					
LANCET (Pradhan 2009)	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	równoległe	opisany	Opisane	tak
Russell-Jones 2009	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*	równoległe	opisany	Opisane	tak**
TULIP (Blicklé 2009)	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	równoległe	opisany	Opisane	tak
* zaślepienie dotyczyło grupy liraglutylu oraz placebo;					
** uzasadnienie dla porównania liraglutylu vs insulina glargina / placebo					

5.3.2 Opis populacji

W Tab. 39 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do przeglądu systematycznego.

We wszystkich badaniach autorzy przedstawili kryteria włączenia i wykluczenia z badania. Badania różniły się między sobą głównie kryterium wiekowym, w dwóch wiek włączenia do badania był szeroki (ok. 18-80 lat), zaś do badania TULIP włączano pacjentów w wieku 40-75 lat. Charakterystykę populacji włączonych badań zawarto w Tab. 40.

Tab. 39. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Insulina bazalna		
LANCET (Pradhan 2009)	cukrzyca typu 2; wiek 18-79 lat; brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego lub stosowanie SU lub TZD w monoterapii	cukrzyca typu 1 lub obecność przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego; stosowanie MET, insuliny lub monoterapii doustnym lekiem przeciwcukrzycowym innym niż SU i TZD; hipoglikemia w okresie przed randomizacją; ciąża; okres karmienia; planowana ciąża w trakcie trwania badania; zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego; aktywna choroba nerek lub wątroby; rozpoczęcie stosowania lub zmiana dawki statyn, pochodnych kwasu fibrynowego, antagonistów receptora angiotensyny lub NLPZ (w ciągu ostatnich 3 m-cy); ostra infekcja; niedawno przebyta operacja; uraz w ciągu 1 m-ca poprzedzającego włączenie do badania

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Russell-Jones 2009	pacjenci w wieku 18-80 lat; cukrzyca typu 2; poziom HbA1c 7,5-10% w przypadku monoterapii doustnym lekiem przeciwcukrzycowymi; 7-10% w przypadku terapii skojarzonej OGLA	stosowanie insuliny w okresie 3 m-cy przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem krótkoterminowego leczenia chorób współistniejących); zaburzenia czynności wątroby lub nerek; klinicznie istotna choroba układu krążenia; retinopatia proliferacyjna lub makulopatia; nadciśnienie tętnicze ($\geq 180/100$ mmHG); ciąża; nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii; seropozytywność dla antygenu wirusa wątroby typu B lub przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu C; stosowanie leków innych niż OGLA, które mogłyby mieć wpływ na poziom glukozy we krwi
TULIP (Blicklé 2009)	Pacjenci w wieku 40-75 lat z BMI 24-35 kg/m ² ; cukrzyca typu 2; poziom A1c 7-8%; leczona ≥ 2 OADami (w tym 1 SU i MET w maksymalnej tolerowanej dawce) przez okres ≥ 2 lat	cukrzyca typu 1; cukrzyca typu 2 leczona insuliną lub wcześniejsze leczenie insuliną długodziałającą lub TZD lub glinidem; FBG (ang. <i>fasting blood glucose</i>) $< 1,20$ g/l; ciąża lub okres karmienia; nadwrażliwość na badany produkt lub leki o podobnej strukturze chemicznej; zaburzenia czynności wątroby lub nerek; brak możliwości samodzielnego wykonania zastrzyku lub monitorowania poziomu glukozy we krwi; leczenie systemowe kortykosteroidami

Tab. 40. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla insuliny.

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata (średnia \pm SD)	Płeć męska (%)	Czas trwania cukrzycy (lata)	BMI, kg/m ² (średnia \pm SD)	Poziom HbA1c, % (średnia \pm SD)
Insulina bazalna							
LANCET (Pradhan 2009)	insulina glargina + metformina	126	54,0 (11,7)	46,8	2,0 (0,3-5,3)	35,6 (7,9)	7,1 (7,0-7,3)
	metformina	124	53,8 (11,5)	46,0	1,2 (0,2-6,2)	36,2 (8,1)	6,8 (6,7-7,0)
Russell-Jones 2009	insulina glargina + metformina + SU	232	57,5 (10,5)	60	9,7 (6,4)	30,3 (5,3)	8,2 (0,9)
	placebo + metformina + SU	114	57,5 (9,6)	49	9,4 (6,2)	31,3 (5,0)	8,3 (0,9)
TULIP (Blicklé 2009)	insulina glargina + metformina + SU	103	60,6 (7,7)	55	10,0 \pm 6,2	30,1 (3,5)	7,6 \pm 0,3
	placebo + metformina + SU	108	60,7 (8,1)	50	10,1 \pm 6,9	29,8 (3,4)	7,5 \pm 0,4

5.3.3 Opis punktów końcowych

W Tab. 41 zostały wymienione pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe przyjęte w poszczególnych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Tab. 41. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Insulina bazalna		
TULIP (Blicklé 2009)	odsetek pacjentów osiagających HbA1c<7%	zmiana w poziomie HbA1c; odsetek pacjentów osiagających HbA1c<6,5%; zmiana FBG; występowanie objawowej, bezobjawowej i ciężkiej hipoglikemii (dziennej lub nocnej); zmiana wagi; częstość występowania działań niepożądanych
LANCET (Pradhan 2009)	zmiana poziomu hsCRP	zmiana HbA1c; zmiana IL-6; zmiana sTNFr2; zmiana wagi (≥5% wartości początkowej); hipoglikemia
Russell-Jones 2009	zmiana HbA1c we krwi	zmiana wagi ciała; zmiana obwodu talii; FPG; ośmiopunktowy profil glukozy w osoczu (PG) / ośmiopunktowy profil glikemii; czynność komórek beta (stosunek proinsuliny do C-peptydu); BP

5.3.4 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie zidentyfikowane badania są dostępne w postaci pełnych raportów. Wszystkie badania włączone dla insuliny bazalnej przeprowadzone zostały bez zaślepienia. We wszystkich pozostałych badaniach pełnotekstowych metoda przeprowadzenia zaślepienia nie została opisana. We wszystkich badaniach dla insuliny bazalnej zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup i we wszystkich badaniach proces randomizacji był skuteczny – charakterystyka grup w momencie randomizacji była porównywalna.

We wszystkich badaniach opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania (liczbę pacjentów wraz z przyczynami nieukończenia badania). Analizę wyników w przypadku badań dla obu interwencji prowadzono w oparciu o analizę per-protocol lub analizę zgodną z zaplanowanym leczeniem.

Podsumowując, badania dla insuliny bazalnej były średniej jakości (średnia ocena w skali Jadad 3,0), co wynika z braku zaślepienia tych badań.

Tab. 42 zawiera ocenę jakości badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego dla insuliny bazalnej.

Tab. 42. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Insulina bazalna										
LANCET (Pradhan 2009)	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	2	0	1	3	5,2	IIA	superiority	bd	Sanofi-Aventis
Russell-Jones 2009	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*	2	0*	1	5	10,2	IIA	superiority, non-inferiority	MITT ^I , PP ^{II}	Novo Nordisk A/S
TULIP (Blicklé 2009)	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	2	0	1	3	22,3	IIA	superiority	FAS ^{III}	Sanofi-Aventis
bd – brak danych; * zaślepienie dotyczyło grupy liraglutylu oraz placebo; I – populacja randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; II – populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie bez istotnego naruszenia protokołu; III – populacja pacjentów randomizowanych i leczonych;										

6 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w takiej postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano na podstawie wykresów, jeśli nie zamieszczono danych w postaci liczbowej. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów niniejszego przeglądu.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu pierwotnym, o ile definicje punktu końcowego, charakterystyka poszczególnych badań i analizowane dawki były zbliżone, przeprowadzano metaanalizę wyników.

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz oraz metaanaliz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*). Jeśli przedział ufności dla RD nie zawierał zera, przedstawiono także przedział ufności dla NNT. W niniejszym opracowaniu nie stosowano oznaczenia NNH (ang. *number needed to harm*), przy czym w przypadku, gdy miara bezwzględna wskazuje na gorsze wyniki w grupie analizowanej interwencji, NNT jest tożsame NNH.

Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym bądź obu ramionach nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *weighted mean difference*; WMD) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* v. 5.1.0 w metaanalizie punktów ciągłych przy obliczaniu średniej różnicy wykorzystywano raportowane w badaniu średnie zmiany (wraz z odchyleniem standardowym w obu grupach) lub w przypadku braku takich danych, wyznaczone przez autorów niniejszego opracowania różnice między wartością końcową a początkową, o ile w badaniu podana

była wartość p lub SD dla takiej różnicy. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako np. $<0,001$ lub $<0,01$, obliczenia wykonywano odpowiednio dla wartości $p=0,001$ oraz $p=0,01$. Podejście takie należy uznać za konserwatywne – takie przyjęcie prowadzi do oszacowania błędu danego badania z góry, a przez to do mniejszej wagi tego badania i większego oszacowanego błędu wyniku całej metaanalizy. W metaanalizach wykorzystano przy doborze wag pojedynczych badań metodę odwrotności wariancji.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza MS Excel 2010.

7 Analiza wyników badań pierwotnych

7.1 Analiza ilościowa skuteczności

Skuteczność kliniczną linagliptyny w terapii dwu- i trójlekowej oparto na następujących badaniach:

- Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014 – porównanie linagliptyny z glimepirydem w terapii dwulekowej,
- Forst 2010, Ross 2012, Taskinen 2011 – porównanie linagliptyny z placebo w terapii dwulekowej,
- Owens 2011 – porównanie linagliptyny z placebo w terapii trójlekowej.

7.1.1 Terapia dwulekowa

7.1.1.1 Linagliptyna + MET vs placebo + MET

7.1.1.1.1 Zmiana HbA1c

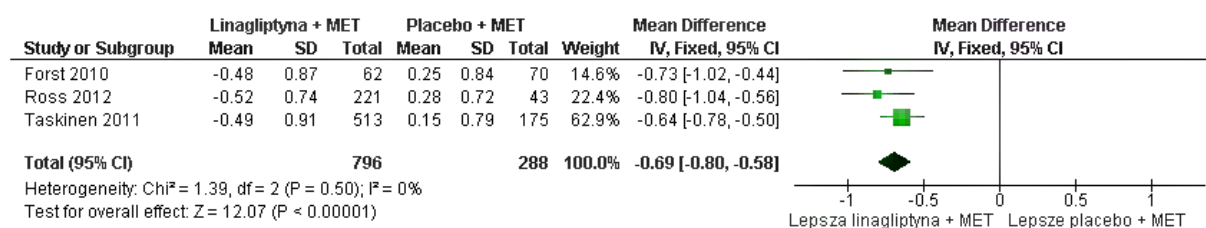
Zmianę poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oceniano w badaniach Forst 2010, Ross 2012 i Taskinen 2011. Redukcję poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej obserwowano jedynie wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą. W grupie kontrolnej, zaobserwowano podwyższenie poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych, (por. Tab. 43).

Tab. 43. Zmiana HbA1c, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Forst 2010	12	62	-0,48	0,87	70	0,25	0,84	-0,73 (-1,02; -0,44)	<0,0001
Ross 2012	12	221	-0,52	0,74	43	0,28	0,72	-0,8 (-1,04; -0,56)	<0,0001
Taskinen 2011	24	513	-0,49	0,91	175	0,15	0,79	-0,64 (-0,79; -0,49)	<0,0001

Do metaanalizy włączono wszystkie trzy badania. Wyniki metaanalizy wskazują, że terapia linagliptyną w skojarzeniu z metforminą związana jest z istotnie statystycznie większą redukcją poziomu HbA1c w porównaniu do redukcji obserwowanej w grupie kontrolnej, (por. Ryc. 7).

Ryc. 7. Zmiana HbA1c, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.1.1.1.2 Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku

Średnia zmiana poposiłkowego stężenia (2 godziny po posiłku) glukozy względem wartości wyjściowych była oceniana po 24 tyg. leczenia. Różnica średnich zmian pomiędzy porównywanymi terapiami w stężeniu glukozy poposiłkowej po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej była istotna statystycznie na korzyść linagliptyny, (por. Tab. 44).

Tab. 44. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Taskinen 2011*	24	78	-2,7	3,53	21	1	3,21	-3,7 (-5,37; -2,03)	<0,0001

*mmol/l

7.1.1.1.3 Poziom glukozy na czczo

Średnią zmianę poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowej oceniano w trzech badaniach, Forst 2010 i Ross 2012 po 12 tygodniach leczenia i w badaniu Taskinen 2011 po 24 tyg. leczenia. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, (por. Tab. 45).

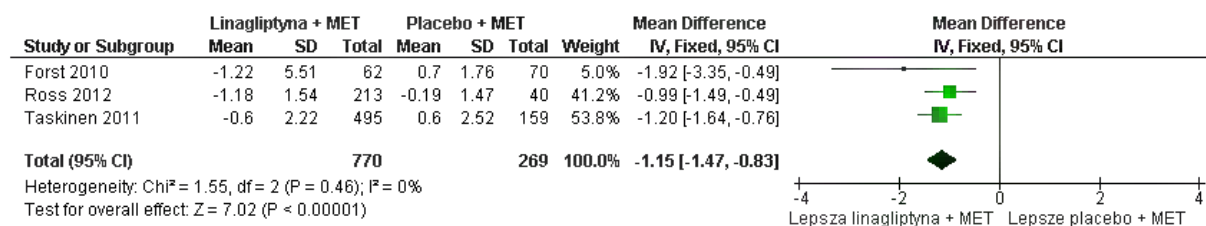
Tab. 45. Zmiana FPG, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Forst 2010	12	62	-1,22	5,51	70	0,7	1,76	-1,92 (-3,28; -0,56)	0,006
Ross 2012*	12	213	-1,18	1,54	40	-0,19	1,47	-0,99 (-1,5; -0,47)	<0,0001
Taskinen 2011	24	495	-0,6	2,22	159	0,6	2,52	-1,2 (-1,61; -0,79)	<0,0001

*przeliczono z mg/dl

Przeprowadzona metaanaliza trzech badań wskazuje, że terapia linagliptyną w skojarzeniu z metforminą związana jest z istotnie statystycznie większą redukcją FPG w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z metforminą, (por. Ryc. 8).

Ryc. 8. Zmiana FPG, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.1.1.1.4 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 7%

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c do poziomu poniżej 7% oceniano w badaniach Forst 2010 i Taskinen 2011. W badaniu Taskinen 2011 wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej i wśród pacjentów z wyjściowym poziomem HbA1c ≥ 7%. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, (por. Tab. 46).

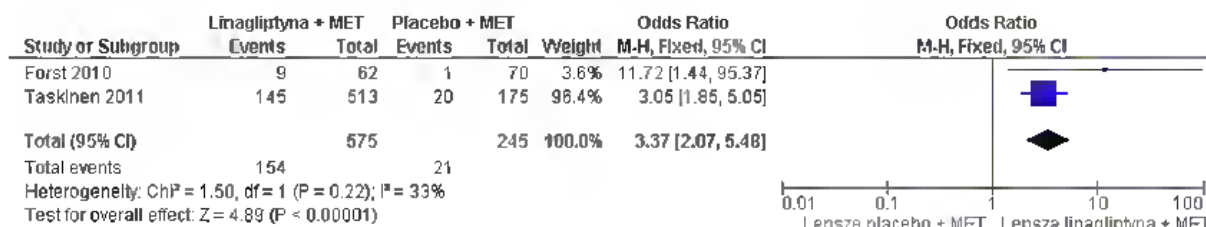
Tab. 46. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN + MET	Placebo + MET	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Forst 2010*	12	9/62 (14,5)	1/70 (1,4)	11,72 (1,44; 95,38)	0,021	0,13 (0,04; 0,22)	0,005	7,64 (4,5; 25,7)
Taskinen 2011***	24	145/513 (28,3)	20/175 (11,4)	3,05 (1,85; 5,05)	<0,0001	0,17 (0,11; 0,23)	<0,0001	5,94 (4,4; 9,3)
Taskinen 2011**	24	127/485 (26,2)	15/163 (9,2)	3,50 (1,98; 6,18)	<0,0001	0,17 (0,11; 0,23)	<0,0001	5,89 (4,4; 9,0)

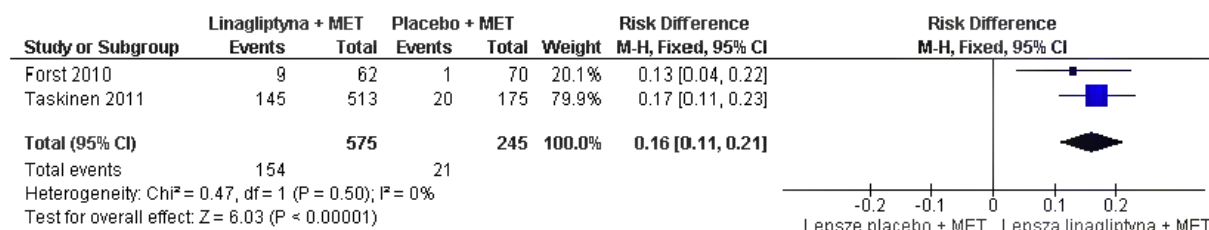
*populacja FAS LOCF
 **populacja FAS, pacjenci z wyjściowym HbA1c ≥ 7%
 ***populacja FAS

Do metaanalizy włączono badanie Forst 2010 i badanie Taskinen 2011, przy czym w badaniu tym uwzględniono tylko populację ogólną. Wyniki metaanalizy są istotne statystycznie na korzyść linagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą, (por. Ryc. 9, Ryc. 10).

Ryc. 9. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 10. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.1.1.1.5 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 6,5%

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c do poziomu poniżej 6,5% oceniano w badaniach Forst 2010 i Taskinen 2011. W badaniu Taskinen 2011 wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej oraz wśród pacjentów z wyjściowym poziomem HbA1c ≥6,5%. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, (por. Tab. 47).

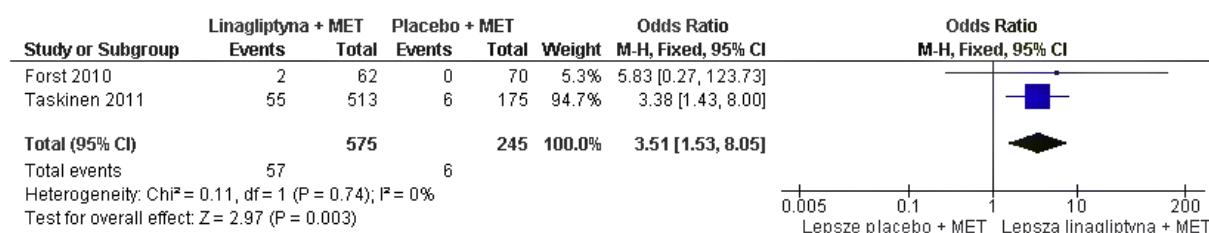
Tab. 47. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN + MET	Placebo + MET	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Forst 2010*	12	2/62 (3,2)	0/70 (0)*	5,83 (0,27; 123,74)	0,258	0,03 (-0,02; 0,08)	0,224	31,00 (N.A.; N.A.)
Taskinen 2011***	24	55/513 (10,7)	6/175 (3,4)	3,38 (1,43; 8,00)	0,006	0,07 (0,03; 0,11)	<0,0001	13,71 (9,0; 28,6)
Taskinen 2011**	24	53/511 (10,4)	4/171 (2,3)	4,83 (1,72; 13,56)	0,003	0,08 (0,05; 0,12)	<0,0001	12,45 (8,7; 22,0)

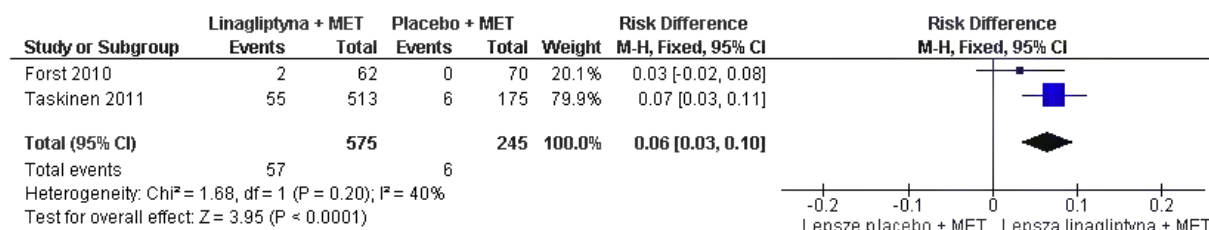
*populacja FAS LOCF,
 **populacja FAS, pacjenci z wyjściowym HbA1c ≥6,5%, dane z clinicaltrials.gov
 ***populacja FAS, dane z clinicaltrials.gov
 & w publikacji wymieniono odsetki pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, wśród przyjmujących linagliptynę, założono że w grupie placebo odsetek ten jest równy 0

Metaanaliza badań Forst 2010 i Taskinen 2011 wykazała, że terapia linagliptyną w skojarzeniu z metforminą związana jest z większą szansą redukcji poziomu HbA1c ≤6,5% w porównaniu do grupy kontrolnej, wynik ten jest istotny statystycznie, (por. Ryc. 11). Wyniki metaanalizy dla miary bezwzględnej wskazują na istotną statystycznie korzyść wynikającą ze stosowania linagliptyny w skojarzeniu z metforminą, w porównaniu do placebo w skojarzeniu z metforminą, (por. Ryc. 12).

Ryc. 11. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 12. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.1.1.1.6 Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5%

Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5% oceniano w badaniach Taskinen 2011 i Ross 2012. W badaniu Forst 2010 oceniano odsetki pacjentów, u których wystąpiła poprawa w zakresie HbA1c o ≥0,5%. Wyniki przedstawiono poniżej, (por. Tab. 48).

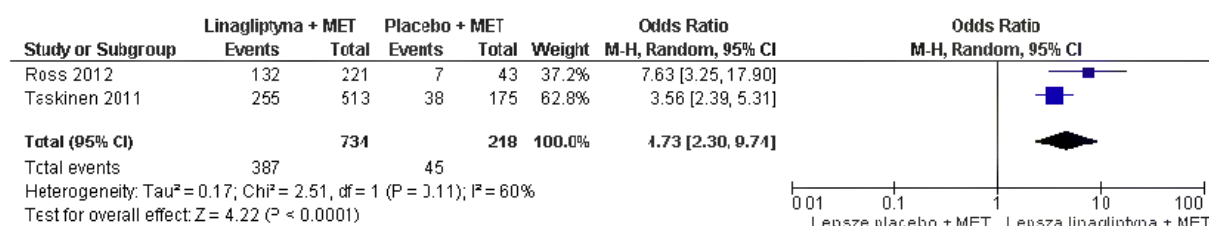
Tab. 48. Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN + MET	Placebo + MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Forst 2010*	12	17/62 (27,4)	5/70 (7,1)	4,91 (1,69; 14,28)	0,003	0,20 (0,08; 0,33)	0,002	4,93 (3,0; 13,1)
Ross 2012	12	132/221 (59,7)	7/43 (16,3)	7,63 (3,25; 17,90)	<0,0001	0,43 (0,31; 0,56)	<0,0001	2,30 (1,8; 3,3)
Taskinen 2011**	24	255/513 (49,7)	38/175 (21,7)	3,56 (2,39; 5,31)	<0,0001	0,28 (0,21; 0,35)	<0,0001	3,57 (2,8; 4,9)

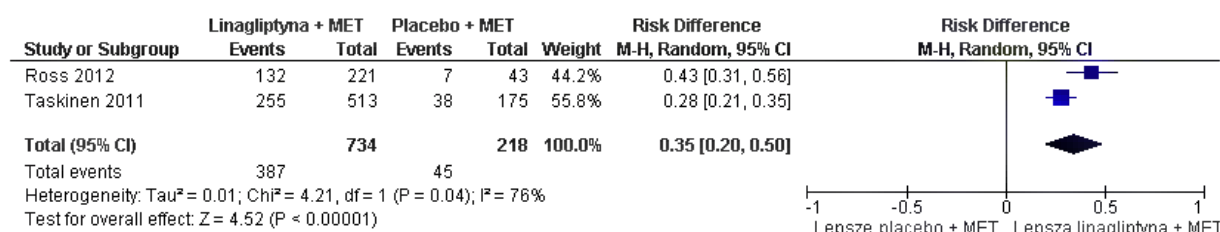
* zmiana o co najmniej 1%
 **dane z clinicaltrials.gov

Do metaanalizy włączono dwa badania: Ross 2012 i Taskinen 2011. Ze względu na inną definicję punktu końcowego badanie Forst 2010 zostało wykluczone z metaanalizy. Wyniki wskazują, że pacjenci stosujący linagliptynę z metforminą mają ponad czterokrotnie większą szansę na zmianę poziomu HbA1c o co najmniej 0,5%, (por. Ryc. 13. Ryc. 14).

Ryc. 13. Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 14. Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c $\geq 0,5\%$, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.1.1.1.7 HOMA IR

Insulinooporność oceniano przy pomocy wskaźnika HOMA-IR w badaniach Forst 2010 i Taskinen 2011. HOMA (ang. Homeostatic Model Assessment) jest matematycznym modelem oceny insulinooporności. W modelu tym na podstawie stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi w warunkach podstawowych oblicza się współczynnik insulinooporności według następującego wzoru [18]:

$$HOMA-IR (mmol/L \times \mu U/ml) =$$

$$\frac{\text{stężenie glukozy na czczo (mmol/L)} \times \text{stężenie insuliny na czczo (\mu U/ml)}}{22,5}$$

W warunkach fizjologicznych wartość tego współczynnika wynosi 1,0. Wyższe wartości przemawiają za insulinoopornością obwodową lub pochodzenia wątrobowego. W badaniu Forst 2010 pacjenci przyjmujący linagliptynę w skojarzeniu z metforminą zredukowali swój poziom HOMA IR, w przeciwieństwie do grupy przyjmującej placebo z metforminą, w której to wskaźnik HOMA IR uległ podwyższeniu. W badaniu Taskinen zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej zaobserwowano obniżenie wskaźnika HOMA IR. W obu badaniach różnice pomiędzy porównywanymi terapiami nie były istotne statystycznie, (por. Tab. 49).

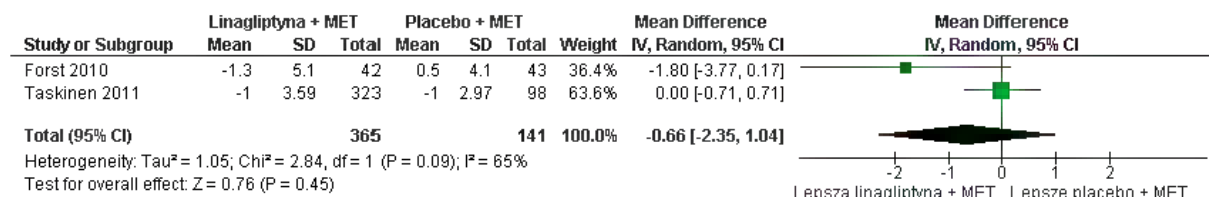
Tab. 49. HOMA IR, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Forst 2010*	12	42	-1,3	5,1	43	0,5	4,1	-1,8 (-3,76; 0,16)	0,073
Taskinen 2011**	24	323	-1	3,59	98	-1	2,97	0 (-0,78; 0,78)	1,000

*populacja per protocol
 **populacja FAS LOCF

Metaanaliza badań Forst 2010 i Taskinen 2011 wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapiami w zakresie redukcji wskaźnika HOMA-IR, (por. Ryc. 15).

Ryc. 15. HOMA IR, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.1.1.1.8 HOMA β

Wskaźnik czynności komórek trzustki (HOMA β) oceniano w badaniach Forst 2010 i Taskinen 2011. W obu badaniach, u pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą czynność komórek trzustki wzrosła, a w grupie kontrolnej zmalała. Różnice nie były istotne statystycznie, (por. Tab. 50).

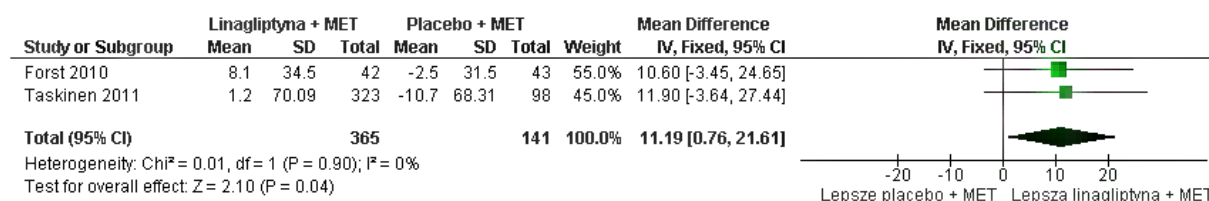
Tab. 50. HOMA β, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Forst 2010*	12	42	8,1	34,5	43	-2,5	31,5	10,6 [-3,44; 24,64]	0,139
Taskinen 2011**	24	323	1,2	70,09	98	-10,7	68,31	11,9 [-3,85; 27,65]	0,139

*populacja per protocol
**populacja FAS LOCF

Metaanaliza badań Forst 2010 i Taskinen 2011 wskazuje, że terapia linagliptyną w skojarzeniu z metforminą związana jest z istotną statystycznie większą poprawą czynności komórek trzustki w porównaniu do grupy kontrolnej, (por. Ryc. 16).

Ryc. 16. HOMA β, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.1.1.2 Linagliptyna + MET vs glimepiryd + MET

7.1.1.2.1 Zmiana HbA1c

Zmianę poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oceniano w badaniach Forst 2010, Forst 2014 i Gallwitz 2012. Redukcję poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej obserwowano zarówno wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą, jak i tych przyjmujących glimepiryd w skojarzeniu z metforminą, (por. Tab. 51). W badaniach Forst 2010 i Forst 2014, po 12 tygodniach terapii nie zaobserwowano

istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji poziomu HbA1c. Po 104 tygodniach leczenia redukcja poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej była istotnie statystycznie większa podczas terapii glimepirydem i metforminą, w porównaniu do redukcji obserwowanej w grupie przyjmującej linagliptynę w skojarzeniu z metforminą, (por. Tab. 51). Ze względu na duże różnice w horyzoncie obserwacji, 12 vs 104 tyg., wyników nie metaanalizowano.

Tab. 51. Zmiana HbA1c, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN+ MET			GLIM + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Forst 2010	12	62	-0,48	0,87	64	-0,59	0,8	0,11 (-0,18; 0,4)	0,459
Gallwitz 2012 ^I	104	764	-0,16	0,83	755	-0,36	0,82	0,2 (0,12; 0,28)	<0,0001
Gallwitz 2012 ^{II}	104	477	-0,35	0,87	458	-0,53	0,86	0,18 (0,07; 0,29)	0,001
Forst 2014*	12	19	-6	6	20	-8,2	5,1	2,2 (-1,29; 5,69)	0,216

* mmol/mol
I – populacja FAS LOCF
II – populacja PPS OC – (ang. *per-protocol set observed cases*); populację stanowili pacjenci włączeni do analizy FAS, którzy nie naruszyli w istotny sposób protokołu badania, kontynuowali leczenie przez co najmniej 684 dni i mieli pomiar poziomu HbA1c w 104 tygodniu)

7.1.1.2.2 Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku

Średnia zmiana poposiłkowego (2 godziny po posiłku) stężenia glukozy względem wartości wyjściowych była oceniana w badaniu Gallwitz 2012 po 104 tygodniach leczenia. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy linagliptyną a glimepirydem stosowanymi w skojarzeniu z metforminą w zakresie tego punktu końcowego, (por. Tab. 52).

Tab. 52. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN+ MET			GLIM + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Gallwitz 2012	104	764	-1,58	6,63	755	-1,04	6,59	-0,54 (-1,21; 0,13)	0,112

mmol/mol

7.1.1.2.3 FPG

Średnią zmianę poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowej oceniano w badaniach Gallwitz 2012 i Forst 2014. W obu badaniach średnia redukcja FPG była istotnie statystycznie wyższa wśród pacjentów przyjmujących glimepiryd w skojarzeniu z metforminą, w porównaniu do linagliptyny w skojarzeniu z metforminą, (por. Tab. 53). Wyników nie metaanalizowano ze względu na zbyt duże różnice w horyzontach obserwacji.

Tab. 53. FPG, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN+ MET			GLIM + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Gallwitz 2012	104	764	-0,13	2,21	755	-0,48	2,2	0,35 (0,13; 0,57)	0,002
Forst 2014	12	19	1	1,4	20	-0,9	1,8	1,9 (0,88; 2,92)	<0,0001

mmol/l

7.1.1.2.4 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 7%

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c do poziomu poniżej 7% oceniano w badaniu Gallwitz 2012 po 104 tygodniach terapii. Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 54).

Tab. 54. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM + MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Gallwitz 2012	104	232/764 (30,4)	263/755 (34,8)	0,82 (0,66; 1,01)	0,063	-0,04 (-0,09; 0,00)	0,063	22,38 (N.A.; N.A.)

7.1.1.2.5 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 6,5%

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c do poziomu poniżej 6,5% oceniano w badaniu Gallwitz 2012 po 104 tygodniach terapii. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 6,5% w grupie pacjentów przyjmującej linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z grupą stosującą glibepiryd w skojarzeniu z metforminą (por. Tab. 55).

Tab. 55. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM + MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Gallwitz 2012	104	92/764 (12)	120/755 (15,9)	0,72 (0,54; 0,97)	0,031	-0,04 (-0,07; 0,00)	0,030	25,96 (13,6; 270,5)

7.1.1.2.6 Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5%

Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5% oceniano po 104 tygodniach terapii w badaniu Gallwitz 2012. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5% w grupie pacjentów stosujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z grupą przyjmującą glibepiryd w skojarzeniu z metforminą (por. Tab. 56).

Tab. 56. Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c $\geq 0,5\%$, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM + MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Gallwitz 2012	104	200/764 (26,2)	253/755 (33,5)	0,70 (0,56; 0,88)	0,002	-0,07 (-0,12; -0,0)	0,002	13,64 (8,4; 36,5)

7.1.1.2.7 HOMA IR

Insulinooporność oceniano w badaniach Forst 2010 i Gallwitz 2012. W badaniu Forst 2010, ocena insulinooporności dokonana w populacji per protocol nie wykazała istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

W badaniu Gallwitz, po 104 tygodniach terapii, pacjenci przyjmujący linagliptynę w skojarzeniu z metforminą zredukowali wskaźnik HOMA IR, wśród pacjentów przyjmujących glimepiryd w skojarzeniu z metforminą wskaźnik ten uległ podwyższeniu. Różnica była istotna statystycznie, (por. Tab. 57) Wyników nie metaanalizowano ze względu na zbyt duże różnice w horyzontach obserwacji.

Tab. 57. HOMA IR, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN+ MET			GLIM + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Forst 2010*	12	42	-1,3	5,1	18	-1,7	3,8	0,4 (-2,23; 3,03)	0,765
Gallwitz 2012**	104	773	-0,82	5,28	722	0,03	5,11	-0,85 (-1,38; -0,32)	0,002

*populacja per protocol
**populacja FAS LOCF

7.1.1.2.8 HOMA β

Wskaźnik czynności komórek trzustki (HOMA β) oceniano w badaniu Forst 2010 po 12 tygodniach terapii. Wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą czynność komórek trzustki wzrosła, a w grupie kontrolnej zmalała, jednak różnica nie była istotna statystycznie, (por. Tab. 58).

Tab. 58. HOMA β , linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN+ MET			GLIM + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Forst 2010*	12	42	8,1	34,5	18	-20,1	210,7	28,2 (-36,79; 93,19)	0,395

*populacja per protocol

7.1.1.3 Saksagliptyna + MET vs placebo + MET

7.1.1.3.1 Zmiana HbA1c

Zmianę poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oceniano po 24 tygodniach obserwacji w badaniach DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009 i Yang 2011. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, (por. Tab. 59).

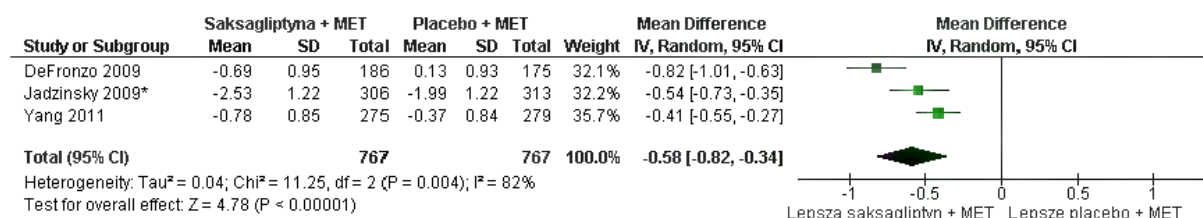
Tab. 59. Zmiana HbA1c, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SAKSA + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
DeFronzo 2009	24	186	-0,69	0,95	175	0,13	0,93	-0,82 {-1,01; -0,63}	<0,0001
Jadzinsky 2009*	24	306	-2,53	1,22	313	-1,99	1,22	-0,54 {-0,73; -0,35}	<0,0001
Yang 2011*	24	275	-0,78	0,85	279	-0,37	0,84	-0,42 {-0,56; -0,28}	<0,0001

* z clinicaltrials.gov

Do metaanalizy włączono wszystkie trzy badania. Wyniki metaanalizy wskazują, że terapia saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą związana jest z istotnie statystycznie większą redukcją hemoglobiny glikowanej w porównaniu do redukcji obserwowanej w grupie kontrolnej, (por. Ryc. 17).

Ryc. 17. Zmiana HbA1c, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.1.1.3.2 Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku

Średnia zmiana poposiłkowego (2 godziny po posiłku) stężenia glukozy względem wartości wyjściowych była oceniana po 24 tygodniach leczenia w badaniu DeFronzo 2009. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, (por. Tab. 60).

Tab. 60. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SAKSA + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
DeFronzo 2009	24	155	-3,2	3,9	135	-1,0	3,9	-2,23 (-3,13; -1,34)	<0,0001

mmol/l, przeliczone z mg/dl

7.1.1.3.3 FPG

Średnią zmianę stężenia glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowej oceniano w badaniach DeFronzo2009, Jadzinsky 2009 i Yang 2011. Wyniki przedstawiono poniżej, (por. Tab. 61).

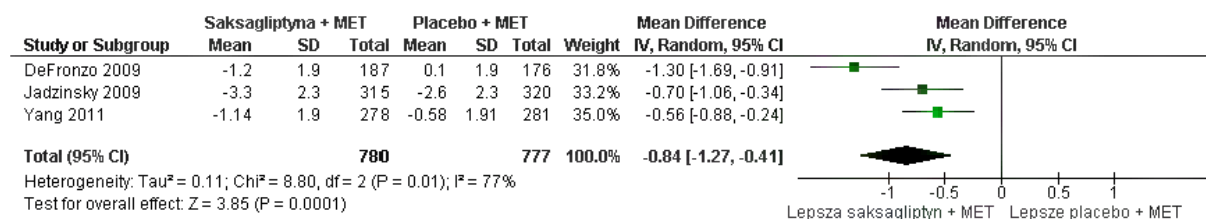
Tab. 61. Zmiana FPG, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SAKSA + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
DeFronzo 2009*	24	187	-1,2	1,9	176	0,1	1,9	-1,30 (-1,69; -0,91)	<0,0001
Jadzinsky 2009*^	24	315	-3,3	2,3	320	-2,6	2,3	-0,70 (-1,06; -0,34)	<0,0001
Yang 2011**	24	278	-1,14	1,9	281	-0,58	1,91	-0,56 (-0,88; -0,24)	0,001

* - mmol/l, przeliczone z mg/dl
 **mmol/l
 ^ z clinicaltrials.gov

Przeprowadzona metaanaliza trzech badań wskazuje, że terapia saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą związana jest z istotnie statystycznie większą redukcją FPG w porównaniu do redukcji obserwowanej w grupie kontrolnej, (por. Ryc. 18).

Ryc. 18. Zmiana FPG, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.1.1.3.4 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 7%

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c do poziomu poniżej 7% oceniano w badaniach DeFronzo2009, Jadzinsky 2009 i Yang 2011. Wyniki przedstawiono poniżej, (por. Tab. 62).

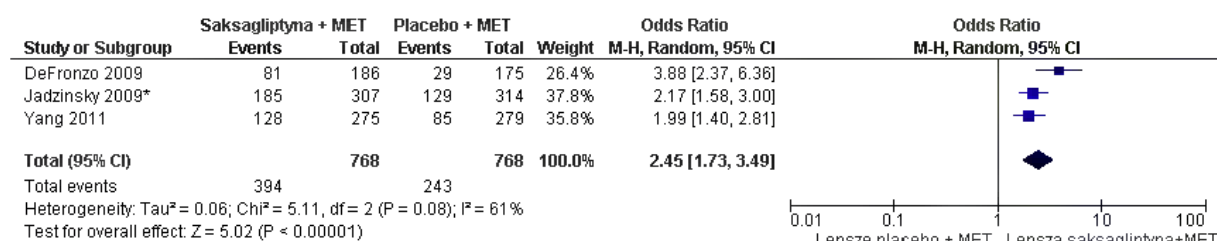
Tab. 62. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji (tyg)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		SAKSA + MET	Placebo + MET	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
DeFronzo 2009	24	81/186 (43,5)	29/175 (16,6)	3,88 (2,37; 6,36)	<0,0001	0,27 (0,18; 0,36)	<0,0001	3,71 (2,8; 5,6)
Jadzinsky 2009	24	185/307 (60,3)	129/314 (41,1)	2,17 (1,58; 3,00)	<0,0001	0,19 (0,11; 0,27)	<0,0001	5,21 (3,7; 8,7)
Yang 2011*	24	128/275 (46,5)	85/279 (30,5)	1,99 (1,40; 2,81)	<0,0001	0,16 (0,08; 0,24)	<0,0001	6,22 (4,2; 12,4)

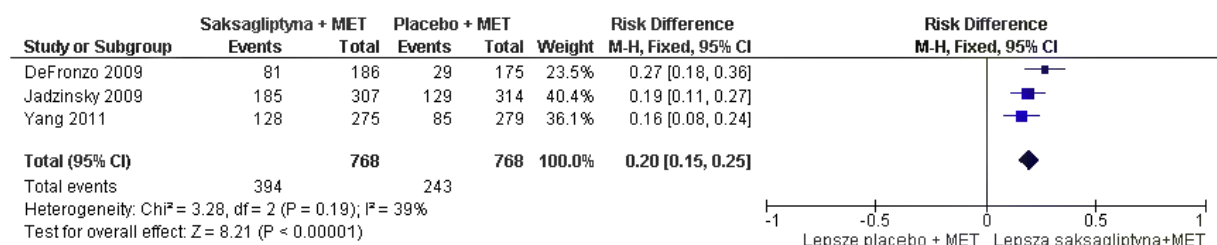
* z clinicaltrials.gov

Metaanaliza badań DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009 i Yang 2011 wskazuje, że po 24 tygodniach terapii szansa osiągnięcia u pacjenta poziomu HbA1c poniżej 7% jest prawie 2,5 razy wyższa w grupie przyjmujących saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do grupy kontrolnej, (por. Ryc. 19, Ryc. 20).

Ryc. 19. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 20. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.1.1.3.5 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 6,5%

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c do poziomu poniżej 6,5% raportowano w badaniu Jadzinsky 2009. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, (por. Tab. 63).

Tab. 63. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c $\leq 6,5\%$, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		SAKSA + MET	Placebo + MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Jadzinsky 2009 [^]	24	139/307 (45,3)	91/314 (29)	2,03 (1,46; 2,82)	<0,0001	0,16 (0,09; 0,24)	<0,0001	6,14 (4,2; 11,4)

[^] z clinicaltrials.gov

7.1.1.3.6 HOMA IR

Wpływ saksagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą na insulinooporność oceniano w badaniu Jadzinsky 2009 podczas 24 tygodni terapii. Wyniki porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego, (por. Tab. 64).

Tab. 64. HOMA IR, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SAKSA + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Jadzinsky 2009*	24	304	-0,75	1,5	298	-0,63	1,5	-0,12 (-0,36; 0,12)	0,327

* z clinicaltrials.gov

7.1.1.3.7 HOMA β

Wskaźnik czynności komórek trzustki (HOMA β) oceniano w badaniach DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009 i Yang 2011. Wyniki przedstawiono poniżej, (por. Tab. 65).

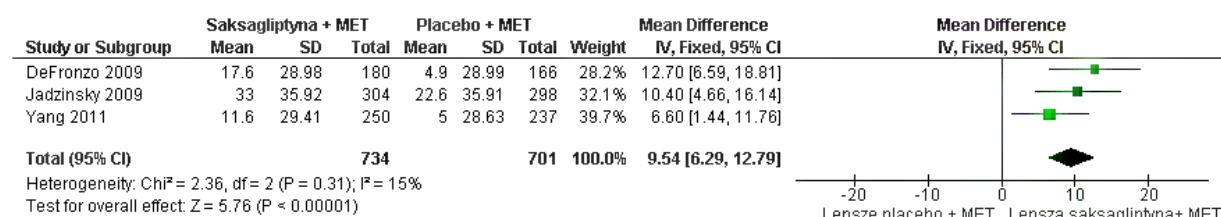
Tab. 65. HOMA β , saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SAKSA + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
DeFronzo 2009*	24	180	17,6	28,98	166	4,9	28,99	12,7 (6,59; 18,81)	<0,0001
Jadzinsky 2009*	24	304	33	35,92	298	22,6	35,91	10,4 (4,66; 16,14)	<0,0001
Yang 2011	24	250	11,6	29,41	237	5	28,63	6,6 (1,44; 11,76)	0,012

* HOMA2 β

Metaanaliza wyników badań DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009 i Yang 2011 wskazuje, że terapia saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą istotnie statystycznie, w porównaniu do terapii placebo z metforminą, poprawia czynność komórek trzustki, (por. Ryc. 21).

Ryc. 21. HOMA β , saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.1.1.4 Sitagliptyna + MET vs placebo + MET

7.1.1.4.1 Zmiana HbA1c

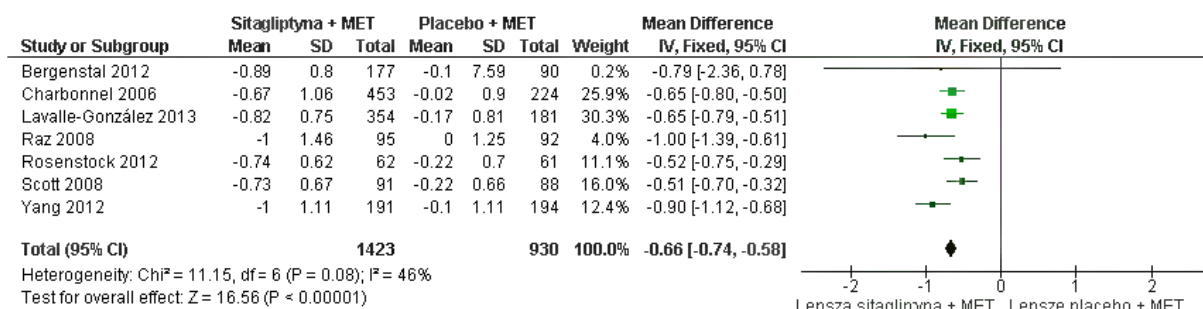
Wpływ stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą na zmianę poziomu HbA1c oceniano w ośmiu badaniach: Rosenstock 2012, Bergenstal 2012, Charbonnel 2006, Yang 2012, Lavalley-González 2013, Raz 2008, Scott 2008 i Derosa 2012a. We wszystkich badaniach, z wyjątkiem badań Bergenstal 2012 i Derosa 2012a, redukcja poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa podczas terapii sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z metforminą, (por. Tab. 66). W badaniu Derosa 2012a raportowano wartość początkową i końcową HbA1c wśród przyjmujących sitagliptynę z metforminą i wśród pacjentów leczonych placebo w skojarzeniu z metforminą. Ze względu na inną wielkość populacji na początku i na końcu badania nie przeprowadzono analizy statystycznej i badanie to nie zostało włączone do metaanalizy, por. Tab. 67.

Tab. 66. Zmiana HbA1c, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SITA + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Bergenstal 2012	24	177	-0,89	0,8	90	-0,1	7,59	-0,79 [-1,92; 0,34]	0,170
Charbonnel 2006	24	453	-0,67	1,06	224	-0,02	0,9	-0,65 [-0,81; -0,49]	<0,0001
Lavalley-González 2013	26	354	-0,82	0,75	181	-0,17	0,81	-0,66 [-0,8; -0,52]	<0,0001
Raz 2008	30	95	-1	1,46	92	0	1,25	-1 [-1,39; -0,61]	<0,0001
Rosenstock 2012	12	62	-0,74	0,62	61	-0,22	0,7	-0,52 [-0,75; -0,29]	<0,0001
Scott 2008	18	91	-0,73	0,67	88	-0,22	0,66	-0,51 [-0,7; -0,32]	<0,0001
Yang 2012	24	191	-1	1,11	194	-0,1	1,11	-0,9 [-1,12; -0,68]	<0,0001

Metaanaliza badań Rosenstock 2012, Bergenstal 2012, Charbonnel 2006, Yang 2012, Lavalley-González 2013, Raz 2008 i Scott 2008 wskazuje na istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych w grupie stosującej sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą, w porównaniu do grupy kontrolnej, (por. Ryc. 22).

Ryc. 22. Zmiana HbA1c, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników:



W badaniu Derosa 2012a raportowano wartość początkową i końcową HbA1c wśród przyjmujących sitagliptynę z metforminą i wśród pacjentów leczonych placebo w skojarzeniu z metforminą. Nie przeprowadzono analizy statystycznej ze względu na inną wielkość populacji na początku i na końcu badania.

Tab. 67. Zmiana HbA1c, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – badanie Derosa 2012a.

Derosa 2012a	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Wartość początkowa			Wartość końcowa			Średnia zmiana	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Sitagliptyna	52	91	8,1	0,8	86	6,7	0,1	1,4	<0,0001
Placebo	52	87	8,0	0,7	83	7,3	0,2	0,7	<0,0001

7.1.1.4.2 Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku

Średnia zmiana poposiłkowego (2 godziny po posiłku) stężenia glukozy względem wartości wyjściowych była oceniana w sześciu badaniach: Charbonnel 2006, Lavalle-González 2013, Raz 2008, Scott 2008, Yang 2012 i Derosa 2012a. Z wyjątkiem badania Derosa 2012a, wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki badania Derosa 2012a przedstawiono w Tab. 69. W badaniu Derosa 2012a raportowano wartość stężenia glukozy 2 godziny po posiłku na początku badania i po 52 tygodniach wśród przyjmujących sitagliptynę z metforminą i wśród pacjentów leczonych placebo w skojarzeniu z metforminą. Ze względu na inną wielkość populacji na początku i na końcu badania nie przeprowadzono analizy statystycznej i badanie to nie zostało włączone do metaanalizy, por. Tab. 69.

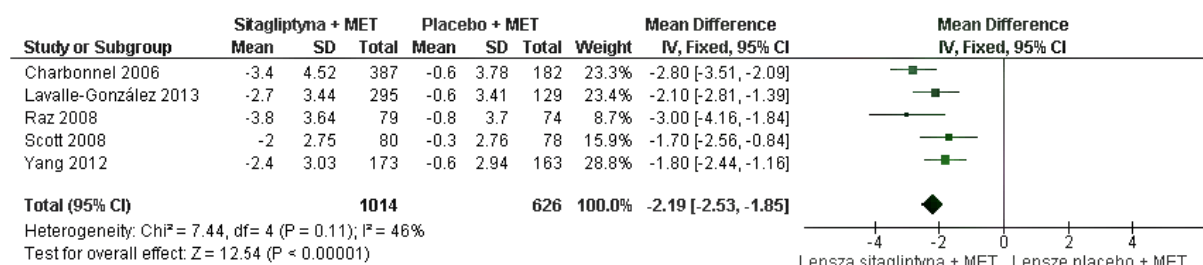
Tab. 68. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SITA + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Charbonnel 2006**	24	387	-3,4	4,52	182	-0,6	3,78	-2,8 {-3,51; -2,09}	<0,0001
Lavalle-González 2013**	26	295	-2,7	3,44	129	-0,6	3,41	-2,1 {-2,81; -1,39}	<0,0001
Raz 2008**	18	79	-3,8	3,64	74	-0,8	3,7	-3,0 {-4,16; -1,84}	<0,0001
Scott 2008^	18	80	-2,0	2,75	78	-0,3	2,76	-1,70 {-2,56; -0,84}	0,0001
Yang 2012**	24	173	-2,4	3,03	163	-0,6	2,94	-1,8 {-2,44; -1,16}	<0,0001

** - mmol/l
^ - mmol/l, przeliczone z mg/dl
* z clinicaltrials.gov

Wyniki metaanalizy wskazują, że sitagliptyna w połączeniu z metforminą w porównaniu do placebo podawanego z metforminą ma istotnie statystycznie większy wpływ na zmianę stężenia glukozy po posiłku, (por. Ryc. 23).

Ryc. 23. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



W badaniu Derosa 2012a raportowano wartość stężenia glukozy 2 godziny po posiłku na początku badania i po 52 tygodniach. Nie przeprowadzono analizy statystycznej ze względu na inną wielkość populacji na początku i na końcu badania, (por. Tab. 69).

Tab. 69. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - badanie Derosa 2012a

Derosa 2012a	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Wartość początkowa			Wartość końcowa			średnia zmiana	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Sitagliptyna	52	91	183	24	86	144	13	39	<0,0001
Placebo	52	87	180	21	83	155	10	25	<0,0001

mg/dl

7.1.1.4.3 FPG

Redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowej oceniano w ośmiu badaniach. We wszystkich badaniach, z wyjątkiem Derosa 2012a, zmiana FPG była istotnie statystycznie większa wśród pacjentów przyjmujących sitagliptynę z met-

forminą w porównaniu do terapii placebo z metforminą, (por. Tab. 70). W badaniu Derosa 2012a raportowano poziom glukozy na czczo na początku badania i po 52 tygodniach wśród przyjmujących sitagliptynę z metforminą i wśród pacjentów leczonych placebo w skojarzeniu z metforminą. Ze względu na inną wielkość populacji na początku i na końcu badania nie przeprowadzono analizy statystycznej, i badanie to nie zostało włączone do metaanalizy, (por. Tab. 71).

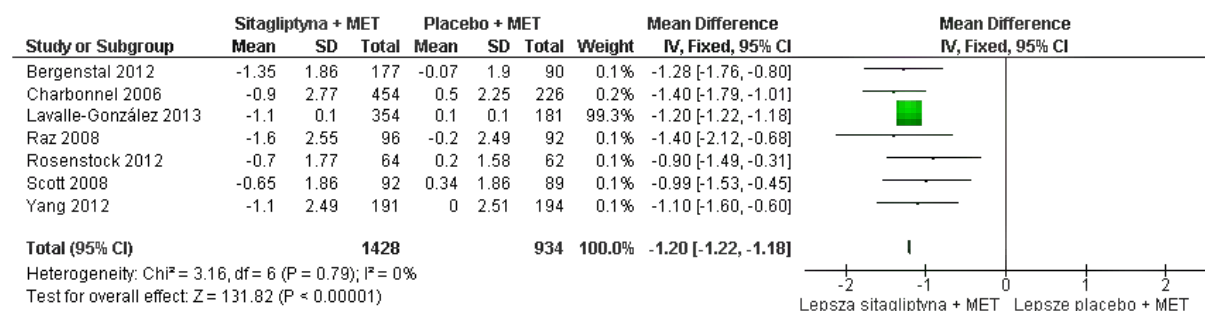
Tab. 70. Zmiana FPG, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SITA + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Bergental 2012**	24	177	-1,35	1,86	90	-0,07	1,9	-1,28 (-1,76; -0,8)	<0,0001
Charbonnel 2006**	24	454	-0,9	2,77	226	0,5	2,25	-1,4 (-1,82; -0,98)	<0,0001
Lavalle-González 2013**	26	354	-1,1	0,1	181	0,1	0,1	-1,2 (-1,22; -1,18)	<0,0001
Raz 2008**	30	96	-1,6	2,55	92	-0,2	2,49	-1,4 (-2,12; -0,68)	<0,0001
Rosenstock 2012*	12	64	-0,7	1,77	62	0,2	1,58	-0,9 (-1,49; -0,31)	0,003
Scott 2008^	18	92	-0,65	1,86	89	0,34	1,86	-0,99 (-1,53; -0,45)	<0,0001
Yang 2012**	24	191	-1,1	2,49	194	0	2,51	-1,1 (-1,6; -0,6)	<0,0001

**mmol/l
^ - mmol/l, przeliczone z mg/dl
* z clinicaltrials.gov

Z metaanalizy, do której włączono wszystkie siedem badań wynika, że terapia sitagliptyną w połączeniu z metforminą związana jest z istotnie statystycznie większą redukcją poziomu glukozy na czczo w porównaniu do redukcji FPG obserwowanej w grupie placebo i metforminy, (por. Ryc. 24).

Ryc. 24. Zmiana FPG, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



W badaniu Derosa 2012a raportowano wartość FPG początkową i po zakończeniu leczenia. Nie przeprowadzono analizy statystycznej ze względu na inną wielkość populacji na początku i na końcu badania, (por. Tab. 69).

Tab. 71. Zmiana FPG, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – badanie Derosa 2012a

Derosa 2012a	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Wartość początkowa			Wartość końcowa			średnia zmiana	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Sitagliptyna	52	91	143	16	86	111	5	32	<0,0001
Placebo	52	87	141	13	83	120	7	21	<0,0001

mg/dl

7.1.1.4.4 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 7%

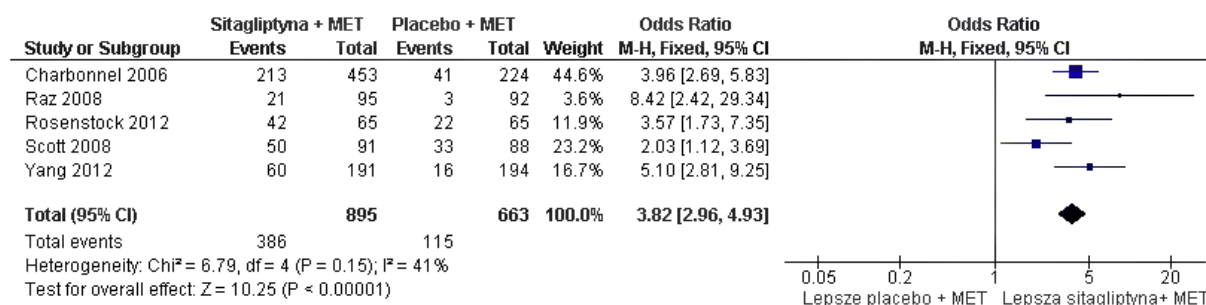
Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% oceniano w badaniach Charbonnel 2006, Raz 2008, Rosenstock 2012, Scott 2008 i Yang 2012. Po zakończeniu leczenia we wszystkich badaniach obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% w grupie otrzymujących linagliptynę i metforminę w porównaniu z grupą kontrolną, (por. Tab. 72)

Tab. 72. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

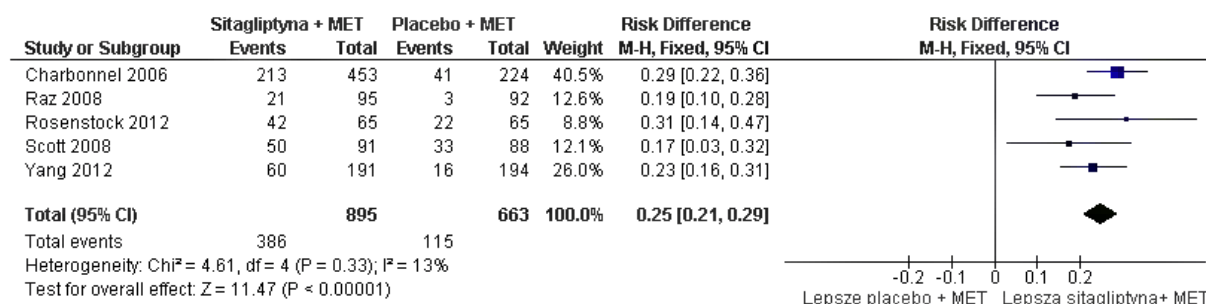
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		SITA + MET	Placebo + MET	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Charbonnel 2006	24	213/453 (47)	41/224 (18,3)	3,96 (2,69; 5,83)	<0,0001	0,29 (0,22; 0,36)	<0,0001	3,48 (2,8; 4,6)
Raz 2008	30	21/95 (22,1)	3/92 (3,3)	8,42 (2,42; 29,34)	0,001	0,19 (0,10; 0,28)	<0,0001	5,31 (3,6; 10,3)
Rosenstock 2012	12	42/65 (64,6)	22/65 (33,8)	3,57 (1,73; 7,35)	0,001	0,31 (0,14; 0,47)	<0,0001	3,25 (2,1; 6,9)
Scott 2008	18	50/91 (54,9)	33/88 (37,5)	2,03 (1,12; 3,69)	0,020	0,17 (0,03; 0,32)	0,017	5,73 (3,1; 32,6)
Yang 2012	24	60/191 (31,4)	16/194 (8,2)	5,10 (2,81; 9,25)	<0,0001	0,23 (0,16; 0,31)	<0,0001	4,32 (3,2; 6,4)

Metaanaliza badań wskazuje na przewagę leczenia sitagliptyną nad placebo w terapii skojarzonej z metforminą. Szansa osiągnięcia poziomu HbA1c poniżej 7% była 3,82 razy wyższa w grupie leczonej sitagliptyną w porównaniu do grupy kontrolnej, (por. Ryc. 25, Ryc. 26).

Ryc. 25. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 26. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.1.1.4.5 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 6,5%

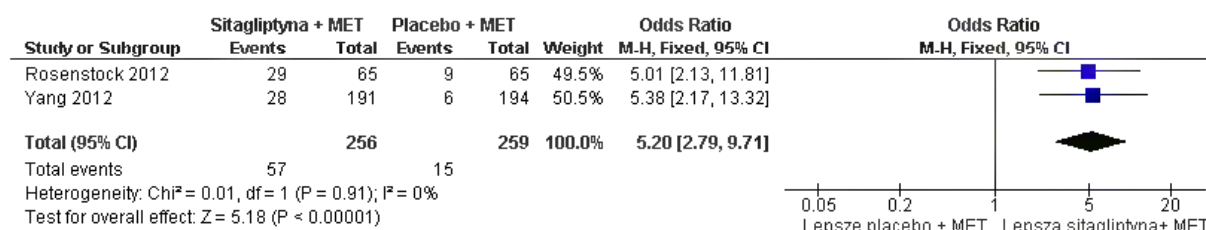
Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5% oceniano w badaniach Rosenstock 2012 i Yang 2012. Po zakończeniu leczenia, w obu badaniach obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5% w grupie otrzymujących sitagliptynę i metforminę w porównaniu do grupy kontrolnej, (por. Tab. 73).

Tab. 73. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

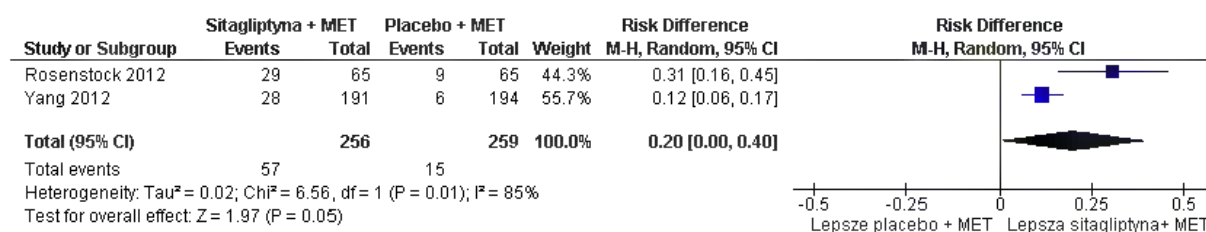
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		SITA+ MET	Placebo + MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Yang 2012	24	28/191 (14,7)	6/194 (3,1)	5,38 (2,17; 13,32)	<0,0001	0,12 (0,06; 0,17)	<0,0001	8,65 (5,8; 16,7)
Rosenstock 2012	12	29/65 (44,6)	9/65 (13,8)	5,01 (2,13; 11,81)	<0,0001	0,31 (0,16; 0,45)	<0,0001	3,25 (2,2; 6,2)

Metaanaliza badań wskazuje na przewagę leczenia sitagliptyną nad placebo, w terapii skojarzonej z metforminą. Szansa osiągnięcia poziomu HbA1c poniżej 6,5% była 5,2 razy wyższa w grupie leczonej sitagliptyną w porównaniu do grupy kontrolnej, (por. Ryc. 27, Ryc. 28).

Ryc. 27. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 28. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.1.1.4.6 HOMA IR

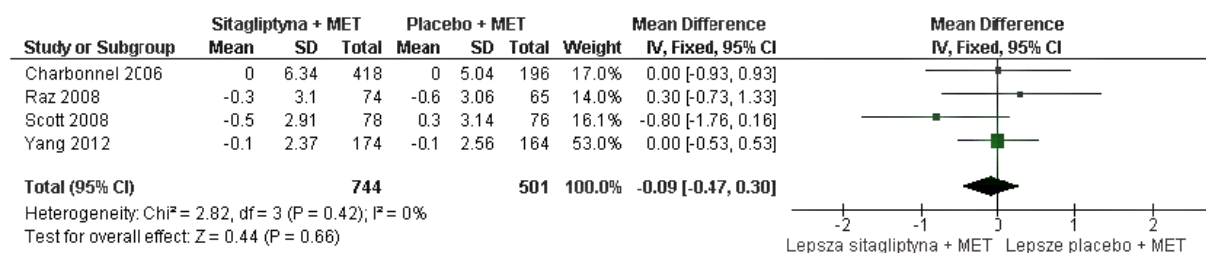
Wpływ sitagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą na insulinoooporność oceniano w badaniach Charbonnel 2006, Raz 2008, Scott 2008, Yang 2012 i Derosa 2012a. Wyniki przedstawiono w tabeli, (por. Tab. 74). Wyniki badania Derosa 2012a przedstawiono w Tab. 75. W badaniu Derosa 2012a raportowano insulinoooporność na początku badania i po 52 tygodniach wśród przyjmujących sitagliptynę z metforminą i wśród pacjentów leczonych placebo w skojarzeniu z metforminą. Ze względu na inną wielkość populacji na początku i na końcu badania nie przeprowadzono analizy statystycznej i badanie to nie zostało włączone do metaanalizy, por. Tab. 75.

Tab. 74. HOMA IR, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SITA + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Charbonnel 2006	24	418	0	6,34	196	0	5,04	0 (-1,01; 1,01)	1,000
Raz 2008	30	74	-0,3	3,1	65	-0,6	3,06	0,3 (-0,73; 1,33)	0,567
Scott 2008	18	78	-0,5	2,91	76	0,3	3,14	-0,8 (-1,76; 0,16)	0,101
Yang 2012	24	174	-0,1	2,37	164	-0,1	2,56	0 (-0,53; 0,53)	1,000

Metaanaliza wyników badań Charbonnel 2006, Raz 2008, Scott 2008 i Yang 2012 nie wskazuje istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie insulinoooporności, (por. Ryc. 29).

Ryc. 29. HOMA IR, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



W badaniu Derosa 2012a oceniano insulinoooporność na początku badania i po 52 tygodniach wśród przyjmujących sitagliptynę z metforminą i wśród pacjentów leczonych

placebo w skojarzeniu z metforminą. Ze względu na inną wielkość populacji na początku i na końcu badania nie przeprowadzono analizy statystycznej i badanie to nie zostało włączone do metaanalizy, por. Tab. 75.

Tab. 75. HOMA IR, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – badanie Derosa 2012a.

Derosa 2012a	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Wartość początkowa			Wartość końcowa			średnia zmiana	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Sitagliptyna	52	91	6,42	2,31	86	4,61	1,58	1,81	<0,0001
Placebo	52	87	6,4	2,19	83	5,11	1,68	1,29	<0,0001

7.1.1.4.7 HOMA β

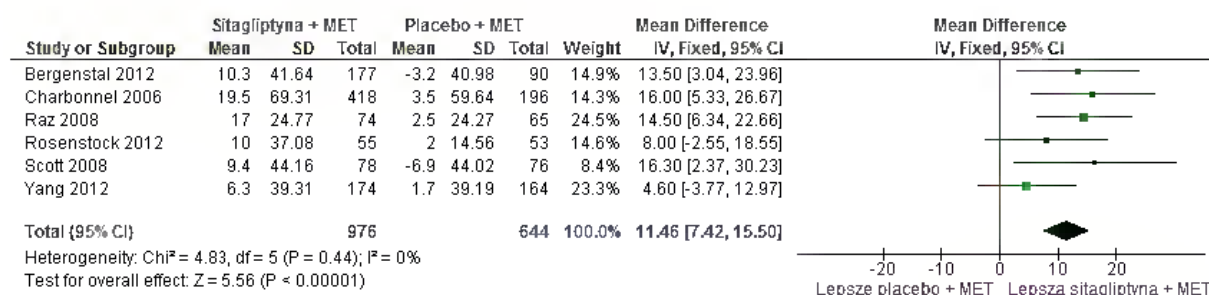
Wskaźnik czynności komórek trzustki (HOMA β) oceniano w badaniach Bergenstal 2012, Charbonnel 2006, Raz 2008, Rosenstock 2012, Scott 2008, Yang 2012 i Derosa 2012a. Z wyjątkiem badania Derosa 2012a, wyniki przedstawiono w tabeli, (por. Tab. 76). W badaniu Derosa 2012a oceniano czynności komórek trzustki (HOMA β) na początku badania i po 52 tygodniach wśród przyjmujących sitagliptynę z metforminą i wśród pacjentów leczonych placebo w skojarzeniu z metforminą. Ze względu na inną wielkość populacji na początku i na końcu badania nie przeprowadzono analizy statystycznej i badanie to nie zostało włączone do metaanalizy, por. Tab. 77.

Tab. 76. HOMA β , sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SITA + MET			Placebo + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Bergenstal 2012	24	177	10,3	41,64	90	-3,2	40,98	13,5 (2,99; 24,01)	0,012
Charbonnel 2006	24	418	19,5	69,31	196	3,5	59,64	16,0 (4,74; 27,26)	0,005
Raz 2008	30	74	17	24,77	65	2,5	24,27	14,5 (6,32; 22,68)	0,001
Rosenstock 2012	12	55	10	37,08	53	2	14,56	8,0 (-2,7; 18,7)	0,143
Scott 2008	18	78	9,4	44,16	76	-6,9	44,02	16,3 (2,37; 30,23)	0,022
Yang 2012	24	174	6,3	39,31	164	1,7	39,19	4,6 (-3,77; 12,97)	0,282

Wyniki metaanalizy wskazują, że terapia sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą istotnie statystycznie, w porównaniu do terapii placebo z metforminą, poprawia czynność komórek trzustki, (por. Ryc. 30).

Ryc. 30. HOMA β, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



Ze względu na inną wielkość populacji na początku i na końcu badania Derosa 2012a nie przeprowadzono analizy statystycznej por. Tab. 77.

Tab. 77. HOMA β, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – badanie Derosa 2012a

Derosa 2012a	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Wartość początkowa			Wartość końcowa			średnia zmiana	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Sitagliptyna	52	91	80,3	65,7	86	123	98,2	42,7	0,001
Placebo	52	87	83,7	69,3	83	106,2	87,8	22,5	0,063

7.1.1.5 Wildagliptyna + MET vs placebo + MET

7.1.1.5.1 Zmiana HbA1c

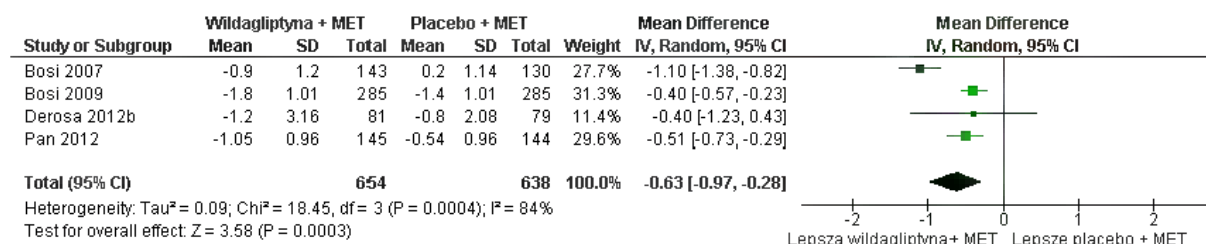
Wpływ stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą na zmianę poziomu HbA1c oceniano w 4 badaniach: Bosi 2007, Bosi 2009, Derosa 2012b i Pan 2012. We wszystkich badaniach z wyjątkiem badania Derosa 2012b zaobserwowano istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu HbA1c w grupie stosujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do placebo w skojarzeniu z metforminą. W badaniu Derosa 2012b, w 52 tygodniowym horyzoncie obserwacji, redukcja poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych była porównywalna pomiędzy grupami, (por. Tab. 78).

Tab. 78. Zmiana HbA1c, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	WILDA + MET			Placebo+ MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Bosi 2007	24	143	-0,9	1,2	130	0,2	1,14	-1,1 (-1,38; -0,82)	<0,0001
Bosi 2009	24	285	-1,8	1,01	285	-1,4	1,01	-0,4 (-0,57; -0,23)	<0,0001
Derosa 2012b	52	81	-1,2	3,16	79	-0,8	2,08	-0,4 (-1,23; 0,43)	0,346
Pan 2012	24	145	-1,05	0,96	144	-0,54	0,96	-0,51 (-0,73; -0,29)	<0,0001

Metaanaliza badań Bosi 2007, Bosi 2009, Derosa 2012b i Pan 2012 wskazuje, że terapia wildagliptyną i metforminą związana jest ze statystycznie większą redukcją poziomu HbA1c w porównaniu do redukcji obserwowanej podczas terapii placebo z metforminą, (por. Ryc. 31).

Ryc. 31. Zmiana HbA1c, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.1.1.5.2 Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku

Zmianę stężenia glukozy po posiłku oceniano w badaniach Bosi 2007, Derosa 2012b i Pan 2012. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, (por. Tab. 79). Po 24 tygodniach redukcja poposiłkowego stężenia glukozy względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie otrzymującej wildagliptynę z metforminą w porównaniu do grupy leczonej placebo z metforminą. Po 52 tygodniach terapii w badaniu Derosa 2012b różnica pomiędzy terapiami nie była istotna statystycznie.

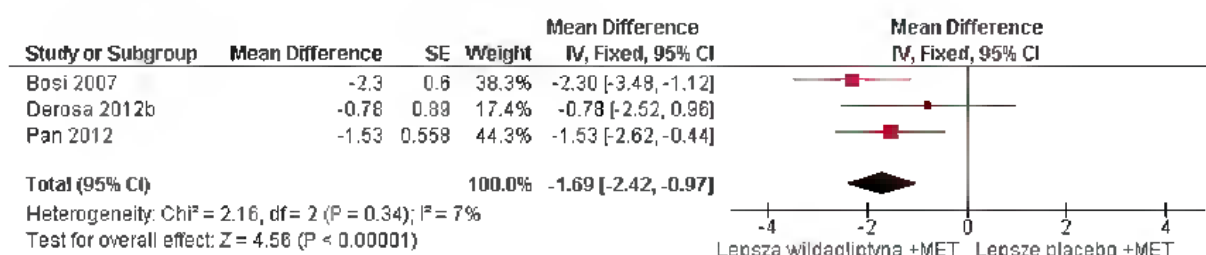
Tab. 79. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	WILDA + MET			Placebo+ MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Bosi 2007*	24	143	-	-	130	-	-	-2,3 [-3,48; -1,12]	<0,0001
Derosa 2012b**	52	81	-2,50	6,58	79	-1,72	4,47	-0,78 [-2,52; 0,97]	0,383
Pan 2012*	24	145	-2,37	4,7	144	-0,84	4,8	-1,53 [-2,62; -0,44]	0,006

*w publikacji podano średnią zmianę i SE, jednostki: mmol/l
** mmol/l, przeliczone z mg/dl

Metaanaliza wyników trzech badań wskazuje istotnie statystycznie większą redukcję poposiłkowego stężenia glukozy względem wartości początkowych w grupie stosującej wildagliptynę z metforminą w porównaniu z grupą kontrolną, (por. Ryc. 32).

Ryc. 32. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.1.1.5.3 FPG

Zmianę stężenia glukozy na czczo oceniano w badaniach Bosi 2007, Bosi 2009, Pan 2012 i Derosa 2012b. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, (Tab. 80).

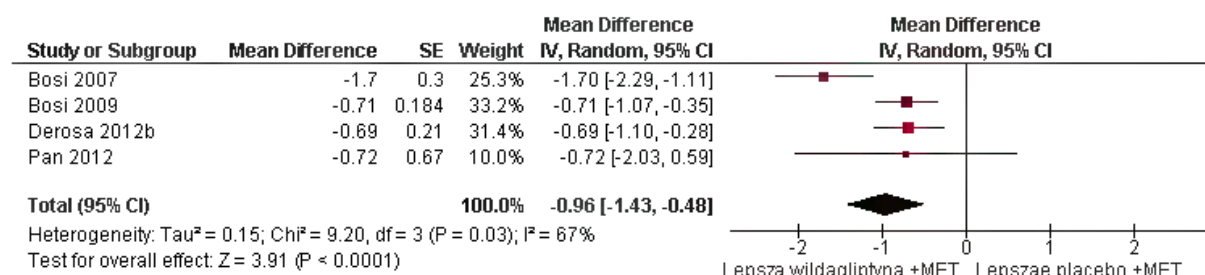
Tab. 80. Zmiana FPG, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	WILDA + MET			Placebo+ MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Bosi 2007*	24	143	-	-	130	0,7	2,28	-1,7 (-2,29; -1,11)	<0,0001
Bosi 2009*	24	285	-2,63	2,19	285	-1,92	2,19	-0,71 (-1,07; -0,35)	<0,0001
Pan 2012*	24	145	-0,95	-	144	-0,26	-	-0,69 (-1,1; -0,28)	0,001
Derosa 2012b**	52	81	-1,94	5,12	79	-1,22	3,17	-0,72 (-2,04; 0,59)	0,285

*mmol/l
** mmol/l, przeliczone z mg/dl

Metaanaliza wyników wskazuje na istotnie statystycznie większą redukcję stężenia glukozy na czczo wśród pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do grupy kontrolnej, (por. Ryc. 33).

Ryc. 33. Zmiana FPG, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.1.1.5.4 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 7%

Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% oceniano w dwóch badaniach. Wyniki przedstawiono w tabeli, (por. Tab. 81).

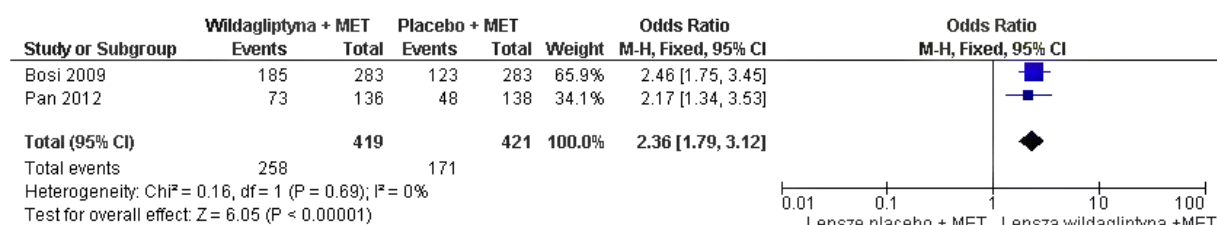
Tab. 81. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		WILDA + MET	Placebo+ MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Bosi 2009	24	185/283 (65,4)	123/283 (43,5)	2,46 (1,75; 3,45)	<0,0001	0,22 (0,14; 0,30)	<0,0001	4,56 (3,3; 7,2)
Pan 2012	24	73/136 (53,7)	48/138 (34,8)	2,17 (1,34; 3,53)	0,002	0,19 (0,07; 0,30)	0,001	5,29 (3,3; 13,6)

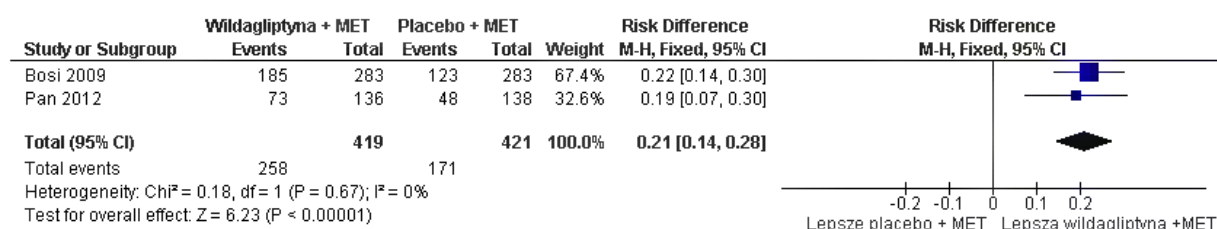
Metaanaliza badań wskazuje na przewagę leczenia wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą nad placebo z metforminą. Szansa osiągnięcia poziomu HbA1c poniżej 7% była

2,36 razy wyższa w grupie leczonej wildagliptyną w porównaniu do grupy kontrolnej, (por. Ryc. 34 i Ryc. 35).

Ryc. 34. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: ilorzaz szans.



Ryc. 35. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.1.1.5.5 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 6,5%

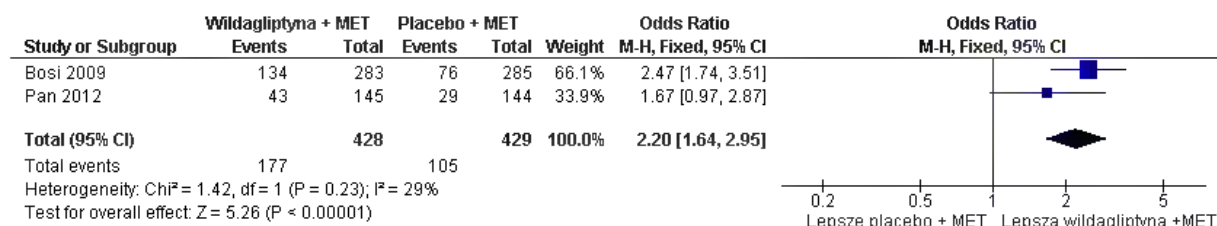
Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5% oceniano w dwóch badaniach. Wyniki przedstawiono w tabeli, (por. Tab. 82).

Tab. 82. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

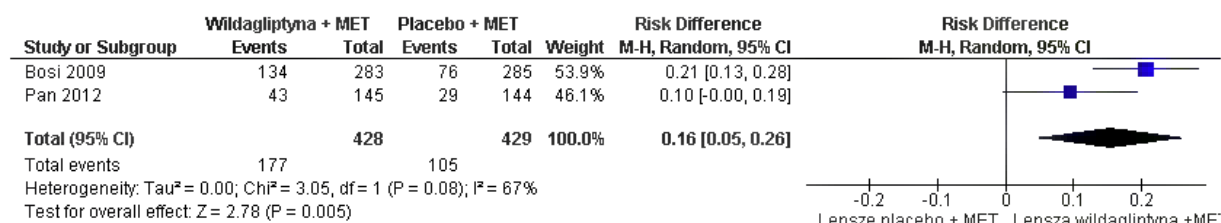
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		WILDA + MET	Placebo+ MET	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Bosi 2009	24	134/283 (47,3)	76/285 (26,7)	2,47 (1,74; 3,51)	<0,0001	0,21 (0,13; 0,28)	<0,0001	4,83 (3,5; 7,7)
Pan 2012	24	43/145 (29,7)	29/144 (20,1)	1,67 (0,97; 2,87)	0,063	0,10 (0,00; 0,19)	0,060	10,51 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza badań wskazuje na przewagę leczenia wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą nad placebo z metforminą. Szansa osiągnięcia poziomu HbA1c poniżej 6,5% była 2,20 razy wyższa w grupie leczonej wildagliptyną w porównaniu do grupy kontrolnej, (por. Ryc. 36, Ryc. 37).

Ryc. 36. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 37. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.1.1.5.6 Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5%

Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c co najmniej 0,5% oceniano w badaniu Pan 2012. W badaniu Bosi 2009 przedstawiono odsetki pacjentów ze zmianą o co najmniej 0,7% i 1%. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5% w grupie pacjentów stosujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do terapii placebo w skojarzeniu z metforminą (por. Tab. 83).

Tab. 83. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≥0,5%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		WILDA + MET	Placebo+ MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Bosi 2009*	24	231/285 (81,1)	175/285 (61,4)	2,69 (1,84; 3,93)	<0,0001	0,20 (0,12; 0,27)	<0,0001	5,09 (3,7; 8,1)
Bosi 2009**	24	244/285 (85,6)	205/285 (71,9)	2,32 (1,53; 3,53)	<0,0001	0,14 (0,07; 0,20)	<0,0001	7,31 (4,9; 14,2)
Pan 2012	24	110/145 (75,9)	76/144 (52,8)	2,81 (1,70; 4,64)	<0,0001	0,23 (0,12; 0,34)	<0,0001	4,33 (3,0; 8,1)

*redukcja HbA1c ≥1,0%
**redukcja HbA1c ≥0,7%

7.1.1.5.7 HOMA IR

Wpływ wildagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą na insulinooporność oceniano w badaniu Derosa 2012b. Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 84).

Tab. 84. HOMA IR, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	WILDAGLIPTYNA + MET			Placebo+ MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Derosa 2012 b	52	81	-2,27	5,98	79	-1,27	3,3	-1 (-2,5; 0,5)	0,192
początkowa wielkość populacji: wildagliptyna – 84, placebo – 83									

7.1.1.5.8 HOMA β

Wskaźnik czynności komórek trzustki (HOMA β) oceniano w badaniu Derosa 2012b. Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 85).

Tab. 85. HOMA β , wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	WILDAGLIPTYNA + MET			Placebo+ MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Derosa 2012 b	52	81	42,7	112,49	79	24,8	64,46	17,9 (-10,6; 46,4)	0,218
początkowa wielkość populacji: wildagliptyna – 84, placebo - 83									

7.1.1.6 Gliklazyd + MET vs placebo + MET

7.1.1.6.1 Zmiana HbA1c

Zmianę poziomu HbA1c względem wartości początkowych oceniano w badaniu Chen 2010. Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 86).

Tab. 86. Zmiana HbA1c, gliklazyd w skojarzeniu z metforminą vs metformina.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Gliklazyd + MET			MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Chen 2010	16	23	-	-	24	-	-	0 (-0,196; 0,196)	1,000
w publikacji podano różnicę pomiędzy grupami \pm SE, p: $0 \pm 0,1$, $p=0,792$									

7.1.1.6.2 Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku

Średnią zmianę stężenia glukozy po posiłku względem wartości początkowych oceniano w badaniu Chen 2010. Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 87).

Tab. 87. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, gliklazyd w skojarzeniu z metforminą vs metformina.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Gliklazyd + MET			MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Chen 2010	16	23	-	-	24	-	-	-0,1 (-1,08; 0,88)	0,841
mmol/l w publikacji podano różnicę pomiędzy grupami \pm SE, p: $-0,1 \pm 0,5$, $p=0,664$									

7.1.1.6.3 FPG

Średnią zmianę stężenia glukozy na czczo oceniano w badaniu Chen 2010. Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 88).

Tab. 88. Zmiana FPG, gliklasyd w skojarzeniu z metforminą vs metformina.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Gliklasyd + MET			MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Chen 2010	16	23	-	-	24	-	-	-0,1 (-0,492; 0,292)	0,617

mmol/l
w publikacji podano różnicę pomiędzy grupami ± SE, p: -0,1±0,2, p=0,417

7.1.1.7 Insulina + MET vs placebo + MET

7.1.1.7.1 Zmiana HbA1c

Zmianę poziomu HbA1c oceniano w badaniu LANCET. Sposób przedstawienia danych (brak SD lub p) uniemożliwił analizę statystyczną, (por. Tab. 89).

Tab. 89. Zmiana HbA1c, insulina w skojarzeniu z metforminą vs metformina.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Insulina + MET			MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
LANCET	14	124	-1,3	-	126	-0,8	-	-	-

7.1.1.7.2 FPG

Zmianę stężenia glukozy na czczo oceniano w badaniu LANCET. Sposób przedstawienia danych (brak SD lub p) uniemożliwił analizę statystyczną, (por. Tab. 90).

Tab. 90. Zmiana FPG, insulina w skojarzeniu z metforminą vs metformina.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Insulina + MET			MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
LANCET*	14tyg	124	-2,9	-	126	-1,6	-	-	-

* mmol/l, przeliczone z mg/dl

7.1.1.7.3 Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku

Zmianę stężenia glukozy po posiłku względem wartości początkowych oceniano w badaniu LANCET. Sposób przedstawienia danych (brak SD lub p) uniemożliwił analizę statystyczną, (por. Tab. 91).

Tab. 91. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, insulina w skojarzeniu z metforminą vs metformina.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Insulina + MET			MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
LANCET*	14	124	-3,1	-	126	-1,9	-	-	

* mmol/l, przeliczone z mg/dl

7.1.1.8 Porównanie pośrednie

7.1.1.8.1 Linagliptyna vs saksagliptyna

Przeprowadzono porównanie pośrednie skuteczności terapii linagliptyną i saksagliptyną w terapii dwulekowej (oba leki w skojarzeniu z MET). Horyzont obserwacji był zbliżony pomiędzy badaniami i wyniósł od 12 do 24 tygodni.

Porównanie pośrednie punktu końcowego zdefiniowanego jako odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5%, wykazało że różnica ryzyka była istotna statystycznie na korzyść saksagliptyny RD=-0,10, 95% CI=(-0,18; -0,02), natomiast iloraz szans wskazuje na przewagę linagliptyny, jakkolwiek nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. W pozostałych porównaniach pośrednich nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi lekami, (por. Tab. 92 i Tab. 93).

W przypadku punktów końcowych takich jak odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% i 6,5% występuje rozbieżność wyników w zależności od przyjętej miary. Iloraz szans wskazuje na większe prawdopodobieństwo osiągnięcia poziomu HbA1c poniżej 6,5% i 7% dla linagliptyny, natomiast w przypadku różnicy ryzyka prawdopodobieństwo to jest mniejsze. Przyczyną tego są najprawdopodobniej różnice w charakterystyce wyjściowej populacji w badaniach dla linagliptyny i saksagliptyny. W badaniach, w których porównywano linagliptynę z placebo, odsetek pacjentów którzy uzyskali poziom HbA1c poniżej 7%, był w grupie placebo równy 1,4% i 11,4%. W badaniach dotyczących saksagliptyny, w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy w grupie placebo obserwowano zdecydowanie większe odsetki, tj.: 16,6%, 41,1%, 30,5%. Wśród przyjmujących placebo, odsetki pacjentów którzy uzyskali poziom HbA1c poniżej 6,5% był w badaniach dla linagliptyny równy 3,0%, 3,4% i 2,3%, natomiast w badaniu dotyczącym saksagliptyny 29%. Ta obserwowana duża heterogeniczność pomiędzy porównywanymi pośrednio badaniami sprawia, że wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością.

Tab. 92. Porównanie pośrednie linagliptyna vs saksagliptyna, cz. I.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE				PORÓWNANIE POŚREDNIE
	Linagliptyna + MET vs placebo + MET		Saksagliptyna + MET vs placebo + MET		Linagliptyna + MET vs saksagliptyna + MET
	horyzont	WMD (95% CI)	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
HbA1c	12-24	-0,69 (-0,80; -0,58)	24	-0,58 (-0,82; -0,34)	-0,11 (-0,37; 0,15)
2hPPG	24	-3,7 (-5,37; -2,03)	24	-2,23 (-3,13; -1,34)	-1,47 (-3,36; 0,42)
FPG	12-24	-1,15 (-1,47; -0,83)	24	-0,84 (-1,27; -0,41)	-0,31 (-0,85; 0,23)
HOMA IR	12-24	-0,66 (-2,35; 1,04)	24	-0,12 (-0,36; 0,12)	-0,54 (-2,25; 1,17)
HOMA β	12-24	11,19 (0,76; 21,61)	24	9,54 (6,29; 12,79)	1,65 (-9,27; 12,57)

Tab. 93. Porównanie pośrednie linagliptyna vs saksagliptyna, cz. II.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE	
	Linagliptyna + MET vs placebo + MET			Saksagliptyna + MET vs placebo + MET			Linagliptyna + MET vs saksagliptyna + MET	
	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
HbA1c <7%	12-24	3,37 (2,07; 5,48)	0,16 (0,11; 0,21)	24	2,45 (1,73; 3,49)	0,20 (0,15; 0,25)	1,38 (0,75; 2,51)	-0,04 (-0,11; 0,03)
HbA1c ≤6,5%	12-24	3,51 (1,53; 8,05)	0,06 (0,03; 0,10)	24	2,03 (1,46; 2,82)	0,16 (0,09; 0,24)	1,73 (0,71; 4,22)	-0,10 (-0,18; -0,02)

7.1.1.8.2 Linagliptyna vs sitagliptyna

Porównanie pośrednie skuteczności terapii linagliptyną i sitagliptyną w terapii dwulekowej (w skojarzeniu z MET) było możliwe w zakresie takich punktów końcowych jak: zmiana HbA1c, zmiana stężenia glukozy na czczo i po posiłku, ocena insulinooporności i czynności komórek trzustki a także odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% i 6,5%. Porównywano badania o zbliżonym horyzoncie obserwacji: od 12 do 30 tygodni.

Porównanie pośrednie punktu końcowego odsetka pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7%, wykazało że różnica ryzyka była istotna statystycznie na korzyść sitagliptyny RD -0,09 95%, CI=(-0,15; -0,03), natomiast iloraz szans nie osiągnął istotności statystycznej. W pozostałych porównaniach pośrednich nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi lekami, (por. Tab. 94, Tab. 95).

Tab. 94. Porównanie pośrednie linagliptyna vs sitagliptyna, cz. I.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE				PORÓWNANIE POŚREDNIE
	Linagliptyna + MET vs placebo + MET		Sitagliptyna + MET vs placebo + MET		Linagliptyna + MET vs sitagliptyna+ MET
	horyzont	WMD (95% CI)	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
HbA1c	12-24	-0,69 (-0,80; -0,58)	12-30	-0,66 (-0,74; -0,58)	-0,03 (-0,17; 0,11)
2hPPG	24	-3,7 (-5,37; -2,03)	18-26	-2,19 (-2,53; -1,85)	-1,51 (-3,21; 0,19)
FPG	12-24	-1,15 (-1,47; -0,83)	12-30	-1,20 (1,22; -1,18)	0,05 (-1,19; 1,29)
HOMA IR	12-24	-0,66 -2,35; 1,04)	12-30	-0,09 (-0,47; 0,30)	-0,57 (-2,31; 1,17)
HOMA β	12-24	11,19 (0,76; 21,61)	12-30	11,46 (7,42; 15,50)	-0,27 (-11,45; 10,91)

Tab. 95. Porównanie pośrednie linagliptyna vs sitagliptyna, cz. II.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE	
	Linagliptyna + MET vs placebo + MET			Sitagliptyna + MET vs placebo + MET			Linagliptyna + MET vs sitagliptyna+ MET	
	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
HbA1c <7%	12-24	3,37 (2,07; 5,48)	0,16 (0,11; 0,21)	12-30	3,82 (2,96; 4,93)	0,25 (0,21; 0,29)	0,88 (0,51; 1,53)	-0,09 (-0,15; -0,03)
HbA1c ≤6,5%	12-24	3,51 (1,53; 8,05)	0,06 (0,03; 0,10)	12-24	5,20 (2,79; 9,71)	0,20 (0,00; 0,40)	0,68 (0,24; 1,91)	-0,14 (-0,34; 0,06)

7.1.1.8.3 Linagliptyna vs wildagliptyna

Porównanie pośrednie skuteczności terapii linagliptyną i wildagliptyną w terapii dwulekowej (w skojarzeniu z MET) było możliwe w zakresie takich punktów końcowych jak: zmiana HbA1c, zmiana stężenia glukozy na czczo i po posiłku, ocena insulinooporności i czynności komórek trzustki i odsetka pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% i 6,5% a także skuteczność obu terapii w redukcji poziomu HbA1c o co najmniej 0,5% i 1%.

Porównanie pośrednie punktu końcowego odsetka pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5% wykazało, że różnica ryzyka była istotna statystycznie na korzyść wildagliptyny, RD=-0,10, 95% CI=(-0,21; -0,01), natomiast iloraz szans wskazuje na przewagę linagliptyny, jakkolwiek nie osiągnął istotności statystycznej. (por. Tab. 96, Tab. 97). Średnia zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku była istotna statystycznie na korzyść linagliptyny, WMD=-2,01, 95% CI=(-3,83; -0,19). W pozostałych porównaniach pośrednich nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy linagliptyną i wildagliptyną.

Podobnie jak dla porównania pośredniego z saksagliptyną, w przypadku punktów końcowych takich jak odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% i 6,5% widoczna jest rozbieżność wyników w zależności od miary. Iloraz szans wskazuje na większe prawdopodobieństwo osiągnięcia poziomu HbA1c poniżej 6,5% i 7% po stronie linagliptyny, natomiast w przypadku różnicy ryzyka prawdopodobieństwo to jest mniejsze. Przyczyną tego mogą być różnice w charakterystyce wyjściowej populacji w badaniach dla linagliptyny i wildagliptyny. W badaniach, w których porównywano linagliptynę z placebo, odsetek pacjentów którzy uzyskali poziom HbA1c poniżej 7% był w grupie

placebo równy 1,4% i 11,4%. W badaniach dotyczących wildagliptyny, w grupie placebo obserwowano następujące odsetki: 43,5%, 34,8%. Wśród przyjmujących placebo, odsetki pacjentów którzy uzyskali poziom HbA1c poniżej 6,5% był w badaniach dla linagliptyny równy 3,0%, 3,4% i 2,3%, natomiast w badaniu dotyczącym wildagliptyny 26,7% i 20,1%. Obserwowana duża heterogeniczność pomiędzy porównywanymi pośrednio badaniami sprawia, że uzyskane wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością.

Tab. 96. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. I.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE				PORÓWNANIE POŚREDNIE
	Linagliptyna + MET vs placebo + MET		Wildagliptyna + MET vs placebo + MET		Linagliptyna + MET vs wildagliptyna+ MET
	horyzont	WMD (95% CI)	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
HbA1c	12-24	-0,69 (-0,80; -0,58)	24-52	-0,63 (-0,97; -0,28)	-0,06 (-0,42; 0,30)
2hPPG	24	-3,7 (-5,37; -2,03)	24-52	-1,69 (-2,42; -0,97)	-2,01 (-3,83; -0,19)
FPG	12-24	-1,15 (-1,47; -0,83)	24-52	-0,96 (-1,43; -0,48)	-0,19 (-0,76; 0,38)
HOMA IR	12-24	-0,66 -2,35; 1,04)	52	-1 (-2,5; 0,5)	0,34 (-1,92; 2,60)
HOMA β	12-24	11,19 (0,76; 21,61)	52	17,9 (-10,6; 46,4)	-6,71 (-37,06; 23,64)

Tab. 97. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. II.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE	
	Linagliptyna + MET vs placebo + MET			Wildagliptyna + MET vs placebo + MET			Linagliptyna + MET vs wildagliptyna+ MET	
	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
HbA1c <7%	12-24	3,37 (2,07; 5,48)	0,16 (0,11; 0,21)	24	2,36 (1,79; 3,12)	0,21 (0,14; 0,28)	1,43 (0,82; 2,50)	-0,05 (-0,14; 0,04)
HbA1c ≤6,5%	12-24	3,51 (1,53; 8,05)	0,06 (0,03; 0,10)	24	2,20 (1,64; 2,95)	0,16 (0,05; 0,26)	1,60 (0,66; 3,85)	-0,10 (-0,21; -0,01)
HbA1c ≥0,5%	12	4,73 (2,30; 9,74)	0,35 (0,20; 0,50)	24	2,81 (1,70; 4,64)	0,23 (0,12; 0,34)	1,68 (0,70; 4,05)	0,12 (-0,07; 0,31)
HbA1c >1%	24	3,56 (2,39; 5,31)	0,28 (0,21; 0,35)	24	2,69 (1,84; 3,93)	0,20 (0,12; 0,27)	1,32 (0,76; 2,30)	0,08 (-0,02; 0,18)

7.1.1.8.4 Linagliptyna vs gliklazyd

Przeprowadzono porównanie pośrednie skuteczności terapii linagliptyną i gliklazydem w skojarzeniu z MET. Wykazano przewagę linagliptyny w porównaniu do gliklazydu w zakresie wszystkich punktów poddanych ocenie:

- zmiana HbA1c, WMD=-0,69, 95% CI=(-0,91; -0,47),
- zmiana stężenia glukozy po posiłku, WMD=-3,60, 95% CI=(-5,54; -1,66),
- zmiana stężenia glukozy na czczo, WMD=-1,05, 95% CI=(-1,56; -0,54), (por. Tab. 98).

Tab. 98. Porównanie pośrednie linagliptyna vs gliklazyd.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE				PORÓWNANIE PO- ŚREDNIE
	Linagliptyna + MET vs placebo + MET		Gliklazyd + MET vs placebo + MET		Linagliptyna+ MET vs gliklazyd+ MET
	horyzont	WMD (95% CI)	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
HbA1c	12-24	-0,69 (-0,80; -0,58)	16	0 (-0,196; 0,196)	-0,69 (-0,91; -0,47)
2hPPG	24	-3,7 (-5,37; -2,03)	16	-0,1 (-1,08; 0,88)	-3,60 (-5,54; -1,66)
FPG	12-24	-1,15 (-1,47; -0,83)	16	-0,1 (-0,492; 0,292)	-1,05 (-1,56; -0,54)

7.1.2 Terapia trójlekowa

7.1.2.1 Linagliptyna + MET+SU vs placebo + MET + SU

7.1.2.1.1 Zmiana HbA1c

Zmianę poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oceniano w badaniu Owens 2011 po 24 tyg. terapii. Większą redukcję poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej obserwowano wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do zmian obserwowanych w grupie otrzymującej metforminę z pochodną sulfonilomocznika. Wyniki przedstawiono poniżej, (por. Tab. 99).

Tab. 99. Zmiana HbA1c, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN + MET + SU			Placebo + MET + SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Owens 2011	24	778	-0,72	0,84	262	-0,1	0,81	-0,62 (-0,74; -0,5)	<0,0001

7.1.2.1.2 FPG

Średnia zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowych była oceniana po 24 tyg. leczenia. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie linagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z terapią placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (por. Tab. 100).

Tab. 100. Zmiana FPG, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN + MET + SU			Placebo + MET + SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Owens 2011	24	739	-0,3	2,72	248	0,4	1,57	-0,7 (-1,06; -0,34)	<0,0001
mmol/l									

7.1.2.1.3 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 7%

Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% po 24 tygodniach terapii oceniano w badaniu Owens 2011 zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji z wyjściowym HbA1c powyżej 7%. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 7% w grupie linagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z terapią placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (por. Tab. 101).

Tab. 101. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN + MET + SU	Placebo + MET + SU	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Owens 2011*	24	217/742 (29,2)	20/247 (8,1)	4,69 (2,89; 7,61)	<0,0001	0,21 (0,16; 0,26)	<0,0001	4,73 (3,9; 6,1)
Owens 2011**	24	243/778 (31,2)	24/262 (9,2)	4,50 (2,88; 7,04)	<0,0001	0,22 (0,17; 0,27)	<0,0001	4,53 (3,7; 5,8)

*populacja FAS, pacjenci z wyjściowym HbA1c ≥7%
**populacja FAS, na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov

7.1.2.1.4 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 6,5%

Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5% po 24 tygodniach terapii oceniano w badaniu Owens 2011 zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji z wyjściowym HbA1c powyżej 6,5%. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 6,5% w grupie linagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z terapią placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (por. Tab. 102).

Tab. 102. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN + MET + SU	Placebo + MET + SU	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Owens 2011*	24	102/777 (13,1)	11/262 (4,2)	3,45 (1,82; 6,53)	<0,0001	0,09 (0,06; 0,12)	<0,0001	11,20 (8,1; 18,1)
Owens 2011**	24	102/778 (13,1)	11/262 (4,2)	3,44 (1,82; 6,52)	<0,0001	0,09 (0,06; 0,12)	<0,0001	11,22 (8,1; 18,1)

*populacja FAS, pacjenci z wyjściowym HbA1c ≥6,5%
**populacja FAS
Na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov

7.1.2.1.5 Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5%

Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c o co najmniej 0,5% oceniano w badaniu Owens 2011. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c o co najmniej 0,5% w grupie linagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z terapią placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (por. Tab. 103).

Tab. 103. Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c $\geq 0,5\%$, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN + MET + SU	Placebo + MET + SU	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Owens 2011	24	453/778 (58,2)	79/262 (30,2)	3,23 (2,39; 4,36)	<0,0001	0,28 (0,22; 0,35)	<0,0001	3,56 (2,9; 4,6)

7.1.2.1.6 HOMA IR

Wpływ linagliptyny stosowanej z pochodną sulfonilomocznika i metforminą oceniano w badaniu Owens 2011. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie mniejszą redukcję wartości HOMA IR w grupie linagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z terapią placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (por. Tab. 104).

Tab. 104. HOMA IR, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN + MET + SU			Placebo + MET + SU			WMD (95% CI)	P
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Owens 2011*	24	540	-0,06	-	175	-0,74	-	0,7 (0,12; 1,28)	0,018

*populacja FAS LOCF

7.1.2.1.7 HOMA β

Wskaźnik czynności komórek trzustki (HOMA β) oceniano w badaniu Owens 2011. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie większy wzrost wartości HOMA β w grupie linagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z terapią placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (por. Tab. 105).

Tab. 105. HOMA β , linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN + MET + SU			Placebo + MET + SU			WMD (95% CI)	P
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Owens 2011*	24	540	7,8	2,5	175	-9,1	4,3	16,9 (16,38; 17,42)	<0,0001

*populacja FAS LOCF

7.1.2.2 Saksagliptyna + MET + SU vs placebo + MET + SU

7.1.2.2.1 Zmiana HbA1c

Zmianę poziomu HbA1c oceniano po 24 tygodniach terapii w badaniu Moses 2013. Większą redukcję poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej obserwowano wśród pacjentów przyjmujących saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

lomocznika w porównaniu do zmian obserwowanych w grupie otrzymującej metforminę z pochodną sulfonylomocznika. Wyniki przedstawiono poniżej, (por. Tab. 106).

Tab. 106. Zmiana HbA1c, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SAKSA + MET + SU			Placebo + MET+ SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Moses 2013	24	127	-0,74	-	128	-0,08	-	-0,66 (-0,86; -0,46)	<0,0001

wyliczono na podstawie średniej zmiany w porównaniu ze stanem początkowym
saksagliptyna -0.74% ,95% CI=(-0,89; -0,60)
kontrola -0.08%, 95% CI=(-0,23; to 0,07)

7.1.2.2.2 Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku

Średnia zmiana poposiłkowego stężenia glukozy względem wartości wyjściowych była oceniana po 24 tygodniach leczenia w badaniu Moses 2013. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję stężenia glukozy 2 godziny po posiłku w grupie saksagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z grupą placebo stosowanego w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (por. Tab. 107).

Tab. 107. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SAKSA + MET + SU			Placebo + MET+ SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Moses 2013	24	127	-0,65	-	128	0,28	-	-0,93 (-1,77; -0,09)	0,029

mmol/l
wyliczono na podstawie podanej różnicy pomiędzy grupami: -0,93 (-1,77; -0,09), p=0,0301

7.1.2.2.3 FPG

Średnia zmiana glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowej oceniano w badaniu Moses 2013. Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 108).

Tab. 108. Zmiana FPG, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SAKSA + MET + SU			Placebo + MET+ SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Moses 2013	24	127	-0,29	-	128	0,15	-	-0,44 (-0,94; 0,06)	0,086

mmol/l
wyliczono na podstawie podanej różnicy pomiędzy grupami: -0,44 (-0,94; 0,06), p=0,0868
średniej zmiany w porównaniu ze stanem początkowym saksagliptyna -0,29 ,95% CI=(-0,70; 0,12), kontrola 0,15, 95% CI=(-0,25; to 0,54)

7.1.2.2.4 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 7%

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c do poziomu poniżej 7% oceniano w badaniu Moses 2013. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7% w grupie saksagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (por. Tab. 109).

Tab. 109. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		SAKSA + MET + SU	Placebo + MET+ SU	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Moses 2013	24	39/127 (30,7)	12/128 (9,4)	4,28 (2,12; 8,66)	<0,0001	0,21 (0,12; 0,31)	<0,0001	4,69 (3,2; 8,4)

7.1.2.3 Sitagliptyna + MET + SU vs placebo + MET + SU

7.1.2.3.1 Zmiana HbA1c

Wpływ stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oceniano w badaniach Hermansen 2007 i Makdissi 2012. W obu badaniach redukcja poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa podczas terapii sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, (por. Tab. 110).

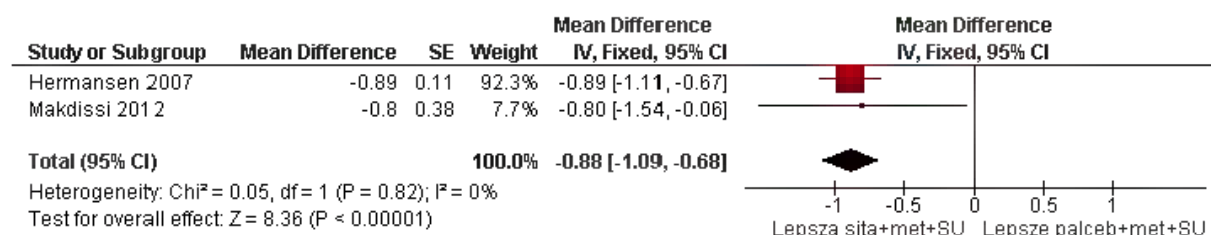
Tab. 110. Zmiana HbA1c, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SITA + MET + SU			Placebo + MET+ SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Hermansen 2007	24	115	-0,59	0,86	105-109*	0,3	0,84	-0,89 (-1,11; -0,67)	<0,0001
Makdissi 2012**	12	10	-0,7	-	12	0,1	-	-0,8 (-1,55; -0,05)	0,037

* W publikacji wielkość populacji określono jako n=105-109, do obliczeń przyjęto N=105
 **dla p<0,5

Metaanaliza obu badań wskazuje na istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych w grupie stosującej sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do grupy kontrolnej, (por. Ryc. 38).

Ryc. 38. Zmiana HbA1c, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.1.2.3.2 Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku

Średnią zmianę poposiłkowego stężenia glukozy względem wartości wyjściowych oceniano w badaniu Hermansen 2007. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję stężenia glukozy 2 godziny po posiłku w grupie sitagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z grupą kontrolną (por. Tab. 111).

Tab. 111. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SITA+ MET + SU			Placebo + MET+ SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Hermansen 2007	24	31	-1,2	2,96	37	0,9	2,97	-2,06 (-3,48; -0,64)	0,004

mmol/l, przeliczone z mg/dl,
 wyliczono na podstawie podanej różnicy pomiędzy grupami: -37.1 (-62.7; -11.6), p<0,05 (wg publikacji są to jednostki mmol/l, jednocześnie zaznaczono, że w celu przeliczenia stężenia glukozy na mmol/l wyniki należy pomnożyć razy 0,0555, przyjęto więc że ww. wartości zostały błędnie podpisane jako mmol/l)

7.1.2.3.3 FPG

Średnią zmianę stężenia glukozy na czczo względem wartości wyjściowych oceniano w badaniach Makdissi 2012 i Hermansen 2007. W badaniu Makdissi 2012, ze względu na niekompletność danych (brak SD dla zmiany lub p) analiza statystyczna danych nie była możliwa. Wyniki z badania Hermansen 2007 wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie sitagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z grupą kontrolną (por. Tab. 112).

Tab. 112. Zmiana FPG, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	SITA+ MET + SU			Placebo + MET+ SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Hermansen 2007**	24	115	-0,4	2,32	105-109*	0,7	2,29	-1,15 (-1,76; -0,54)	<0,0001
Makdissi 2012	12	10	-0,4	-	10	0,1	-	-	-

* W publikacji wielkość populacji określono jako n=105-109, do obliczeń przyjęto N=105
 ** mmol/l, przeliczone z mg/dl
 wyliczono na podstawie podanej różnicy pomiędzy grupami: -20,7 (-31,7; -9,7), p<0,001

7.1.2.3.4 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 7%

Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% oceniano w badaniu Hermansen 2007. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 7% w grupie sitagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z grupą kontrolną (por. Tab. 113).

Tab. 113. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		SITA+ MET + SU	Placebo + MET+ SU	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Hermansen 2007	24	26/115 (22,6)	1/105 (1)	30,38 (4,04; 228,41)	0,001	0,22 (0,14; 0,30)	<0,0001	4,62 (3,4; 7,3)

7.1.2.4 Wildagliptyna + MET + SU vs placebo + MET + SU

7.1.2.4.1 Zmiana HbA1c

Wpływ stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oceniano w badaniu Lukashevich 2013. Redukcja poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa podczas terapii wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, (por. Tab. 114).

Tab. 114. Zmiana HbA1c, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	WILDA + MET + SU			Placebo + MET+ SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Lukashevich 2013	24	158	-1,01	-	160	-0,25	-	-0,76 (-1,21; -0,31)	0,001

wyliczono na podstawie podanej różnicy pomiędzy grupami: -0,76, p<0,001

7.1.2.4.2 FPG

Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo po 24 tygodniach terapii względem wartości wyjściowych oceniana była w badaniu Lukashovich 2013. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie wildagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z grupą kontrolną (por. Tab. 115).

Tab. 115. Zmiana FPG, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	WILDA + MET + SU			Placebo + MET+ SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Lukashevich 2013	24	158	-1,11	-	160	0,02	-	-1,13 (-1,8; -0,46)	0,001

mmol/l
wyliczono na podstawie podanej różnicy pomiędzy grupami: -0,13, p<0,001

7.1.2.4.3 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 7%

Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% oceniano w badaniu Lukashovich 2013. Wyniki przedstawiono dla całej populacji badanej, a także tej, w której wyjściowy poziom HbA1c wynosił ponad 8,5%. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 7% w grupie wildagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z grupą kontrolną (por. Tab. 116).

Tab. 116. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		WILDA+ MET + SU	Placebo + MET+ SU	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Lukashevich 2013	24	45/158 (28,5)	9/160 (5,6)	6,68 (3,14; 14,23)	<0,0001	0,23 (0,15; 0,31)	<0,0001	4,38 (3,3; 6,7)
Lukashevich 2013*	24	17/44 (38,6)	5/36 (13,9)	3,90 (1,27; 12,00)	0,017	0,25 (0,06; 0,43)	0,008	4,04 (2,3; 15,5)

*pacjenci z HbA1c ≥8,5%

7.1.2.4.4 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 6,5%

Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5% oceniano w badaniu Lukashovich 2013. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 6,5% w grupie wildagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z grupą kontrolną (por. Tab. 117).

Tab. 117. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c < 6,5%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		WILDA + MET + SU	Placebo + MET+ SU	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Lukashevich 2013	24	21/158 (13,3)	2/160 (1,3)	12,11 (2,79; 52,58)	0,001	0,12 (0,06; 0,18)	<0,0001	8,30 (5,7; 15,4)

7.1.2.5 Insulina + MET + SU vs placebo + MET + SU

7.1.2.5.1 Zmiana HbA1c

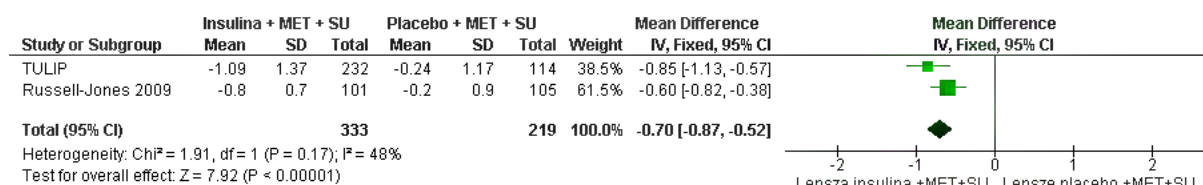
Skuteczność insuliny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w zakresie redukcji HbA1c oceniano w badaniach Russel-Jones 2009 i TULIP. W obu badaniach redukcja poziomu HbA1c, względem wartości wyjściowych, była istotnie statystycznie większa podczas terapii insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, w porównaniu do terapii metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika. Wyniki przedstawiono w tabeli, (por. Tab. 118).

Tab. 118. Zmiana HbA1c, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Insulina + MET + SU			MET + SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Russell-Jones 2009	26	232	-1,09	1,37	114	-0,24	1,17	-0,85 (-1,14; -0,56)	<0,0001
TULIP	9 mies.	101	-0,8	0,7	105	-0,2	0,9	-0,6 (-0,82; -0,38)	<0,0001

Metaanaliza badań wskazuje na istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych w grupie stosującej insulinę z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w porównaniu do metforminy z pochodną sulfonylomocznika, (por. Ryc. 39).

Ryc. 39. Zmiana HbA1c, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.1.2.5.2 Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku

Średnia zmiana poposiłkowego stężenia glukozy względem wartości wyjściowych była oceniana w badaniu Russell-Jones 2009. Wyniki przedstawiono w tabeli, (por. Tab. 119).

Tab. 119. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Insulina + MET + SU			MET + SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Russell-Jones 2009	26	232	-1,61	-	114	0,03	-	-	

jednostka: mmol/l

7.1.2.5.3 FPG

Redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowej oceniano w badaniach Russel-Jones 2009 i TULIP. W badaniu Russel-Jones 2009 sposób przedstawienia wyników (brak SD, p) nie pozwolił na analizę statystyczną. Wyniki z badania TULIP wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie insuliny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z grupą kontrolną (por. Tab. 120).

Tab. 120. Zmiana FPG, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Insulina + MET + SU			MET + SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Russell-Jones 2009*	26	232	-1,79	-	114	0,53	-	-	
TULIP**	9 mies.	91	-2,8	2,61	101	-0,3	2,16	-2,5 (-3,17; -1,82)	<0,0001

*jednostka: mmol/l
**mmol/L, przeliczone z g/l

7.1.2.5.4 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 7%

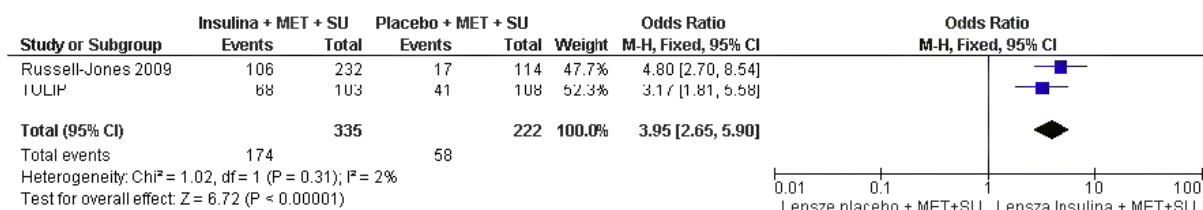
Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% oceniano w badaniach Russel-Jones 2009 i TULIP. Po zakończeniu badań w obu badaniach obserwowano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% w grupie otrzymujących insulinę z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki przedstawiono w tabeli, (por. Tab. 121).

Tab. 121. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika.

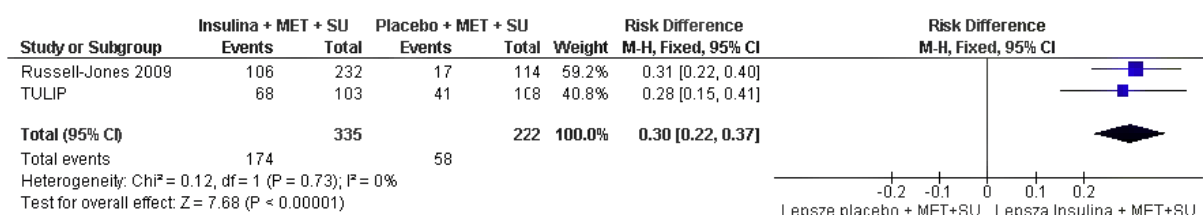
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		Insulina + MET + SU	MET + SU	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Russell-Jones 2009	26	106/232 (45,7)	17/114 (14,9)	4,80 (2,70; 8,54)	<0,0001	0,31 (0,22; 0,40)	<0,0001	3,25 (2,5; 4,6)
TULIP	9 mies.	68/103 (66,0)	41/108 (38,0)	3,17 (1,81; 5,58)	<0,0001	0,28 (0,15; 0,41)	<0,0001	3,56 (2,4; 6,6)

Metaanaliza obu badań wskazuje na przewagę leczenia insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Szansa osiągnięcia poziomu HbA1c poniżej 7% była niemal 4 razy wyższa w grupie leczonej insuliną, w porównaniu do grupy kontrolnej, (por. Ryc. 40, Ryc. 41).

Ryc. 40. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 41. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.1.2.5.5 Odsetek pacjentów z HbA1c poniżej 6,5%

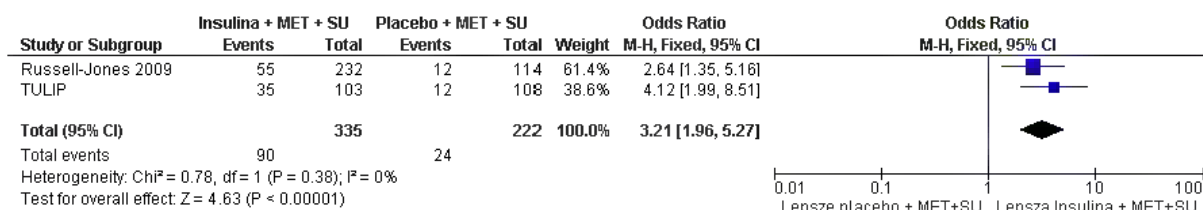
Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5% oceniano w badaniach Russel-Jones 2009 i TULIP. Po zakończeniu badań w obu badaniach obserwowano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5% w grupie otrzymujących insulinę z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki przedstawiono w tabeli, (por. Tab. 122).

Tab. 122. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.

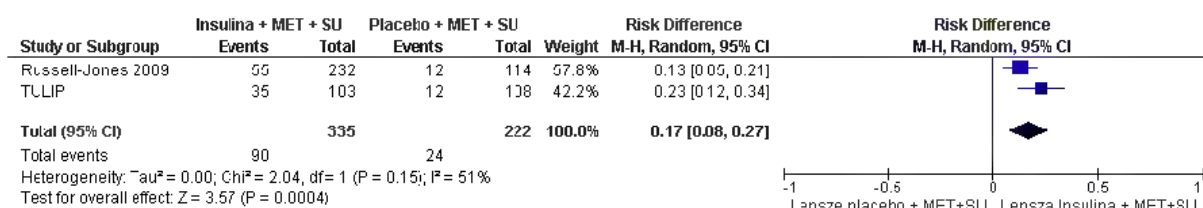
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		Insulina + MET + SU	MET + SU	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Russell-Jones 2009	26	55/232 (23,7)	12/114 (10,5)	2,64 (1,35; 5,16)	0,005	0,13 (0,05; 0,21)	0,001	7,59 (4,8; 18,8)
TULIP	9 mies.	35/103 (34,0)	12/108 (11,1)	4,12 (1,99; 8,51)	<0,0001	0,23 (0,12; 0,34)	<0,0001	4,37 (3,0; 8,4)

Metaanaliza obu badań wskazuje na przewagę leczenia insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Szansa osiągnięcia poziomu HbA1c poniżej 6,5% była 3,21 razy wyższa w grupie leczonej insuliną, w porównaniu do grupy kontrolnej, (por. Ryc. 42, Ryc. 43).

Ryc. 42. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c $\leq 6,5\%$, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 43. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c $\leq 6,5\%$, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.1.2.6 Porównanie pośrednie

7.1.2.6.1 Linagliptyna vs saksagliptyna

Porównanie pośrednie linagliptyny i saksagliptyny stosowanych w terapii trójlekowej było możliwe w zakresie takich punktów końcowych jak: zmiana HbA1c, zmiana poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych oraz odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7%. W żadnym z wykonanych porównań pośrednich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną i saksagliptyną podawanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, (por. Tab. 123, Tab. 124).

Tab. 123. Porównanie pośrednie linagliptyna vs saksagliptyna, cz. I.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE				PORÓWNANIE POŚREDNIE
	Linagliptyna + MET + SU vs placebo + MET + SU		Saksagliptyna + MET + SU vs placebo + MET + SU		Linagliptyna + MET + SU vs saksagliptyna + MET + SU
	horyzont	WMD (95% CI)	Horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
HbA1c	24	-0,62 (-0,74; -0,5)	24	-0,66 (-0,86; -0,46)	0,04 (-0,19; 0,27)
FPG	24	-0,7 (-1,06; -0,34)	24	-0,44 (-0,94; 0,06)	-0,26 (-0,88; 0,36)

Tab. 124. Porównanie pośrednie linagliptyna vs saksagliptyna, cz. II.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE	
	Linagliptyna + MET vs placebo + MET			Saksagliptyna + MET vs placebo + MET			Linagliptyna + MET+ SU vs saksagliptyna+ MET+ SU	
	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
HbA1c <7%	24	4,50 (2,88; 7,04)	0,22 (0,17; 0,27)	24	4,28 (2,12; 8,66)	0,21 (0,12; 0,31)	1,05 (0,46; 2,42)	0,0 (-0,10; 0,12)

7.1.2.6.2 Linagliptyna vs sitagliptyna

Porównanie pośrednie linagliptyny i sitagliptyny stosowanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika było możliwe w zakresie takich punktów końcowych jak: zmiana HbA1c, zmiana poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych oraz odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7%. Porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie przewagę sitagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika nad linagliptyną stosowaną z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w zakresie redukcji poziomu HbA1c, WMD=0,26, 95% CI=(0,02; 0,50). W pozostałych dwóch porównaniach pośrednich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną i sitagliptyną podawanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, (por. Tab. 125, Tab. 126).

Tab. 125. Porównanie pośrednie linagliptyna vs sitagliptyna, cz. I.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE				PORÓWNANIE POŚREDNIE
	linagliptyna + MET + SU vs placebo + MET+ SU		sitagliptyna + MET + SU vs placebo + MET+ SU		Linagliptyna + MET + SU vs sitagliptyna+ MET+ SU
	horyzont	WMD (95% CI)	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
HbA1c	24	-0,62 (-0,74; -0,5)	12-24	-0,88 (-1,09; -0,68)	0,26 (0,02; 0,50)
FPG	24	-0,7 (-1,06; -0,34)	12-24	-1,15 (-1,76; -0,54)	0,45 (-0,26; 1,16)

Tab. 126. Porównanie pośrednie linagliptyna vs sitagliptyna, cz. II.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE	
	linagliptyna + MET vs placebo + MET			sitagliptyna + MET vs placebo + MET			Linagliptyna+ MET + SU vs sitagliptyna+ MET+ SU	
	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
HbA1c <7%	24	4,50 (2,88; 7,04)	0,22 (0,17; 0,27)	24	30,38 (4,04; 228,41)	0,22 (0,14; 0,30)	0,15 (0,02; 1,17)	0,00 (-0,09; 0,09)

7.1.2.6.3 Linagliptyna vs wildagliptyna

Porównanie pośrednie linagliptyny i wildagliptyny stosowanych w terapii trójlekowej było możliwe w zakresie takich punktów końcowych jak: zmiana HbA1c, zmiana poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych oraz odsetek pacjentów z pozo-

mem HbA1c poniżej 7% i 6,5%. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną a wildagliptyną terapii trójlekowej, (por. Tab. 127, Tab. 128).

Tab. 127. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. I.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE				PORÓWNANIE POŚREDNIE
	Linagliptyna + MET + SU vs placebo + MET+ SU		Wildagliptyna + MET + SU vs placebo + MET+ SU		Linagliptyna + MET + SU vs wildagliptyna+ MET+ SU
	horyzont	WMD (95% CI)	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
HbA1c	24	-0,62 (-0,74; -0,5)	24	-0,76 (-1,21; -0,31)	0,14 (-0,33; 0,61)
FPG	24	-0,7 (-1,06; -0,34)	24	-1,13 (-1,8; -0,46)	0,43 (-0,33; 1,19)

Tab. 128. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. II.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE	
	Linagliptyna + MET vs placebo + MET			Wildagliptyna + MET vs placebo + MET			Linagliptyna + MET + SU vs wildagliptyna+ MET+ SU	
	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
HbA1c <7%	24	4,50 (2,88; 7,04)	0,22 (0,17; 0,27)	24	6,68 (3,14; 14,23)	0,23 (0,15; 0,31)	0,67 (0,28; 1,62)	-0,01 (-0,10; 0,08)
HbA1c ≤6,5%	24	3,44 (1,82; 6,52)	0,09 (0,06; 0,12)	24	12,11 (2,79; 52,58)	0,12 (0,06; 0,18)	0,28 (0,06; 1,41)	-0,03 (-0,10; 0,04)

7.1.2.6.4 Linagliptyna vs insulina

Porównanie pośrednie linagliptyny i insuliny stosowanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika było możliwe w zakresie takich punktów końcowych jak: zmiana HbA1c, zmiana poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych oraz odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% i 6,5%. Terapia linagliptyną związana jest z istotnie statystycznie mniejszą redukcją poziomu glukozy na czczo w porównaniu do terapii insuliną, WMD=1,80, 95% CI=(1,04; 2,57), (por. Tab. 129). W pozostałych porównaniach pośrednich nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi lekami, (por. Tab. 129, Tab. 130).

Dla porównań pośrednich takich punktów końcowych jak odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% i 6,5% obserwowana jest pewna rozbieżność wyników w zależności od miary. Iloraz szans wskazuje na większe prawdopodobieństwo osiągnięcia poziomu HbA1c poniżej 6,5% i 7% po stronie linagliptyny, natomiast w przypadku różnicy ryzyka prawdopodobieństwo to jest mniejsze. Przyczyną tego może być różnica w charakterystyce wyjściowej populacji w badaniach dla linagliptyny i insuliny.

W badaniu, w którym porównywano linagliptynę z placebo, odsetek pacjentów którzy uzyskali poziom HbA1c poniżej 7% był w grupie placebo równy 9,2%. W badaniach dotyczących insuliny, w grupie placebo obserwowano następujące odsetki: 14,9% i 38,0%. Wśród przyjmujących placebo, odsetki pacjentów którzy uzyskali poziom HbA1c poniżej

6,5% był w badaniach dla linagliptyny równy 4,2% natomiast w badaniach dotyczących insuliny 10,5% i 11,1%. Obserwowana duża heterogeniczność pomiędzy porównywanymi pośrednio badaniami sprawia, że uzyskane wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością.

Tab. 129. Porównanie pośrednie linagliptyna vs insulina, cz. I.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE				PORÓWNANIE POŚREDNIE
	Linagliptyna + MET+ SU vs placebo+ MET+SU		Insulina + MET+ SU vs placebo + MET		Linagliptyna + MET + SU vs insulina+ MET+ SU
	horyzont	WMD (95% CI)	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
HbA1c	24	-0,62 (-0,74; -0,5)	26-36	-0,70 (-0,87; -0,52)	0,08 (-0,13; 0,29)
FPG	24	-0,7 (-1,06; -0,34)	36	-2,5 (-3,17; -1,82)	1,80 (1,04; 2,57)

Tab. 130. Porównanie pośrednie linagliptyna vs insulina, cz. II.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE	
	Linagliptyna + MET + SU vs placebo + MET+ SU			Insulina + MET + SU vs placebo + MET+ SU			Linagliptyna + MET + SU vs insulina+ MET+ SU	
	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
HbA1c <7%	24	4,50 (2,88; 7,04)	0,22 (0,17; 0,27)	26-36	3,95 (2,65; 5,90)	0,30 (0,22; 0,37)	1,14 (0,63; 2,08)	-0,08 (-0,17; 0,01)
HbA1c ≤6,5%	24	3,44 (1,82; 6,52)	0,09 (0,06; 0,12)	26-36	3,21 (1,96; 5,27)	0,17 (0,08; 0,27)	1,07 (0,48; 2,40)	-0,08 (-0,18; 0,02)

7.2 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o 15 badań. Linagliptynę z placebo porównywano:

- w monoterapii: Barnett 2012, Del Prato 2011, Haak 2012, Kawamori 2012,
- w terapii dwulekowej: Forst 2010, Ross 2012, Taskinen 2011,
- w terapii trójlekowej leczenia: Owens 2011,

Do analizy włączono także badania, w których tylko część pacjentów przyjmowała linagliptynę zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem (w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, metforminą i pochodną sulfonilomocznika, insuliną lub insuliną i metforminą). Pozostałym pacjentom linagliptynę podawano w skojarzeniu z różnymi lekami przeciw cukrzycowymi, przy czym połączenia te nie były zgodne z ChPL dla linagliptyny (por. 2.4.1).

Linagliptynę podawaną z metforminą porównywano z glimepirydem w skojarzeniu z metforminą w badaniu Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014.

Aby wzmocnić wnioskowanie na temat bezpieczeństwa, do analizy włączono badanie Rauch 2012, w którym porównywano stosowane w monoterapii linagliptynę i sitagliptynę.

W części porównującej linagliptynę z placebo, horyzonty obserwacji wyniosły od 12 do 52 tygodni. Wyniki metaanalizowano i przedstawiono łącznie oraz w podziale na schematy leczenia. Badania, w których pacjenci przyjmowali różne terapie skojarzone (McGill 2013, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013, Barnett 2013), zagregowano w podgrupie MIX.

W części porównującej linagliptynę z glimepirydem horyzonty czasowe obserwacji wynosiły od 12 do 104 tygodni, dlatego też z powodu bardzo różnych horyzontów obserwacji nie zdecydowano się na przeprowadzenie metaanalizy i przedstawiono jedynie osobne wyniki.

W niniejszym rozdziale przedstawiono również ocenę bezpieczeństwa wildagliptyny i linagliptyny w zakresie takich punktów końcowych jak zmiana masy ciała, odsetek pacjentów z hipoglikemią i odsetek pacjentów z ciężką hipoglikemią, oraz przeprowadzono także porównanie pośrednie linagliptyny z wildagliptyną i insuliną w zakresie ww. punktów końcowych. Wyniki te zostały wykorzystane w analizie ekonomicznej.

Ponadto poszukiwano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa terapii linagliptyną. Wyniki przedstawiono w rozdz. 15.

7.2.1 Linagliptyna vs placebo

7.2.1.1 Zgony

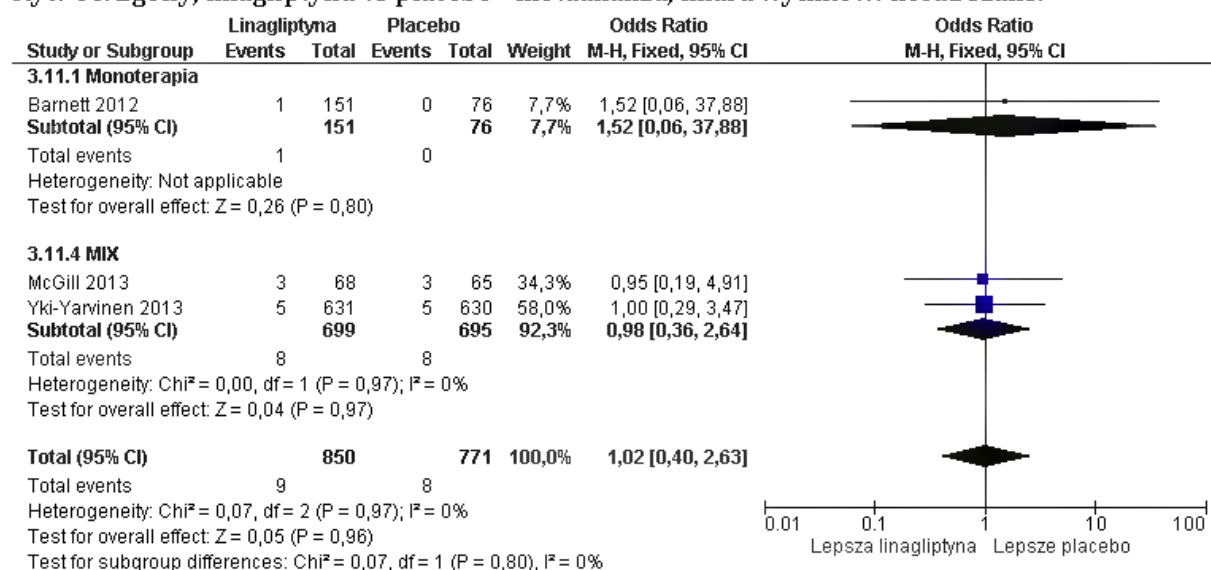
Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku zgonów, por. (Tab. 131).

Tab. 131. Odsetek zgonów, linagliptyna vs placebo.

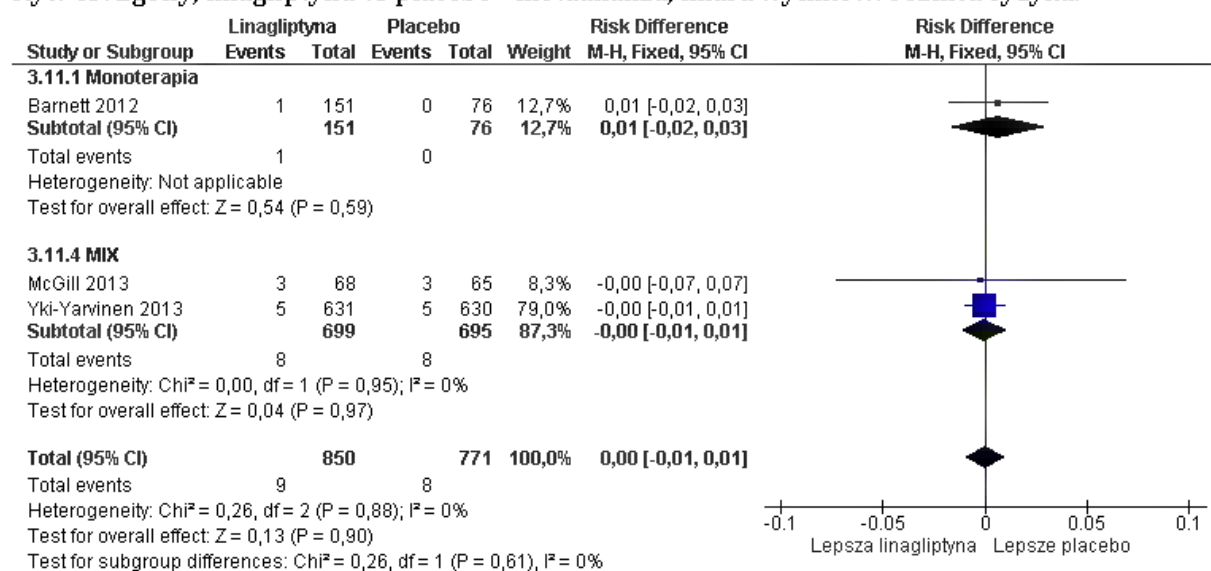
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Monoterapia								
Barnett 2012	18	1/151 (0,7)	0/76 (0)	1,52 (0,06; 37,88)	0,797	0,01 (-0,02; 0,03)	0,586	151,00 (N.A.; N.A.)
MIX								
McGill 2013	52	3/68 (4,4)	3/65 (4,6)	0,95 (0,19; 4,91)	0,955	0,00 (-0,07; 0,07)	0,955	491,11 (N.A.; N.A.)
Yki-Järvinen 2013	52	5/631 (0,8)	5/630 (0,8)	1,00 (0,29; 3,47)	0,998	0,00 (-0,01; 0,01)	0,998	79506,00 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza trzech badań wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy w odsetku zgonów w grupie linagliptyny w porównaniu do grupy placebo, (por. Ryc. 44, Ryc. 45).

Ryc. 44. Zgony, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 45. Zgony, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.1.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

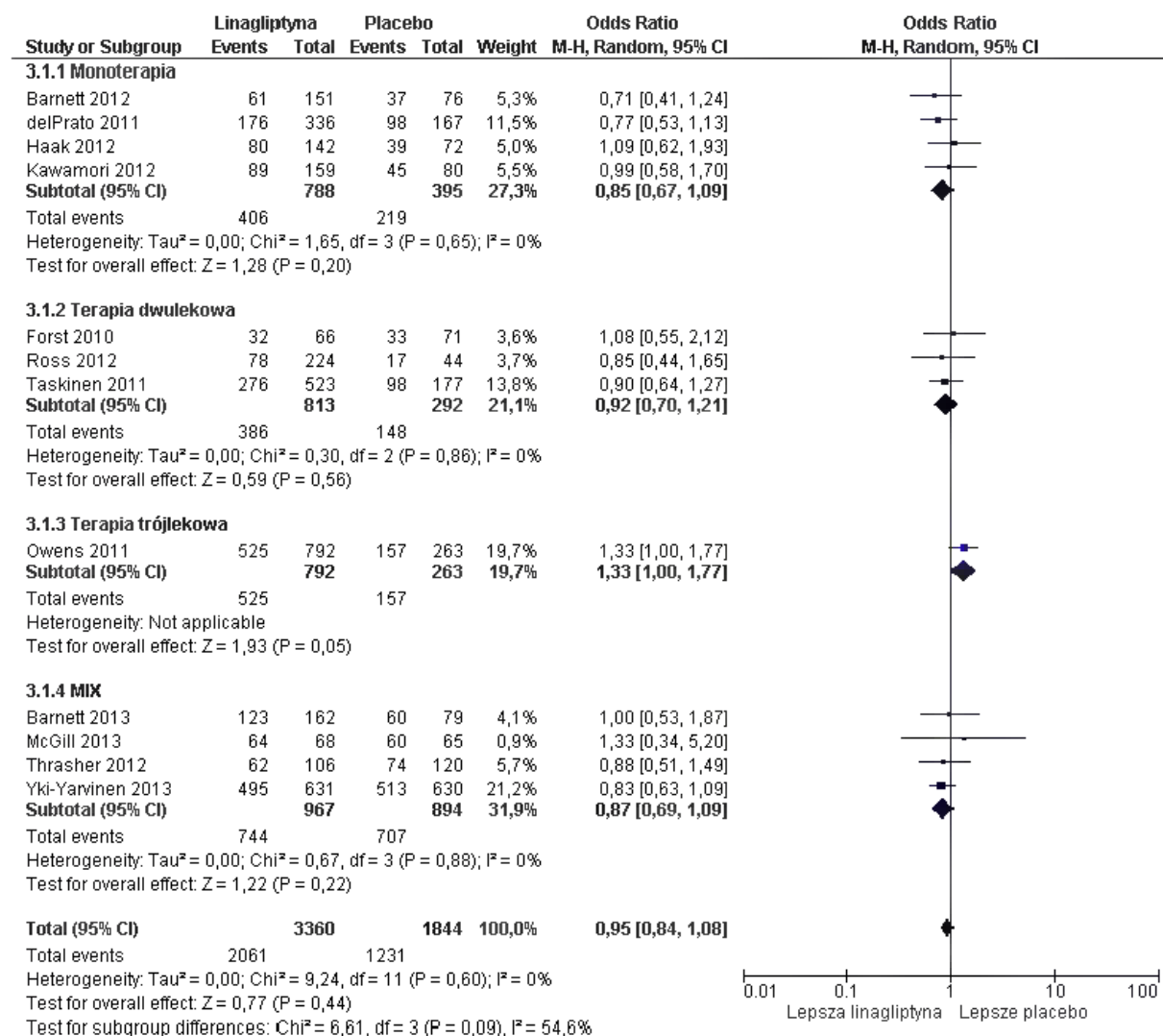
Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, (por. Tab. 132).

Tab. 132. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna vs placebo.

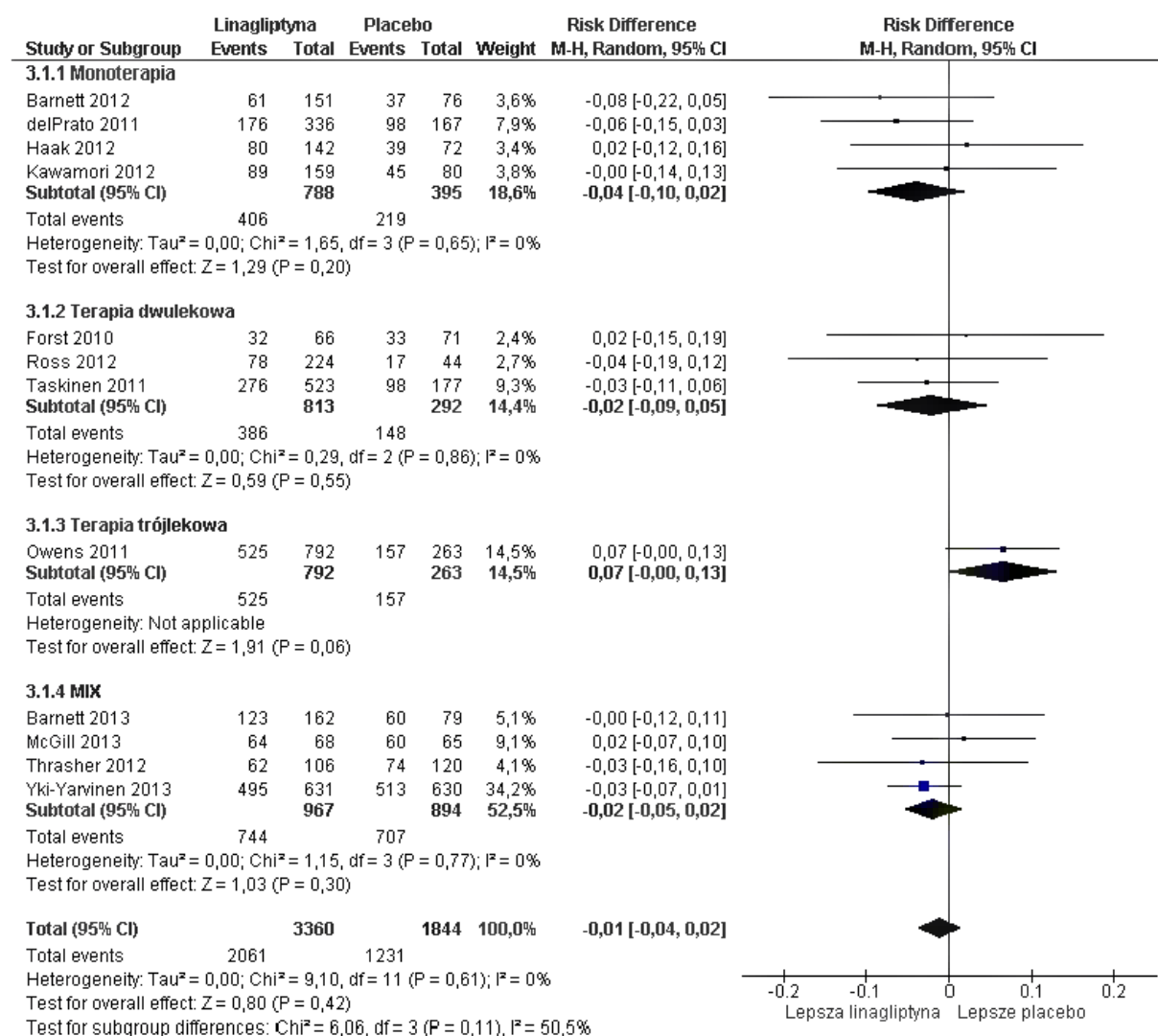
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Monoterapia								
Barnett 2012	18	61/151 (40,4)	37/76 (48,7)	0,71 (0,41; 1,24)	0,235	-0,08 (-0,22; 0,05)	0,236	12,07 (N.A.; N.A.)
del Prato 2011	24	176/336 (52,4)	98/167 (58,7)	0,77 (0,53; 1,13)	0,182	-0,06 (-0,15; 0,03)	0,179	15,87 (N.A.; N.A.)
Haak 2012	24	80/142 (56,3)	39/72 (54,2)	1,09 (0,62; 1,93)	0,763	0,02 (-0,12; 0,16)	0,763	46,05 (N.A.; N.A.)
Kawamori 2012	12	89/159 (56)	45/80 (56,3)	0,99 (0,58; 1,70)	0,968	0,00 (-0,14; 0,13)	0,968	363,43 (N.A.; N.A.)
Terapia dwulekowa								
Forst 2010	12	32/66 (48,5)	33/71 (46,5)	1,08 (0,55; 2,12)	0,814	0,02 (-0,15; 0,19)	0,814	49,85 (N.A.; N.A.)
Ross 2012	12	78/224 (34,8)	17/44 (38,6)	0,85 (0,44; 1,65)	0,629	-0,04 (-0,19; 0,12)	0,633	26,21 (N.A.; N.A.)
Taskinen 2011	24	276/523 (52,8)	98/177 (55,4)	0,90 (0,64; 1,27)	0,589	0,04 (-0,11; 0,20)	0,584	38,54 (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	525/792 (66,3)	157/263 (59,7)	1,33 (1,00; 1,77)	0,053	0,07 (0,00; 0,13)	0,057	15,17 (N.A.; N.A.)
MIX								
Barnett 2013	24	123/162 (75,9)	60/79 (75,9)	1,00 (0,53; 1,87)	0,997	0,00 (-0,12; 0,11)	0,997	4266,00 (N.A.; N.A.)
McGill 2013	52	64/68 (94,1)	60/65 (92,3)	1,33 (0,34; 5,20)	0,679	0,02 (-0,07; 0,10)	0,678	55,25 (N.A.; N.A.)
Thrasher 2012	24	62/106 (58,5)	74/120 (61,7)	0,88 (0,51; 1,49)	0,627	-0,03 (-0,16; 0,10)	0,627	31,49 (N.A.; N.A.)
Yki-Yarvinen 2013	52	495/631 (78,4)	513/630 (81,4)	0,83 (0,63; 1,09)	0,187	-0,03 (-0,07; 0,01)	0,186	33,54 (N.A.; N.A.)

Do metaanalizy włączono 12 badań. Metaanaliza wyników wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem w grupie linagliptyny w porównaniu do grupy placebo, (por. Ryc. 46, Ryc. 47). Dość wąski przedział ufności sugeruje, że terapie są porównywalne w zakresie tego punktu końcowego.

Ryc. 46. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 47. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.1.3 Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych

Odsetek pacjentów, którzy przegrali terapię ze względu na zdarzenia niepożądane raportowano w publikacjach na diagramach obrazujących schemat badania, a także w tabeli opisującej bezpieczeństwo terapii. W badaniach Barnett 2012, del Prato 2011, Haak 2012, Kawamori 2012, Forst 2010, Taskinen 2011, McGill 2013 i Yki-järvinen 2013 inne odsetki przedstawiono na diagramie a inne w danych dotyczących bezpieczeństwa terapii. Poniżej przedstawiono dwie metaanalizy uwzględniając oba źródła danych. W przypadku badań, w których nie zaobserwowano takich różnic w obu analizach, przedstawiono te same odsetki (por. Tab. 133, Tab. 134).

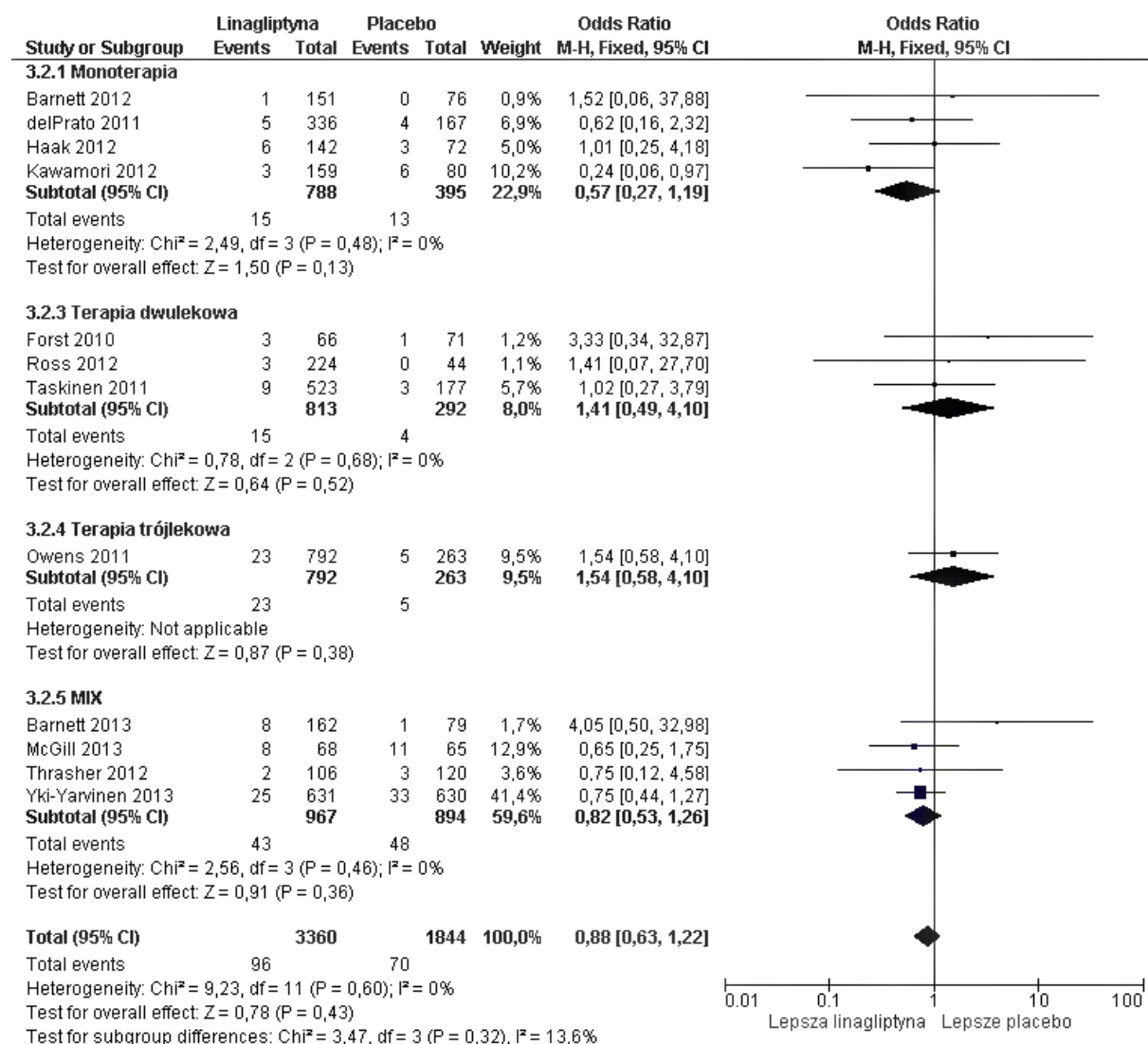
W przypadku, gdy dane pochodziły z diagramów, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych, (por. Tab. 133).

Tab. 133. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo – dane z diagramów.

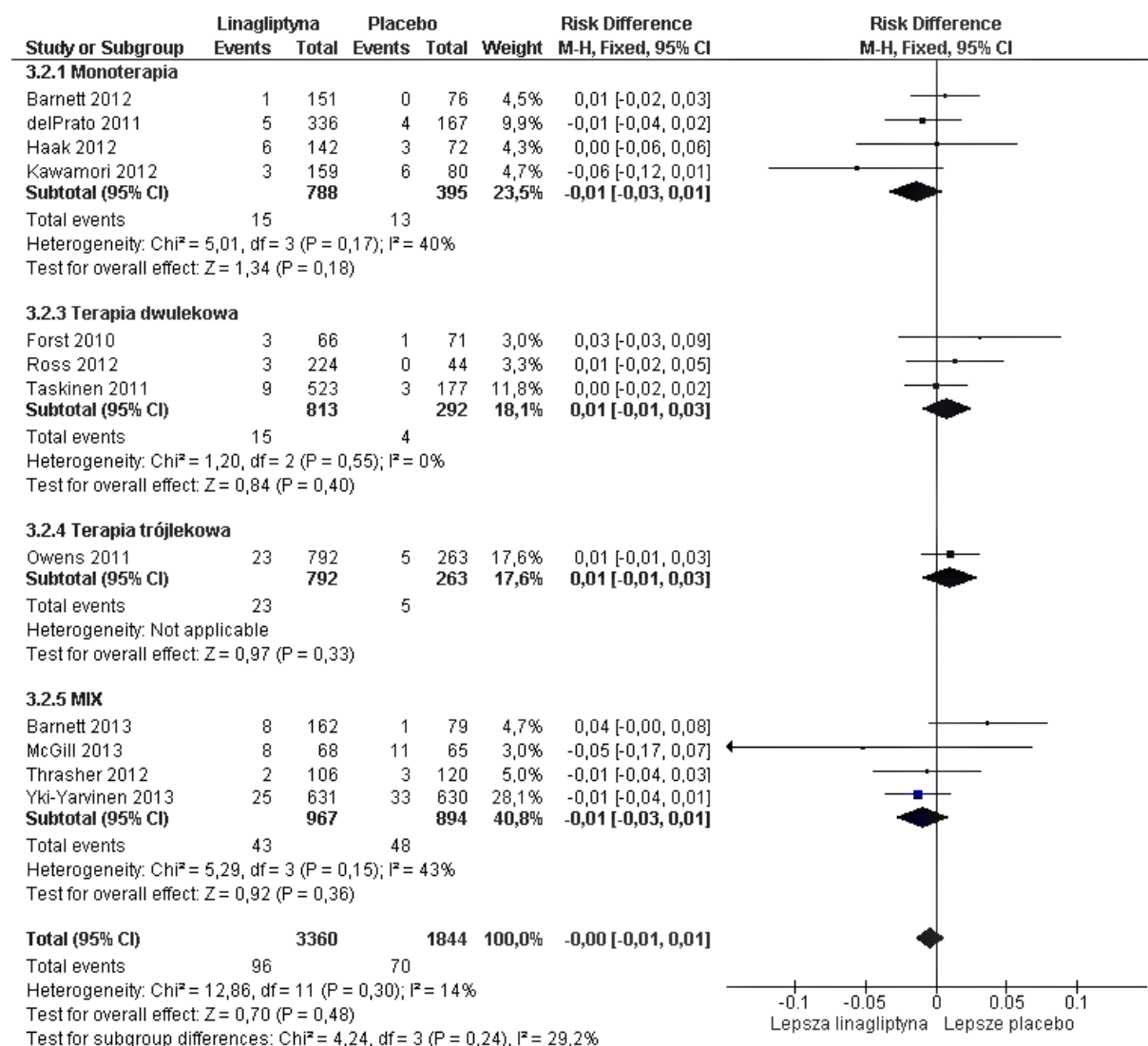
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Monoterapia								
Barnett 2012	18	1/151 (0,7)	0/76 (0)	1,52 (0,06; 37,88)	0,797	0,01 (-0,02; 0,03)	0,586	151,00 (N.A.; N.A.)
del Prato 2011	24	5/336 (1,5)	4/167 (2,4)	0,62 (0,16; 2,32)	0,474	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,503	110,24 (N.A.; N.A.)
Haak 2012	24	6/142 (4,2)	3/72 (4,2)	1,01 (0,25; 4,18)	0,984	0,00 (-0,06; 0,06)	0,984	1704,00 (N.A.; N.A.)
Kawamori 2012	12	3/159 (1,9)	6/80 (7,5)	0,24 (0,06; 0,97)	0,046	-0,06 (-0,12; 0,01)	0,073	17,82 (N.A.; N.A.)
Terapia dwulekowa								
Forst 2010	12	3/66 (4,5)	1/71 (1,4)	3,33 (0,34; 32,87)	0,303	0,03 (-0,03; 0,09)	0,283	31,88 (N.A.; N.A.)
Ross 2012	12	3/224 (1,3)	0/44 (0)	1,41 (0,07; 27,71)	0,823	0,01 (-0,02; 0,05)	0,448	74,67 (N.A.; N.A.)
Taskinen 2011	24	9/523 (1,7)	3/177 (1,7)	1,02 (0,27; 3,79)	0,982	0,00 (-0,02; 0,02)	0,982	3857,13 (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	23/792 (2,9)	5/263 (1,9)	1,54 (0,58; 4,10)	0,384	0,01 (-0,01; 0,03)	0,331	99,71 (N.A.; N.A.)
MIX								
Barnett 2013	24	8/162 (4,9)	1/79 (1,3)	4,05 (0,50; 32,98)	0,191	0,04 (0,00; 0,08)	0,083	27,23 (N.A.; N.A.)
McGill 2013	52	8/68 (11,8)	11/65 (16,9)	0,65 (0,25; 1,75)	0,398	-0,05 (-0,17; 0,07)	0,396	19,39 (N.A.; N.A.)
Thrasher 2012	24	2/106 (1,9)	3/120 (2,5)	0,75 (0,12; 4,58)	0,755	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,752	163,08 (N.A.; N.A.)
Yki-Yarvinen 2013	52	25/631 (4)	33/630 (5,2)	0,75 (0,44; 1,27)	0,281	-0,01 (-0,04; 0,01)	0,279	78,36 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza objęła 12 badań. Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie linagliptyny w porównaniu do grupy placebo, (por. Ryc. 48, Ryc. 49).

Ryc. 48. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 49. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.

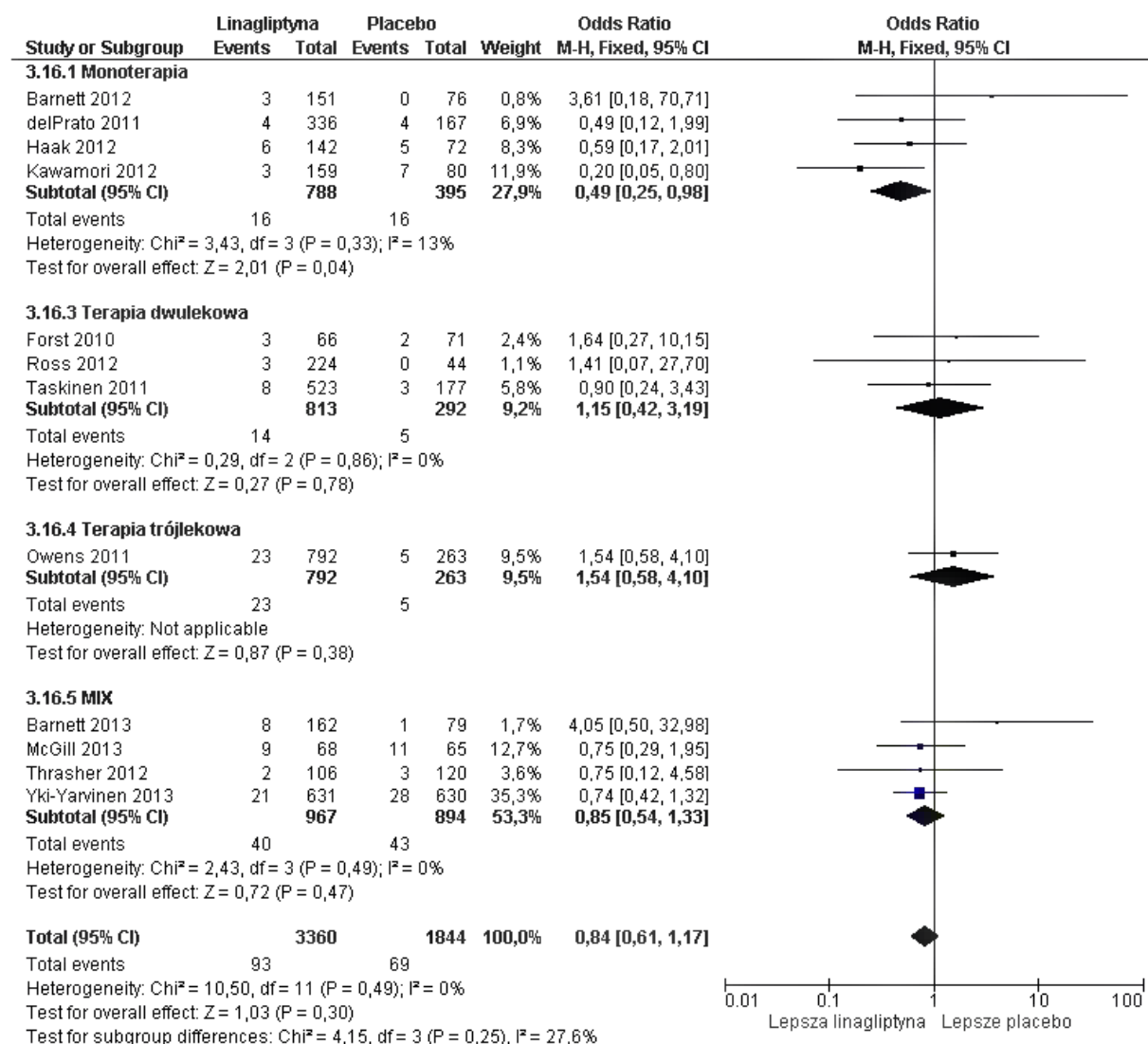


W przypadku, gdy dane pochodziły z tabeli opisującej bezpieczeństwo terapii, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, którzy przzerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych, (por. Tab. 134). Metaanaliza badań wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów, którzy przzerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie linagliptyny w porównaniu do grupy placebo, (por. Ryc. 50, Ryc. 55).

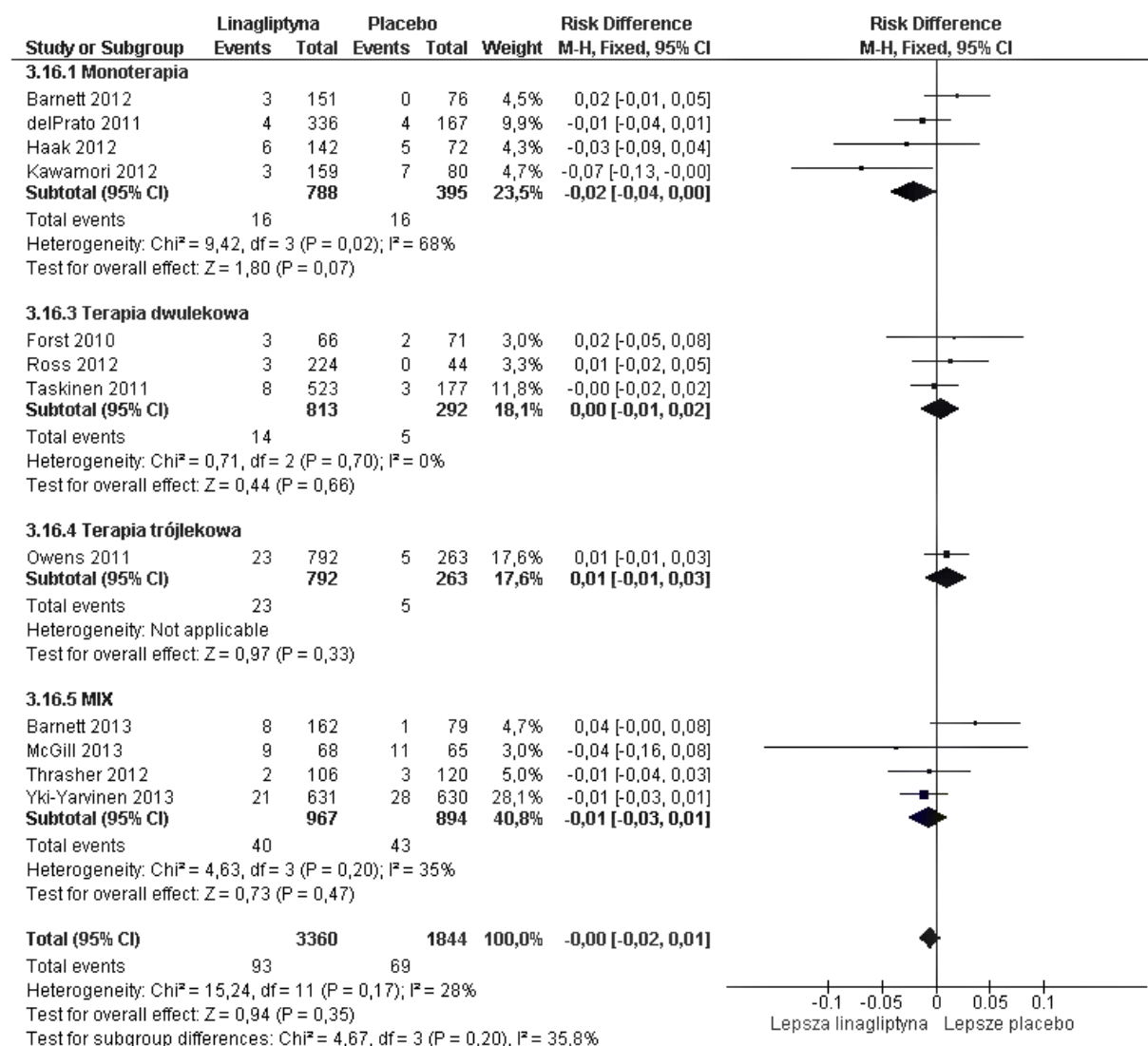
Tab. 134. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo – dane z informacji o zdarzeniach niepożądanych.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Monoterapia								
Barnett 2012	18	3/151 (2)	0/76 (0)	3,61 (0,18; 70,72)	0,398	0,02 (-0,01; 0,05)	0,192	50,33 (N.A.; N.A.)
del Prato 2011	24	4/336 (1,2)	4/167 (2,4)	0,49 (0,12; 1,99)	0,319	-0,01 (-0,04; 0,01)	0,362	83,01 (N.A.; N.A.)
Haak 2012	24	6/142 (4,2)	5/72 (6,9)	0,59 (0,17; 2,01)	0,399	-0,03 (-0,09; 0,04)	0,429	36,78 (N.A.; N.A.)
Kawamori 2012	12	3/159 (1,9)	7/80 (8,8)	0,20 (0,05; 0,80)	0,023	-0,07 (-0,13; 0,00)	0,040	14,57 (7,5; 312,5)
Terapia dwulekowa								
Forst 2010	12	3/66 (4,5)	2/71 (2,8)	1,64 (0,27; 10,16)	0,593	0,02 (-0,05; 0,08)	0,592	57,85 (N.A.; N.A.)
Ross 2012	12	3/224 (1,3)	0/44 (0)	1,41 (0,07; 27,71)	0,823	0,01 (-0,02; 0,05)	0,448	74,67 (N.A.; N.A.)
Taskinen 2011	24	8/523 (1,5)	3/177 (1,7)	0,90 (0,24; 3,43)	0,879	0,00 (-0,02; 0,02)	0,882	605,04 (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	23/792 (2,9)	5/263 (1,9)	1,54 (0,58; 4,10)	0,384	0,01 (-0,01; 0,03)	0,331	99,71 (N.A.; N.A.)
MIX								
Barnett 2013	24	8/162 (4,9)	1/79 (1,3)	4,05 (0,50; 32,98)	0,191	0,04 (0,00; 0,08)	0,083	27,23 (N.A.; N.A.)
McGill 2013	52	9/68 (13,2)	11/65 (16,9)	0,75 (0,29; 1,95)	0,553	-0,04 (-0,16; 0,08)	0,552	27,12 (N.A.; N.A.)
Thrasher 2012	24	2/106 (1,9)	3/120 (2,5)	0,75 (0,12; 4,58)	0,755	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,752	163,08 (N.A.; N.A.)
Yki-Yarvinen 2013	52	21/631 (3,3)	28/630 (4,4)	0,74 (0,42; 1,32)	0,307	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,305	89,57 (N.A.; N.A.)

Ryc. 50. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 51. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.1.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane²

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetkach pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (por. Tab. 135).

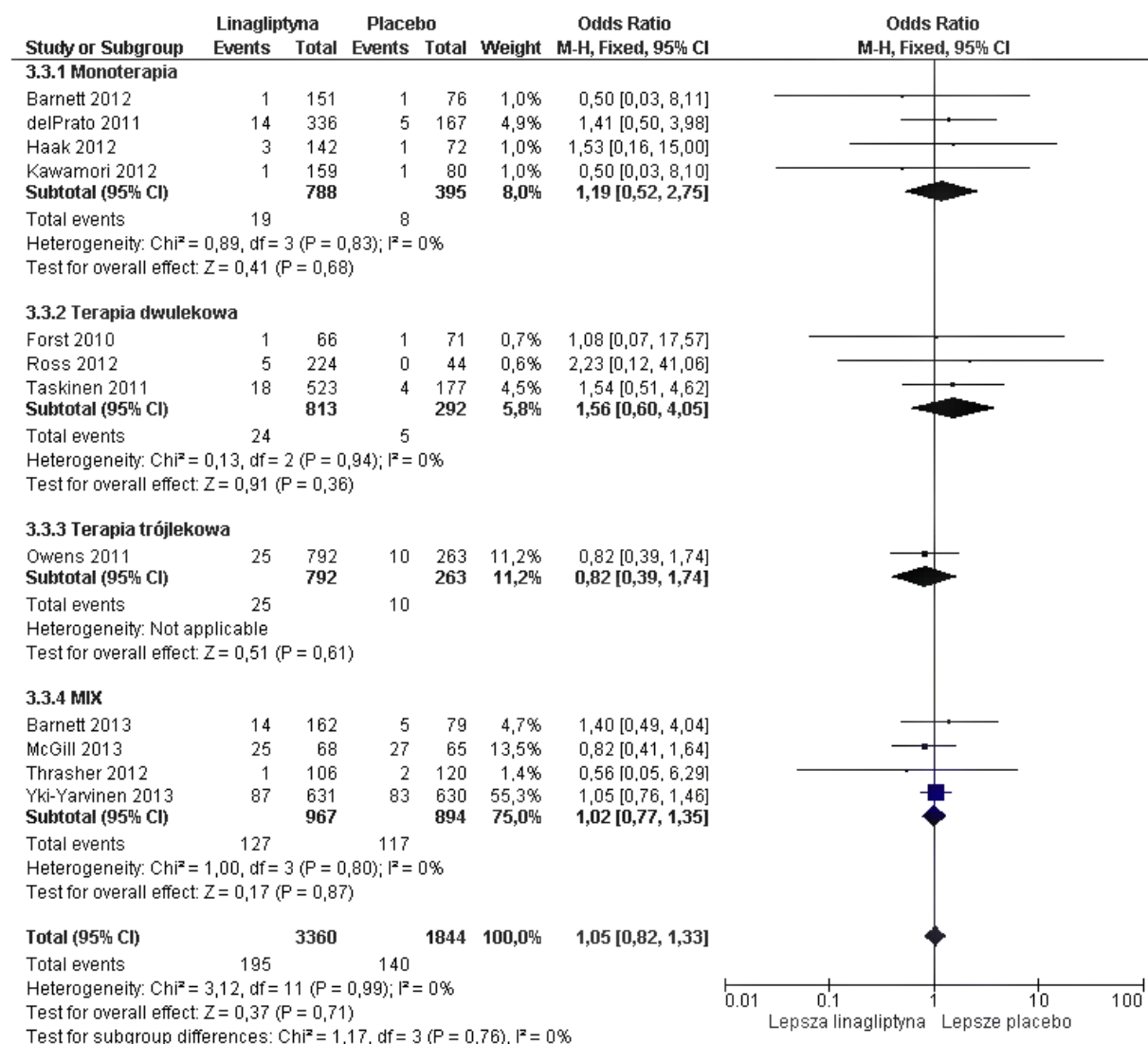
Tab. 135. Ciężkie zdarzenia niepożądane, linagliptyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Monoterapia								
Barnett 2012	18	1/151 (0,7)	1/76 (1,3)	0,50 (0,03; 8,11)	0,626	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,655	153,01 (N.A.; N.A.)
del Prato 2011	24	14/336 (4,2)	5/167 (3)	1,41 (0,50; 3,98)	0,518	0,01 (-0,02; 0,05)	0,493	85,28 (N.A.; N.A.)
Haak 2012	24	3/142 (2,1)	1/72 (1,4)	1,53 (0,16; 15,00)	0,714	0,01 (-0,03; 0,04)	0,693	138,16 (N.A.; N.A.)
Kawamori 2012	12	1/159 (0,6)	1/80 (1,3)	0,50 (0,03; 8,10)	0,626	-0,01 (-0,03; 0,02)	0,655	161,01 (N.A.; N.A.)
Terapia dwulekowa								
Forst 2010	12	1/66 (1,5)	1/71 (1,4)	1,08 (0,07; 17,57)	0,959	0,00 (-0,04; 0,04)	0,959	937,20 (N.A.; N.A.)
Ross 2012	12	5/224 (2,2)	0/44 (0)	2,23 (0,12; 41,06)	0,589	0,02 (-0,01; 0,06)	0,233	44,80 (N.A.; N.A.)
Taskinen 2011	24	18/523 (3,4)	4/177 (2,3)	1,54 (0,51; 4,62)	0,439	0,01 (-0,02; 0,04)	0,389	84,62 (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	25/792 (3,2)	10/263 (3,8)	0,82 (0,39; 1,74)	0,613	-0,01 (-0,03; 0,02)	0,628	154,87 (N.A.; N.A.)
MIX								
Barnett 2013	24	14/162 (8,6)	5/79 (6,3)	1,40 (0,49; 4,04)	0,533	0,02 (-0,05; 0,09)	0,511	43,24 (N.A.; N.A.)
McGill 2013	52	25/68 (36,8)	27/65 (41,5)	0,82 (0,41; 1,64)	0,573	-0,05 (-0,21; 0,12)	0,573	20,95 (N.A.; N.A.)
Thrasher 2012	24	1/106 (0,9)	2/120 (1,7)	0,56 (0,05; 6,29)	0,640	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,629	138,26 (N.A.; N.A.)
Yki-Yarvinen 2013	52	87/631 (13,8)	83/630 (13,2)	1,05 (0,76; 1,46)	0,750	0,01 (-0,03; 0,04)	0,750	163,12 (N.A.; N.A.)

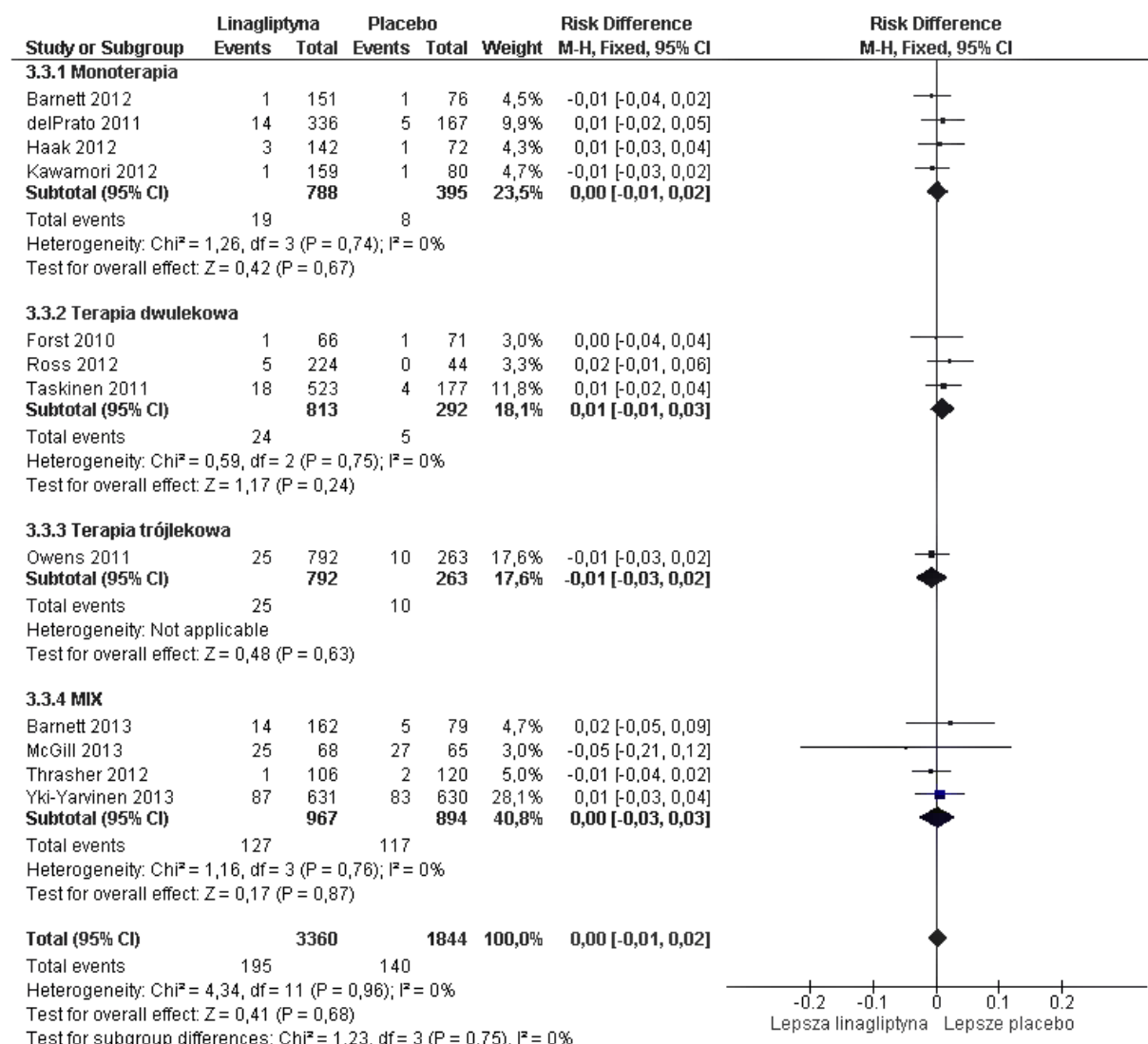
Metaanaliza, do której włączono 12 badań, wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, (por. Ryc. 52, Ryc. 53).

² serious adverse event - ciężkie zdarzenie niepożądane; severe adverse event - ostre zdarzenie niepożądane

Ryc. 52. Ciężkie zdarzenia niepożądane, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 53. Ciężkie zdarzenia niepożądane, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka



7.2.1.5 Przerwanie terapii z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, (por. Tab. 136).

Tab. 136. Przerwanie terapii z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Monoterapia								
Kawamori 2012	12	1/159 (0,6)	0/80 (0)	1,52 (0,06; 37,83)	0,797	0,01 (-0,02; 0,03)	0,587	159,00 (N.A.; N.A.)

7.2.1.6 Ostre zdarzenia niepożądane

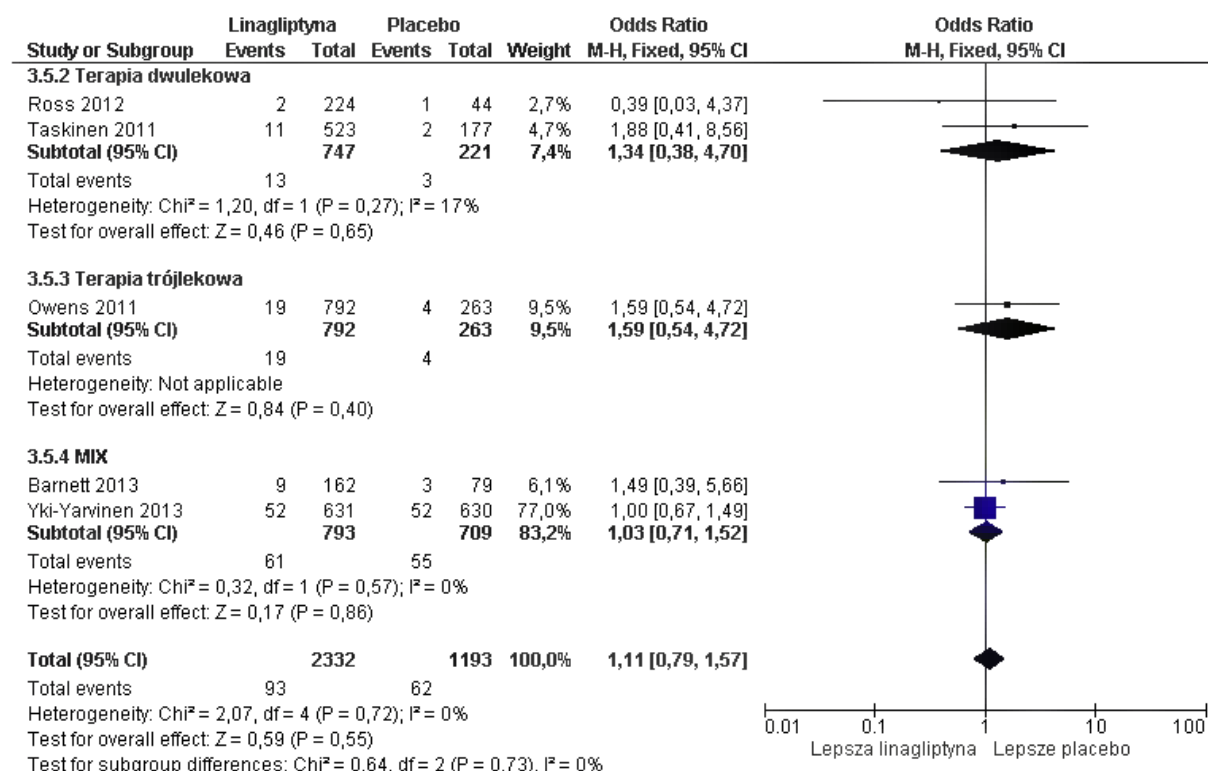
Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetkach pacjentów, u których wystąpiły ostre zdarzenia niepożądane, (por. Tab. 137).

Tab. 137. Ostre zdarzenia niepożądane, linagliptyna vs placebo.

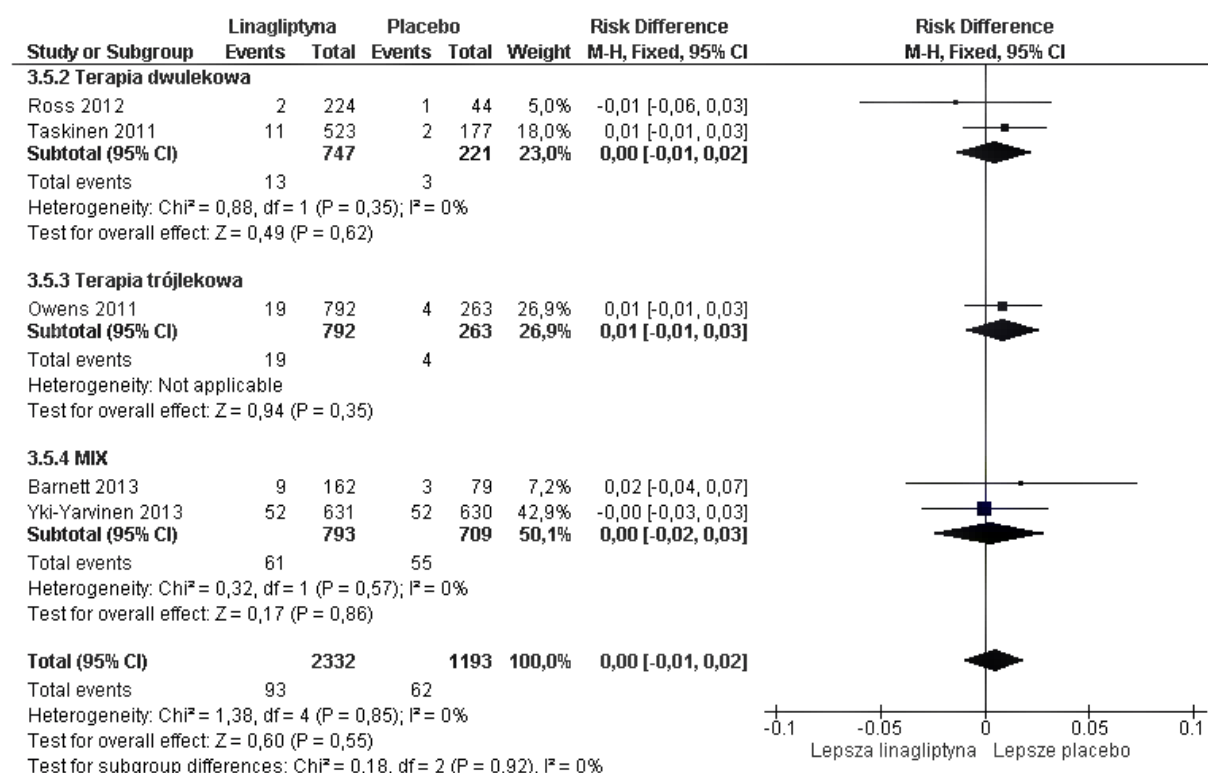
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Terapia dwulekowa								
Ross 2012	12	2/224 (0,9)	1/44 (2,3)	0,39 (0,03; 4,37)	0,443	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,554	72,47 (N.A.; N.A.)
Taskinen 2011	24	11/523 (2,1)	2/177 (1,1)	1,88 (0,41; 8,56)	0,415	0,01 (-0,01; 0,03)	0,336	102,74 (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	19/792 (2,4)	4/263 (1,5)	1,59 (0,54; 4,72)	0,402	0,01 (-0,01; 0,03)	0,345	113,89 (N.A.; N.A.)
MIX								
Barnett 2013	24	9/162 (5,6)	3/79 (3,8)	1,49 (0,39; 5,66)	0,558	0,02 (-0,04; 0,07)	0,531	56,88 (N.A.; N.A.)
Yki-Yarvinen 2013	52	52/631 (8,2)	52/630 (8,3)	1,00 (0,67; 1,49)	0,993	0,00 (-0,03; 0,03)	0,993	7644,81 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza wyników wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetkach pacjentów, u których wystąpiły ostre zdarzenia niepożądane, (por. Ryc. 54, Ryc. 55).

Ryc. 54. Ostre zdarzenia niepożądane, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 55. Ostre zdarzenia niepożądane, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.1.7 Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (por. Tab. 138).

Tab. 138. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, linagliptyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Monoterapia								
Kawamori 2012	12	1/159 (0,6)	2/80 (2,5)	0,25 (0,02; 2,76)	0,256	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,313	53,45 (N.A.; N.A.)

7.2.1.8 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

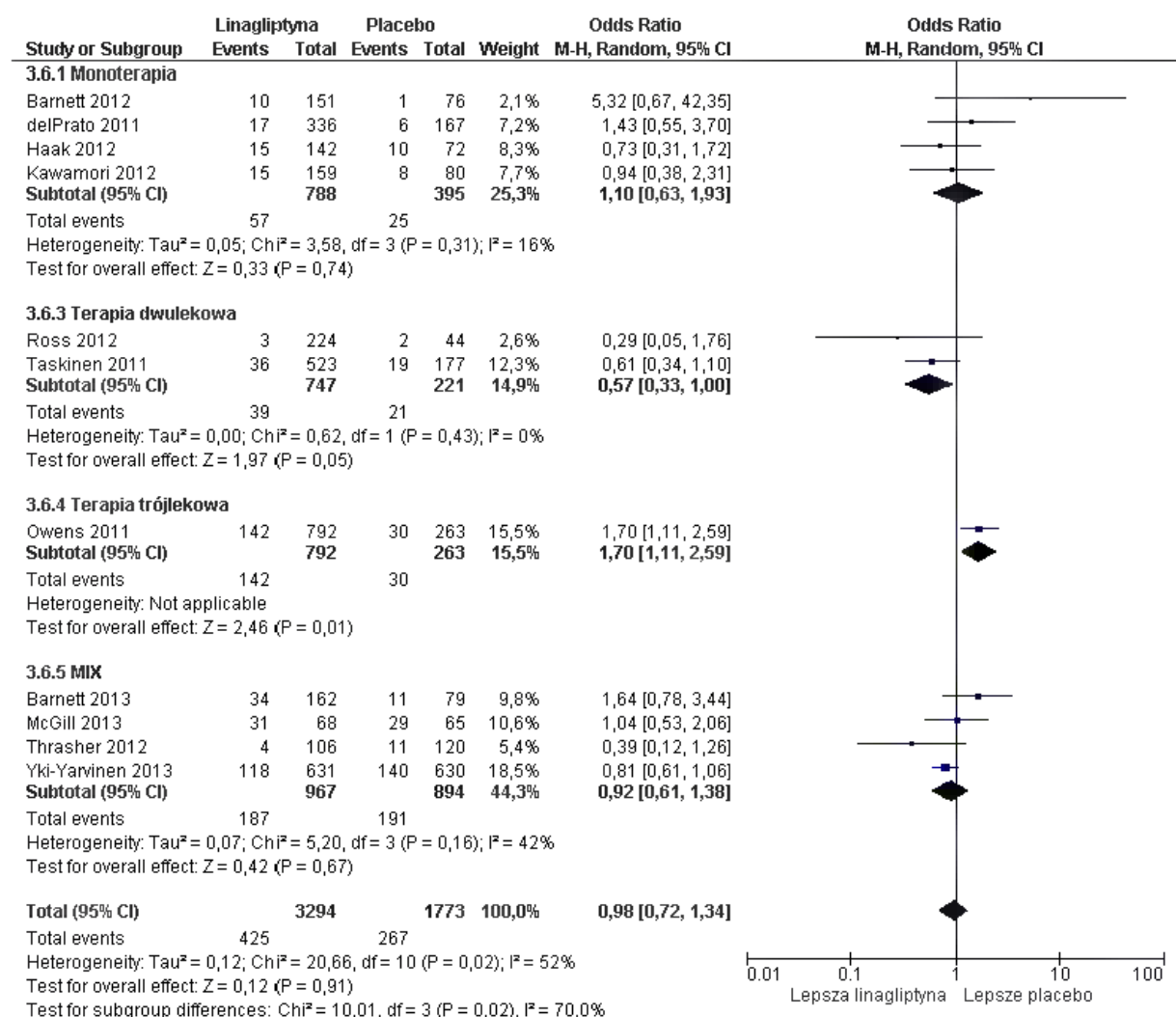
We wszystkich badaniach oprócz badania Owens 2011, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, (por. Tab. 139). W badaniu Owens 2011 odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w porównaniu do odsetka obserwowanego w grupie kontrolnej, OR=1,70, 95% CI=(1,11; 2,59), p=0,014, RD=0,07, 95% CI=(0,02; 0,11), p=0,006.

Tab. 139. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, linagliptyna vs placebo.

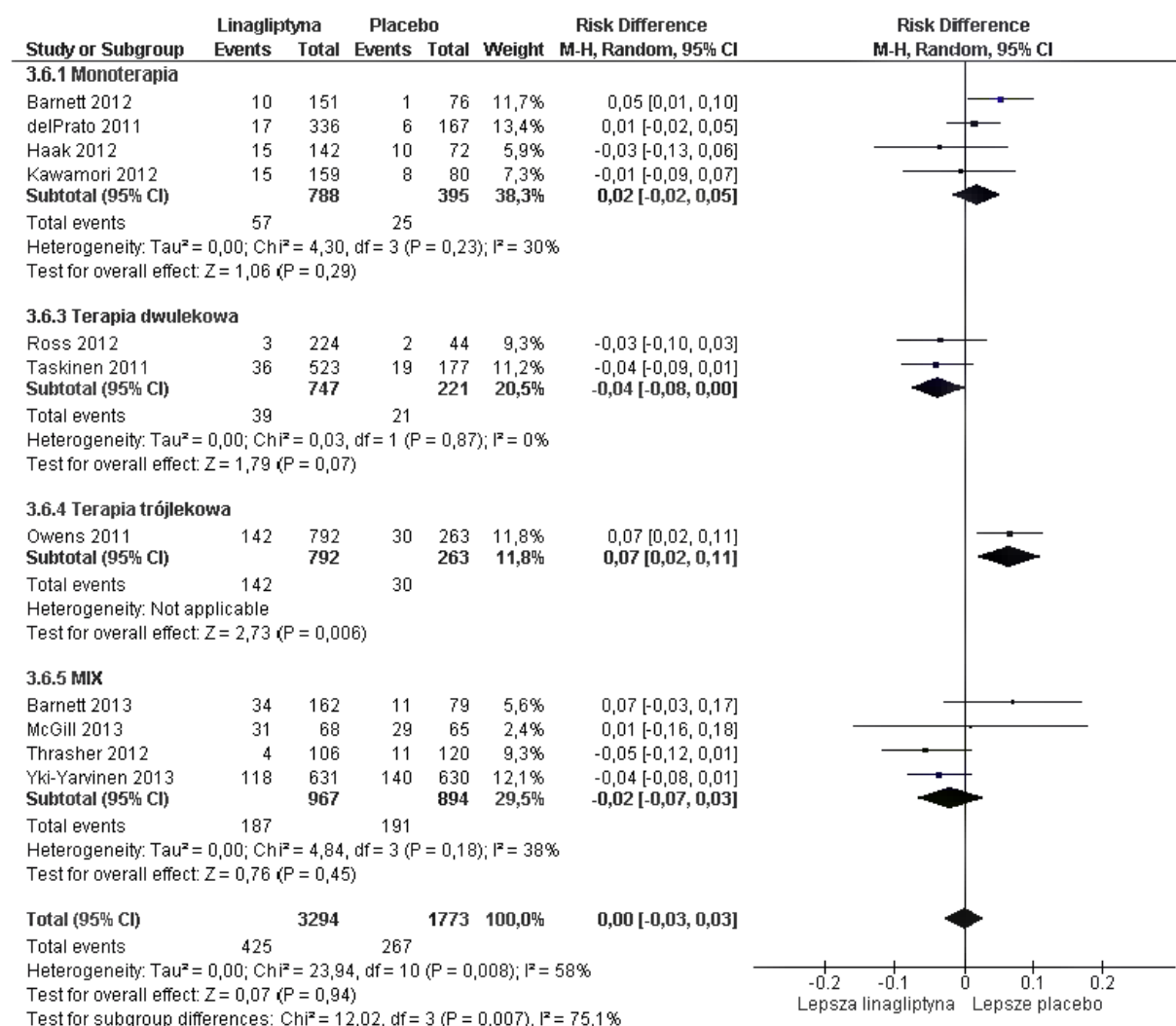
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Monoterapia								
Barnett 2012	18	10/151 (6,6)	1/76 (1,3)	5,32 (0,67; 42,35)	0,114	0,05 (0,01; 0,10)	0,028	18,84 (10,0; 171,0)
del Prato 2011	24	17/336 (5,1)	6/167 (3,6)	1,43 (0,55; 3,70)	0,460	0,01 (-0,02; 0,05)	0,433	68,18 (N.A.; N.A.)
Haak 2012	24	15/142 (10,6)	10/72 (13,9)	0,73 (0,31; 1,72)	0,475	-0,03 (-0,13; 0,06)	0,491	30,07 (N.A.; N.A.)
Kawamori 2012	12	15/159 (9,4)	8/80 (10,0)	0,94 (0,38; 2,31)	0,889	-0,01 (-0,09; 0,07)	0,890	176,67 (N.A.; N.A.)
Terapia dwulekowa								
Ross 2012	12	3/224 (1,3)	2/44 (4,5)	0,29 (0,05; 1,76)	0,176	-0,03 (-0,10; 0,03)	0,321	31,19 (N.A.; N.A.)
Taskinen 2011	24	36/523 (6,9)	19/177 (10,7)	0,61 (0,34; 1,10)	0,102	-0,04 (-0,09; 0,01)	0,135	25,97 (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	142/792 (17,9)	30/263 (11,4)	1,70 (1,11; 2,59)	0,014	0,07 (0,02; 0,11)	0,006	15,33 (8,9; 54,3)
MIX								
Barnett 2013	24	34/162 (21)	11/79 (13,9)	1,64 (0,78; 3,44)	0,189	0,07 (-0,03; 0,17)	0,161	14,16 (N.A.; N.A.)
McGill 2013	52	31/68 (45,6)	29/65 (44,6)	1,04 (0,53; 2,06)	0,910	0,01 (-0,16; 0,18)	0,910	102,79 (N.A.; N.A.)
Thrasher 2012	24	4/106 (3,8)	11/120 (9,2)	0,39 (0,12; 1,26)	0,115	-0,05 (-0,12; 0,01)	0,094	18,54 (N.A.; N.A.)
Yki-Järvinen 2013	52	118/631 (18,7)	140/630 (22,2)	0,81 (0,61; 1,06)	0,122	-0,04 (-0,08; 0,01)	0,121	28,40 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, (por. Ryc. 56, Ryc. 57). Należy mieć jednak na uwadze wysoką heterogeniczność metaanalizy ($I^2 > 50,0$). W terapii dwulekowej w badaniach Ross 2012 i Taskinen 2011 odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, były niższe wśród przyjmujących linagliptynę, jednak wyniki metaanalizy nie osiągnęły istotności statystycznej. W terapii trójlekowej odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, był istotnie wyższy w grupie przyjmujących linagliptynę.

Ryc. 56. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 57. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka



7.2.1.9 Zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo - jelitowym

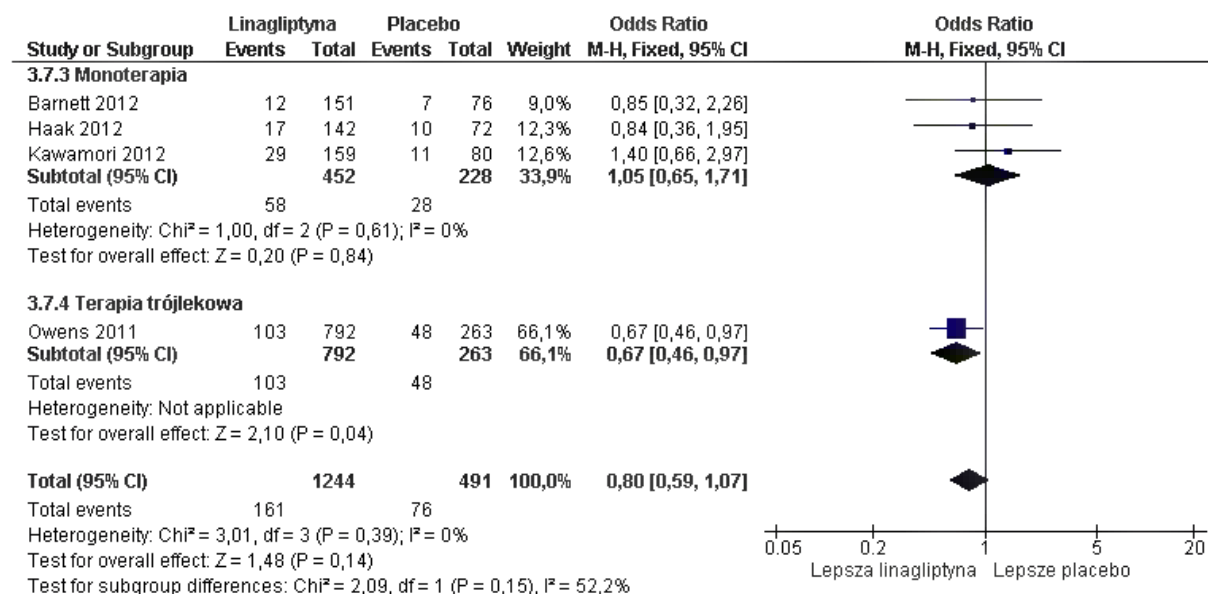
We wszystkich badaniach oprócz badania Owens 2011, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym, (por. Tab. 140). W badaniu Owens 2011 odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym, był istotnie statystycznie niższy wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w porównaniu do odsetka obserwowanego w grupie kontrolnej, OR=0,67, 95% CI=(0,46; 0,97), p=0,036, RD=-0,05, 95% CI=(-0,10; 0,00), p=0,049.

Tab. 140. Zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo - jelitowym, linagliptyna vs placebo.

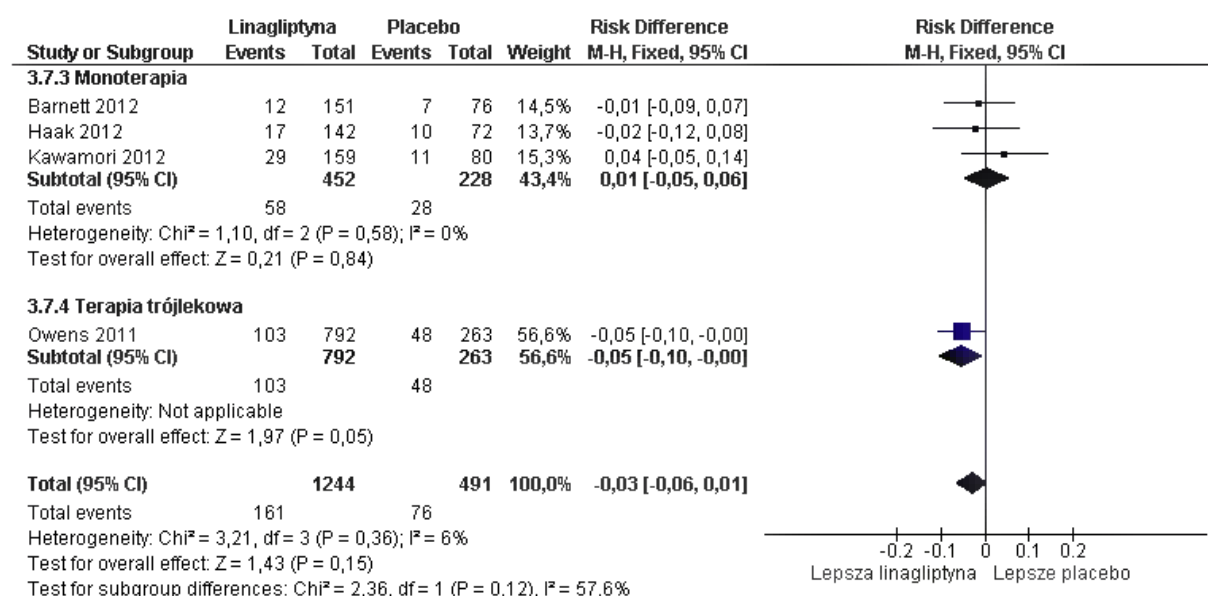
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Monoterapia								
Barnett 2012	18	12/151 (7,9)	7/76 (9,2)	0,85 (0,32; 2,26)	0,746	-0,01 (-0,09; 0,07)	0,751	79,14 (N.A.; N.A.)
Haak 2012	24	17/142 (12)	10/72 (13,9)	0,84 (0,36; 1,95)	0,690	-0,02 (-0,12; 0,08)	0,696	52,16 (N.A.; N.A.)
Kawamori 2012	12	29/159 (18,2)	11/80 (13,8)	1,40 (0,66; 2,97)	0,382	0,04 (-0,05; 0,14)	0,362	22,28 (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	103/792 (13)	48/263 (18,3)	0,67 (0,46; 0,97)	0,036	-0,05 (-0,10; 0,00)	0,049	19,06 (9,6; 4392,2)

Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym, (por. Ryc. 58, Ryc. 59).

Ryc. 58. Zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo - jelitowym, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 59. Zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo - jelitowym, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.1.10 Infekcje

We wszystkich badaniach oprócz badania Owens 2011, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiły infekcje, (por. Tab. 141, Tab. 144). W badaniu Owens 2011 odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje był istotnie statystycznie niższy wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w porównaniu do odsetka obserwowanego w grupie kontrolnej, OR=0,67, 95% CI=(0,49; 0,92), p=0,014, RD=-0,07 95% CI=(-0,14; 0,01), p=0,018.

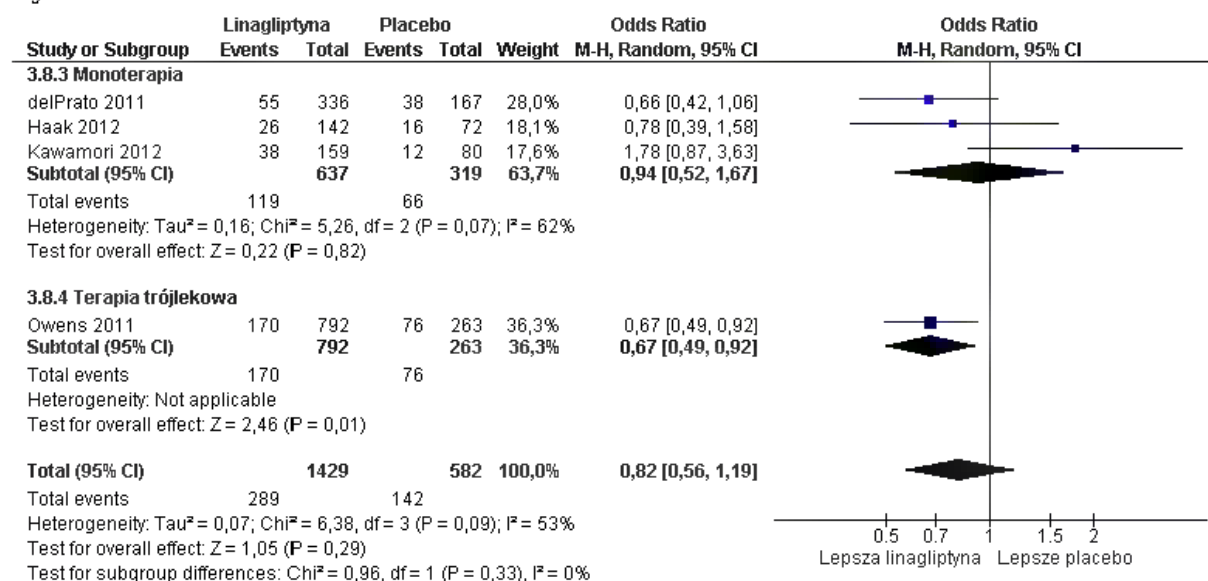
Tab. 141. Infekcje, linagliptyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Monoterapia								
del Prato 2011	24	55/336 (16,4)	38/167 (22,8)	0,66 (0,42; 1,06)	0,084	-0,06 (-0,14; 0,01)	0,095	15,66 (N.A.; N.A.)
Haak 2012	24	26/142 (18,3)	16/72 (22,2)	0,78 (0,39; 1,58)	0,497	-0,04 (-0,15; 0,08)	0,506	25,56 (N.A.; N.A.)
Kawamori 2012	12	38/159 (23,9)	12/80 (15)	1,78 (0,87; 3,63)	0,113	0,09 (-0,01; 0,19)	0,089	11,24 (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	170/792 (21,5)	76/263 (28,9)	0,67 (0,49; 0,92)	0,014	-0,07 (-0,14; -0,01)	0,018	13,45 (7,3; 79,8)

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia linagliptyną jest związana z istotnie statystycznie rzadszym w porównaniu do grupy kontrolnej występowaniem infekcji, OR=0,77, 95% CI=(0,61; 0,96), p=0,02, RD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,01), p=0,03, (por.

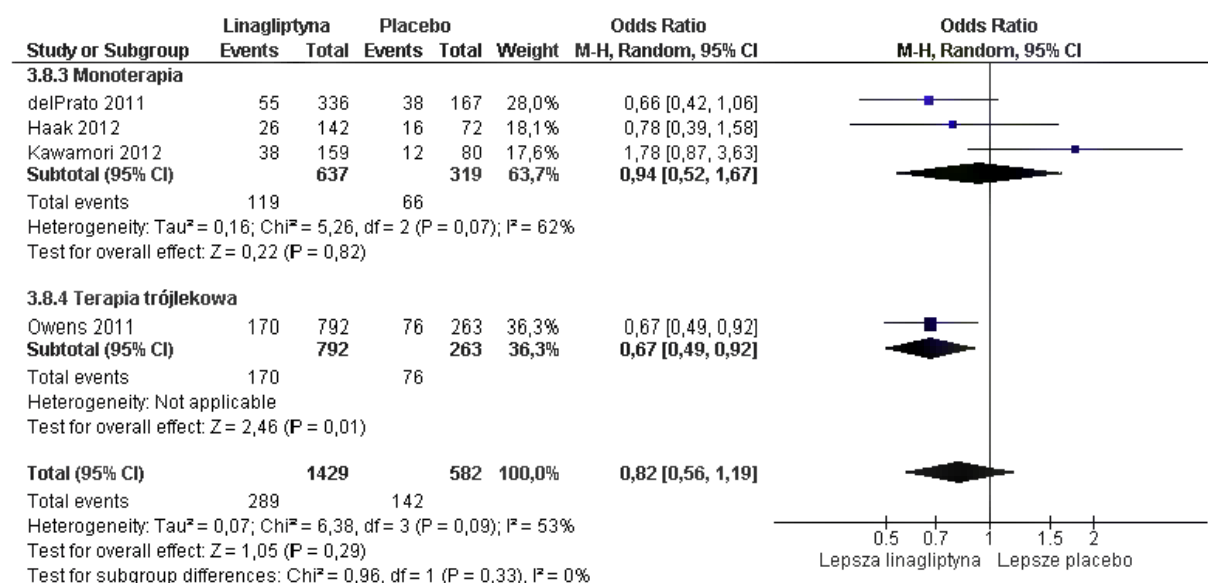
Ryc.

60,

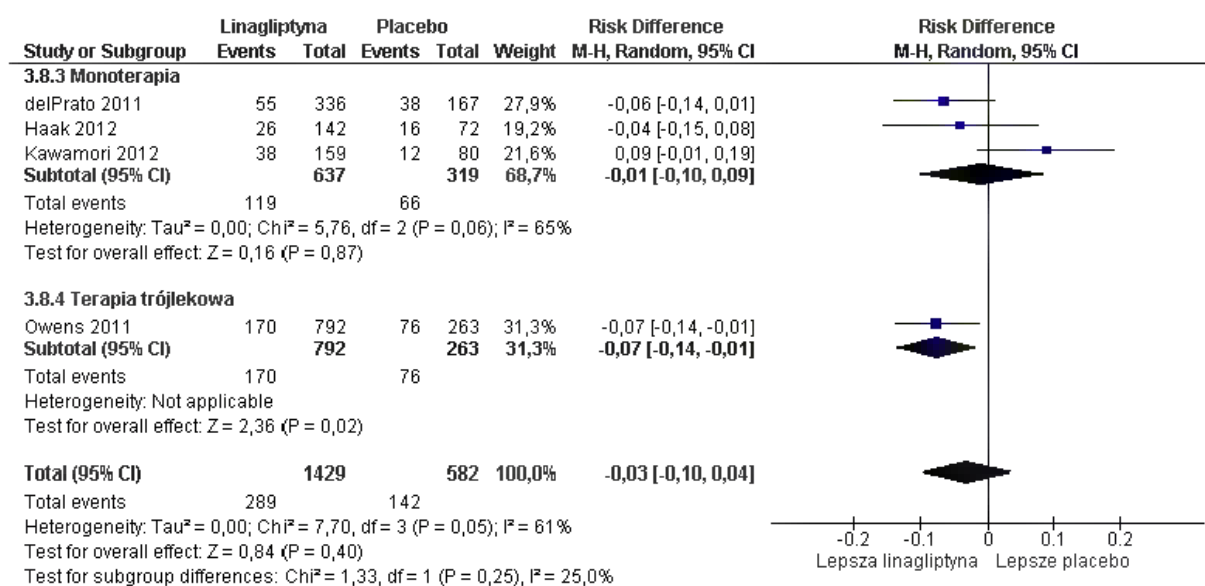


Ryc. 61).

Ryc. 60. Infekcje, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 61. Infekcje, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka



7.2.1.11 Hipoglikemia

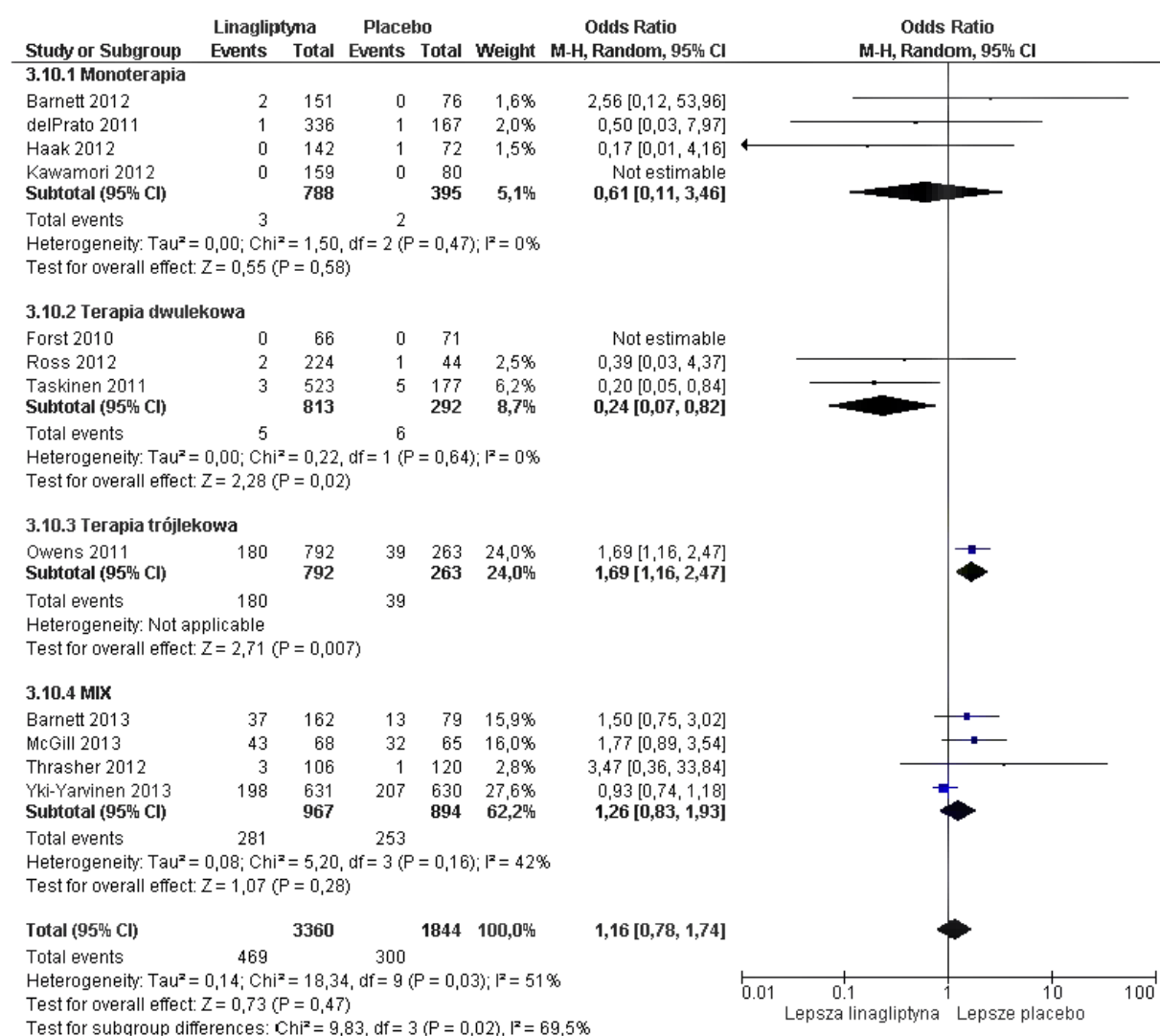
We wszystkich badaniach oprócz badania Owens 2011 i Taskinen 2011, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia, (por. Tab. 142). W badaniu Owens 2011 odsetek pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w porównaniu do odsetka obserwowanego w grupie kontrolnej, OR=1,69, 95% CI=(1,16; 2,47), p=0,007, RD=0,08, 95% CI=(0,03; 0,13), p=0,003. W badaniu Taskinen 2011 odsetek pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia był niższy wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę, w porównaniu do grupy kontrolnej, iloraz szans był istotny statystycznie, OR=0,20, 95% CI=(0,05; 0,84), p=0,028, natomiast różnica ryzyka nie osiągnęła istotności statystycznej, RD=-0,02, 95% CI=(-0,05; 0,00), p=0,081.

Tab. 142. Hipoglikemia, linagliptyna vs placebo.

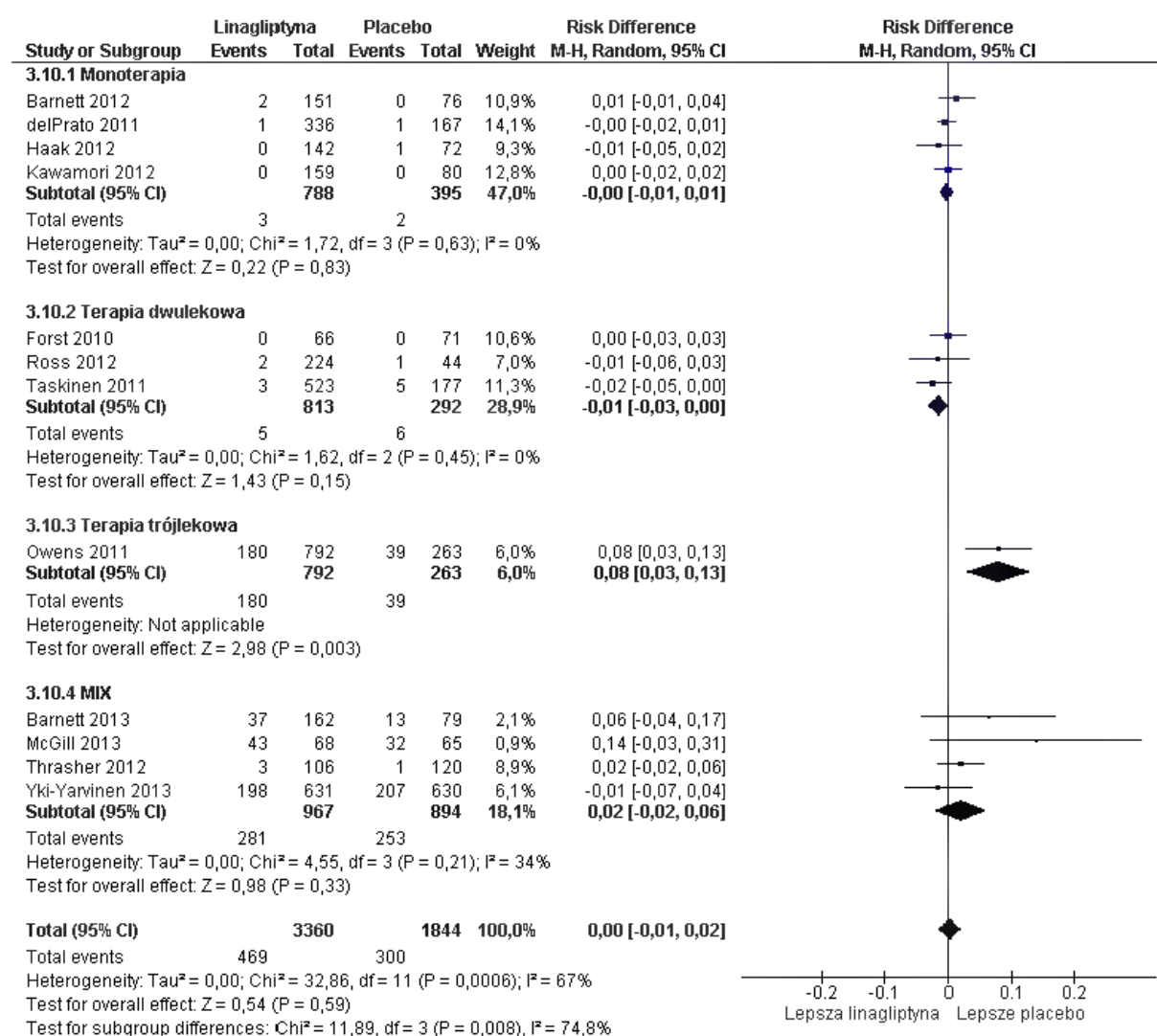
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Monoterapia								
Barnett 2012	18	2/151 (1,3)	0/76 (0)	2,56 (0,12; 53,96)	0,546	0,01 (-0,01; 0,04)	0,337	75,50 (N.A.; N.A.)
del Prato 2011	24	1/336 (0,3)	1/167 (0,6)	0,50 (0,03; 7,97)	0,620	0,00 (-0,02; 0,01)	0,652	332,02 (N.A.; N.A.)
Haak 2012	24	0/142 (0)	1/72 (1,4)	0,17 (0,01; 4,16)	0,275	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,423	72,00 (N.A.; N.A.)
Kawamori 2012	12	0/159 (0)	0/80 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Terapia dwulekowa								
Forst 2010	12	0/66 (0)	0/71 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Ross 2012	12	2/224 (0,9)	1/44 (2,3)	0,39 (0,03; 4,37)	0,443	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,554	72,47 (N.A.; N.A.)
Taskinen 2011	24	3/523 (0,6)	5/177 (2,8)	0,20 (0,05; 0,84)	0,028	-0,02 (-0,05; 0,00)	0,081	44,42 (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	180/792 (22,7)	39/263 (14,8)	1,69 (1,16; 2,47)	0,007	0,08 (0,03; 0,13)	0,003	12,66 (7,6; 37,0)
MIX								
Barnett 2013	24	37/162 (22,8)	13/79 (16,5)	1,50 (0,75; 3,02)	0,253	0,06 (-0,04; 0,17)	0,230	15,66 (N.A.; N.A.)
McGill 2013	52	43/68 (63,2)	32/65 (49,2)	1,77 (0,89; 3,54)	0,105	0,14 (-0,03; 0,31)	0,100	7,14 (N.A.; N.A.)
Thrasher 2012	24	3/106 (2,8)	1/120 (0,8)	3,47 (0,36; 33,84)	0,285	0,02 (-0,02; 0,06)	0,270	50,08 (N.A.; N.A.)
Yki-Yarvinen 2013	52	198/631 (31,4)	207/630 (32,9)	0,93 (0,74; 1,18)	0,574	-0,01 (-0,07; 0,04)	0,574	67,64 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia, (por. Ryc. 62, Ryc. 63).

Ryc. 62. Hipoglikemia, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 63. Hipoglikemia, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.1.12 Ciężka hipoglikemia

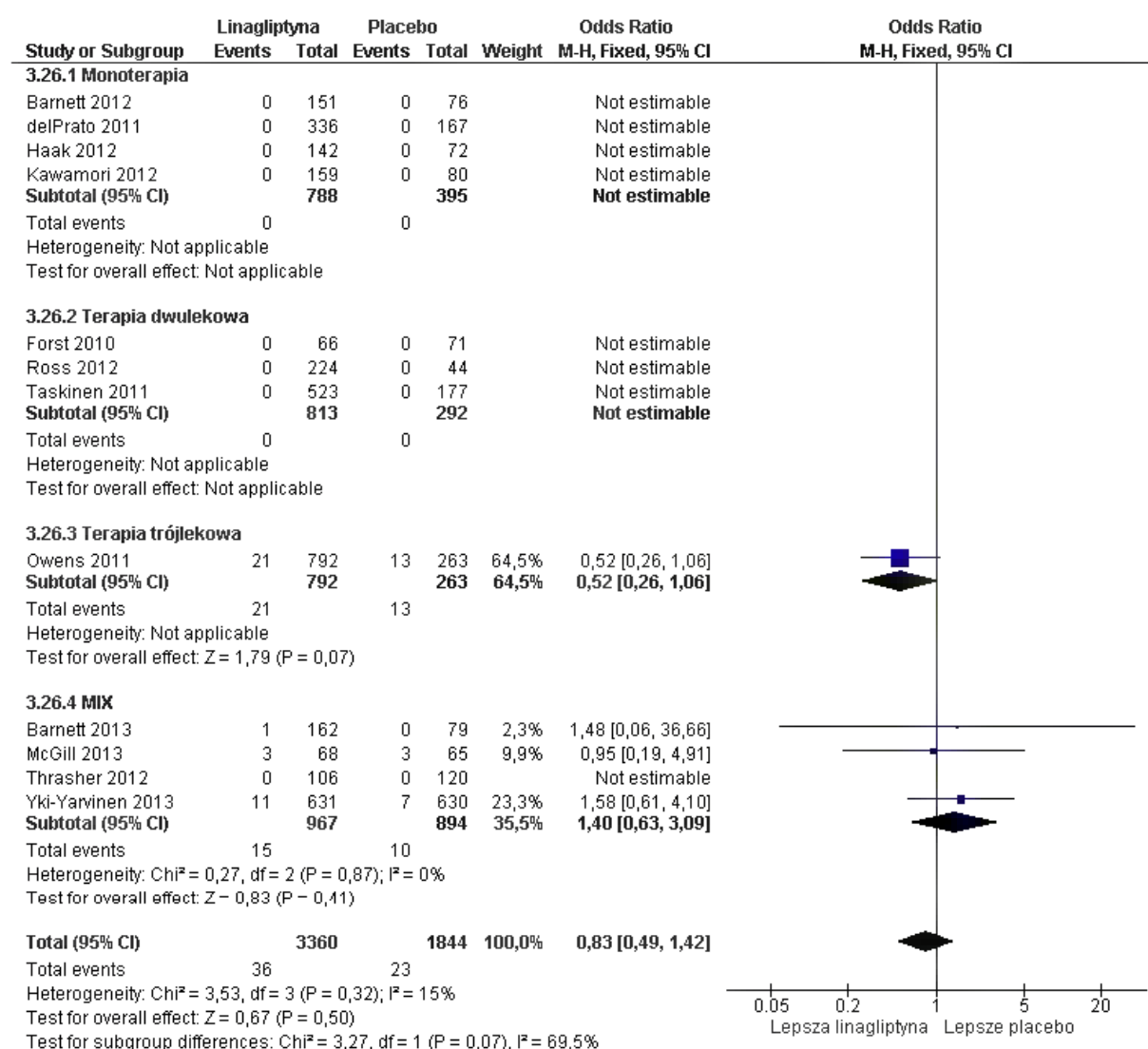
Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiła ciężka hipoglikemia, (por. Tab. 143).

Tab. 143. Ciężka hipoglikemia, linagliptyna vs placebo.

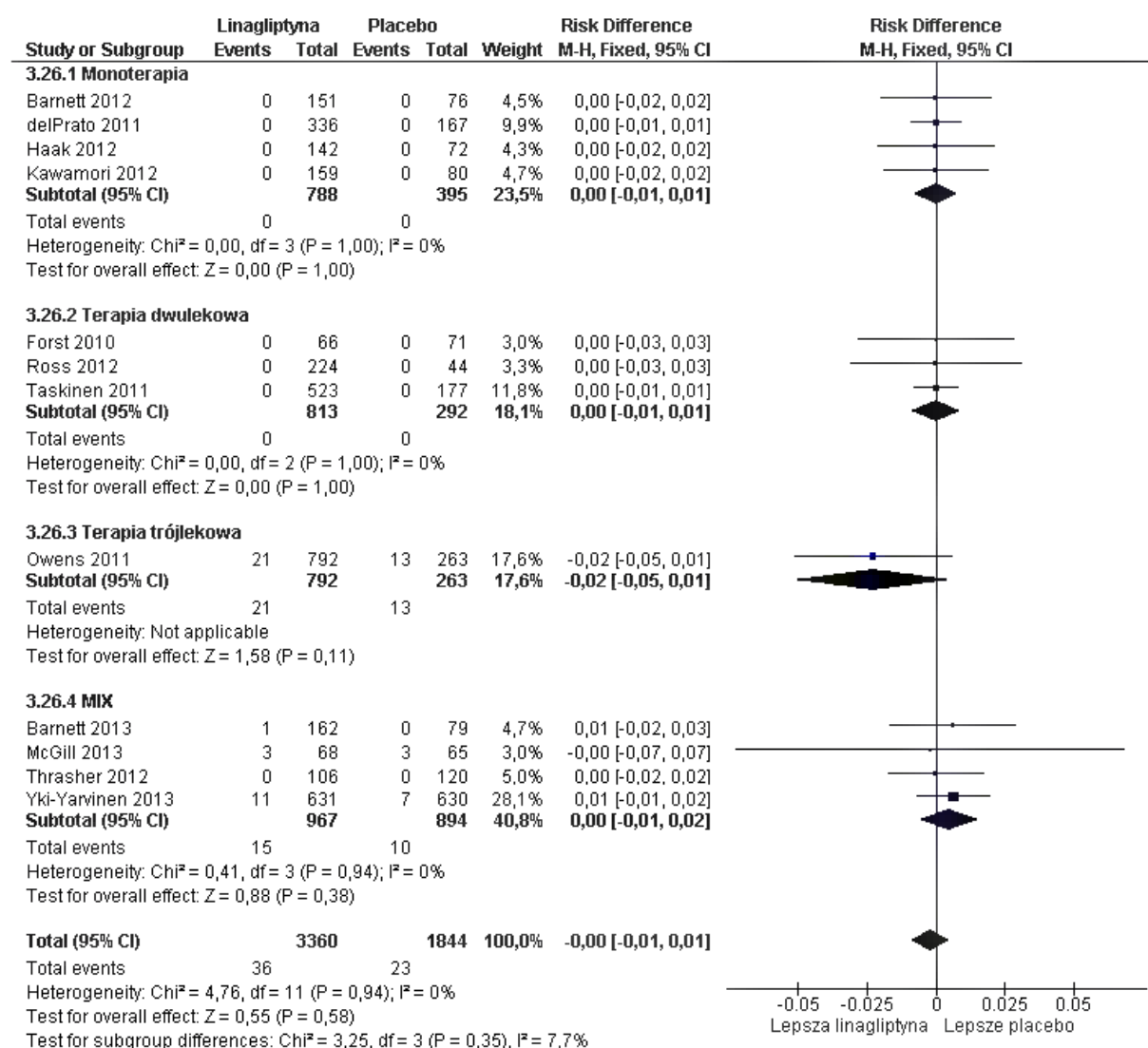
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Monoterapia								
Barnett 2012	18	0/151 (0)	0/76 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
del Prato 2011	24	0/336 (0)	0/167 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Haak 2012	24	0/142 (0)	0/72 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Kawamori 2012	12	0/159 (0)	0/80 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Terapia dwulekowa								
Forst 2010	12	0/66 (0)	0/71 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Ross 2012	12	0/224 (0)	0/44 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Taskinen 2011	24	0/523 (0)	0/177 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	21/792 (2,7)	13/263 (4,9)	0,52 (0,26; 1,06)	0,073	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,115	43,64 (N.A.; N.A.)
MIX								
Barnett 2013	24	1/162 (0,6)	0/79 (0)	1,48 (0,06; 36,66)	0,812	0,01 (-0,01; 0,02)	0,316	162,00 (N.A.; N.A.)
McGill 2013	52	3/68 (4,4)	3/65 (4,6)	0,95 (0,19; 4,91)	0,955	0,00 (-0,07; 0,07)	0,955	491,11 (N.A.; N.A.)
Thrasher 2012	24	0/106 (0)	0/120 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Yki-Yarvinen 2013	52	11/631 (1,7)	7/630 (1,1)	1,58 (0,61; 4,10)	0,348	0,01 (-0,01; 0,02)	0,344	158,19 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiła ciężka hipoglikemia, (por. Ryc. 64, Ryc. 63 Ryc. 65).

Ryc. 64. Ciężka hipoglikemia, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 65. Ciężka hipoglikemia, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.1.13 Hiperglikemia

We wszystkich badaniach oprócz del Prato 2011 i Thrasher 2012 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiła hiperglikemia, (por. Tab. 144).

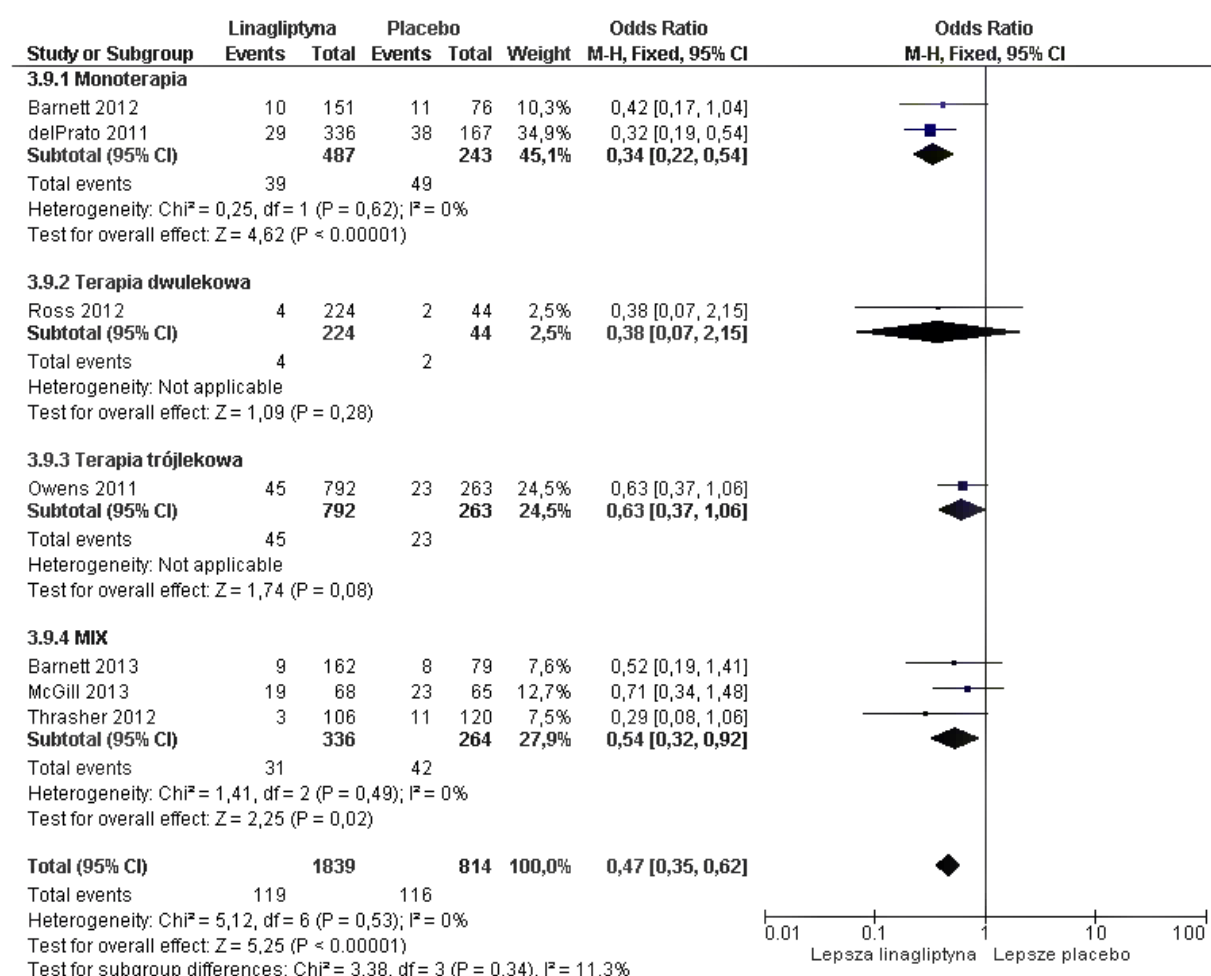
W badaniu del Prato 2011 odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, był istotnie niższy wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w porównaniu do odsetka obserwowanego w grupie kontrolnej, OR=0,32, 95% CI=(0,19; 0,54), $p < 0,0001$, RD=-0,14, 95% CI=(-0,21; -0,07), $p < 0,0001$. W badaniu Thrasher 2012 odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperglikemia był niższy wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę, w porównaniu do grupy kontrolnej, różnica ryzyka była istotna statystycznie, RD=-0,06, 95% CI=(-0,124; 0,00), $p = 0,040$, natomiast iloraz szans nie osiągnął istotności statystycznej, OR=0,29, 95% CI=(0,08; 1,06), $p = 0,062$.

Tab. 144. Hiperglikemia, linagliptyna vs placebo.

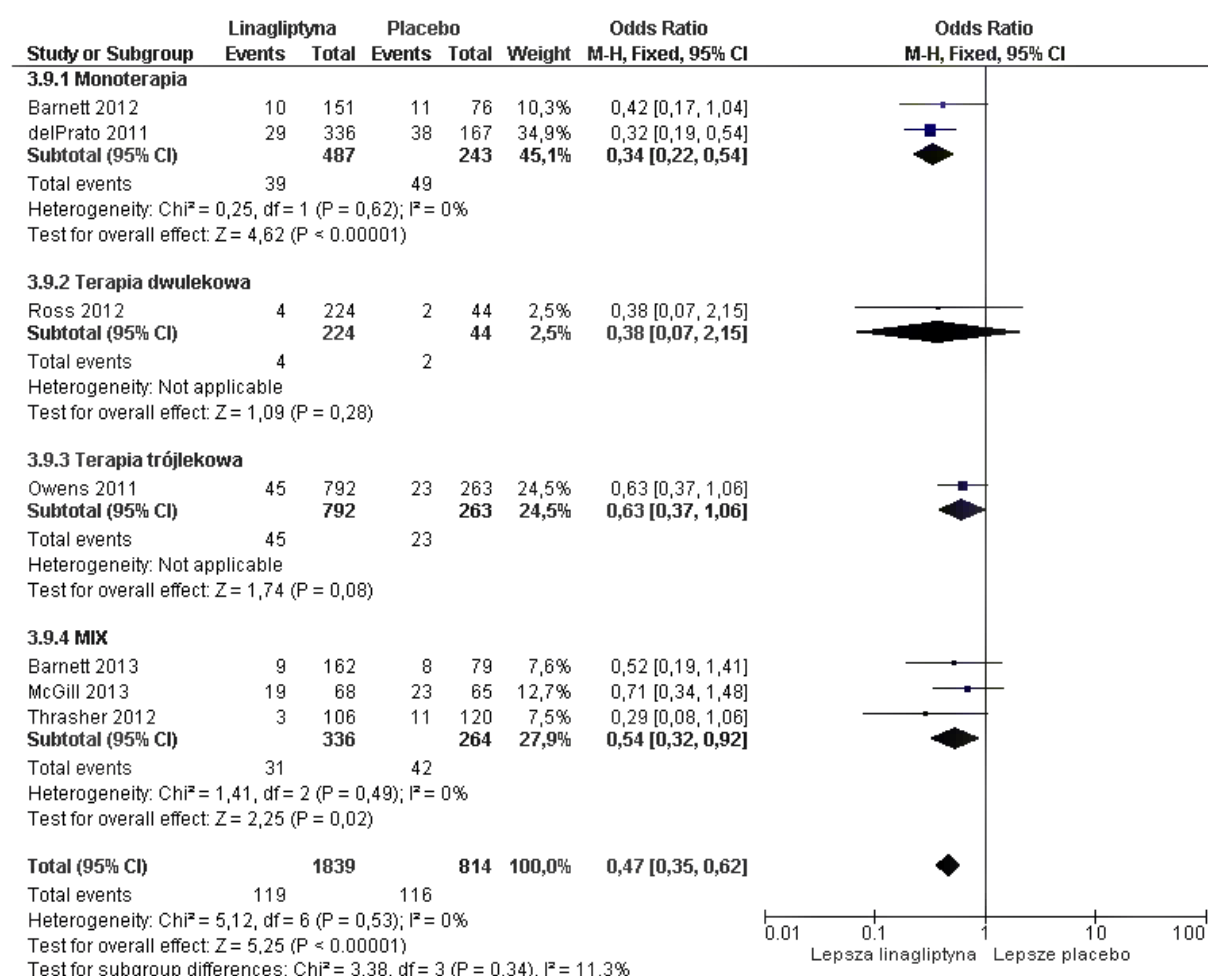
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Monoterapia								
Barnett 2012	18	10/151 (6,6)	11/76 (14,5)	0,42 (0,17; 1,04)	0,060	-0,08 (-0,167; 0,01)	0,082	12,74 (N.A.; N.A.)
del Prato 2011	24	29/336 (8,6)	38/167 (22,8)	0,32 (0,19; 0,54)	<0,0001	-0,14 (-0,21; -0,07)	<0,0001	7,08 (4,7; 14,1)
Terapia dwulekowa								
Ross 2012	12	4/224 (1,8)	2/44 (4,5)	0,38 (0,07; 2,15)	0,275	-0,03 (-0,092; 0,04)	0,398	36,24 (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	45/792 (5,7)	23/263 (8,7)	0,63 (0,37; 1,06)	0,082	-0,03 (-0,068; 0,01)	0,112	32,64 (N.A.; N.A.)
MIX								
Barnett 2013	24	9/162 (5,6)	8/79 (10,1)	0,52 (0,19; 1,41)	0,200	-0,05 (-0,121; 0,03)	0,234	21,88 (N.A.; N.A.)
McGill 2013	52	19/68 (27,9)	23/65 (35,4)	0,71 (0,34; 1,48)	0,357	-0,07 (-0,232; 0,08)	0,355	13,43 (N.A.; N.A.)
Thrasher 2012	24	3/106 (2,8)	11/120 (9,2)	0,29 (0,08; 1,06)	0,062	-0,06 (-0,124; 0,00)	0,040	15,78 (8,1; 351,1)

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia linagliptyną jest związana z istotnie statystycznie rzadszym w porównaniu do grupy kontrolnej występowaniem hiperglikemii, OR=0,47, 95% CI=(0,35; 0,62), p<0,0001, RD=-0,07, 95% CI=(-0,09; -0,04), p<0,0001, (por. Ryc. 66, Ryc. 67).

Ryc. 66. Hiperglikemia, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 67. Hiperglikemia, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.1.14 Zmiana masy ciała

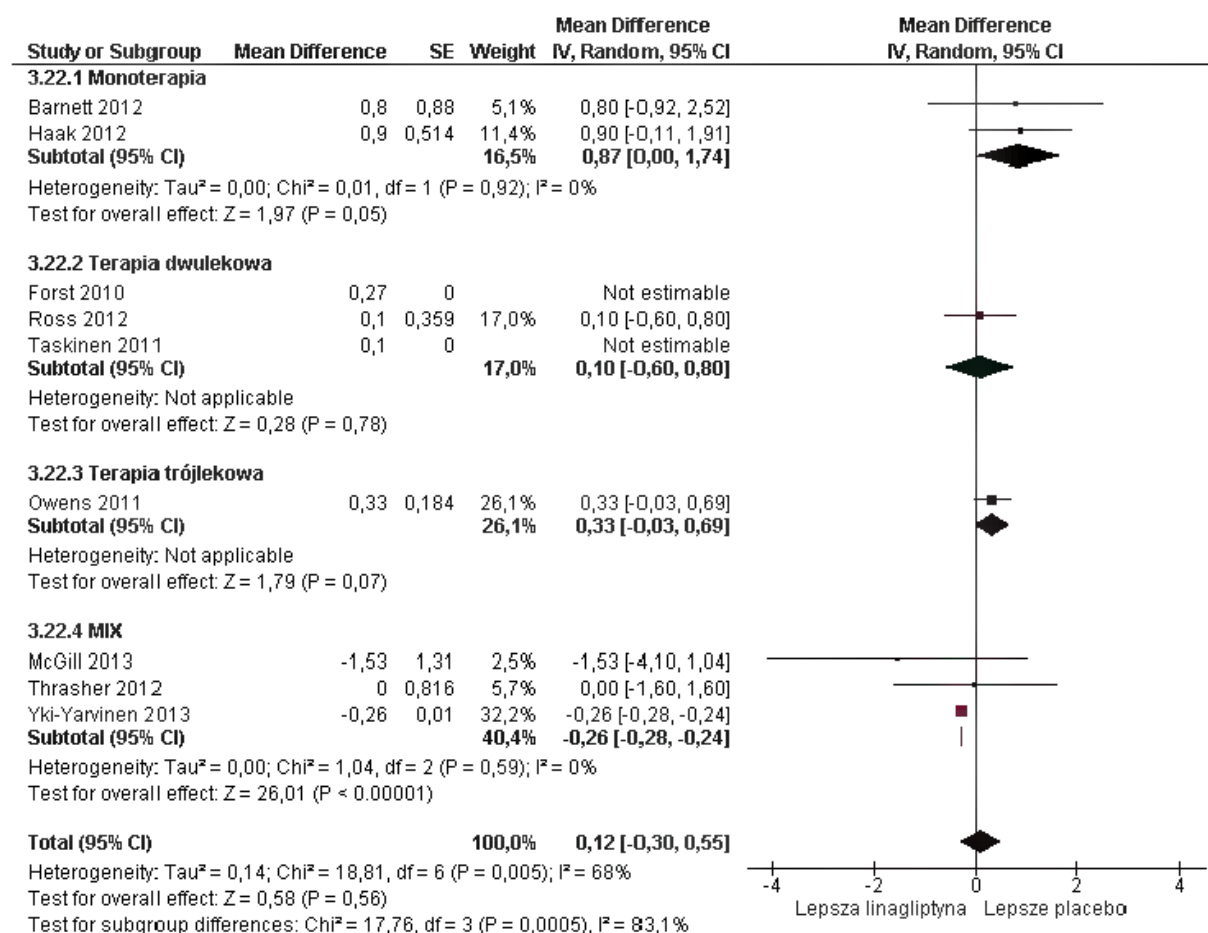
Zmianę masy ciała oceniano w badaniach Barnett 2012, Haak 2012, Forst 2010, Ross 2012, Owens 2011, McGill 2013, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013. W badaniu Forst 2010 i Taskinen 2011 brak szczegółowych danych nie pozwolił na analizę statystyczną tego punktu końcowego. Wyniki przedstawiono poniżej, (por. Tab. 145).

Tab. 145. Zmiana masy ciała, linagliptyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN			Placebo			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Monoterapia									
Barnett 2012	18	147	-1,28	6,55	73	-2,08	5,21	0,8 (-0,92; 2,52)	0,363
Haak 2012	24	135	0,2	3,49	65	-0,7	3,22	0,9 (-0,11; 1,91)	0,080
Terapia dwulekowa									
Forst 2010	12	62	-0,57	-	70	-0,84	-	-	-
Ross 2012	12	221	-1	2,2	43	-1,1	1,9	0,1 (-0,6; 0,8)	0,781
Taskinen 2011	24	523	-0,4	-	177	-0,5	-	-	-
Terapia trójlekowa									
Owens 2011	24	714	0,27	2,4	222	-0,06	2,38	0,33 (-0,03; 0,69)	0,074
MIX									
McGill 2013	52	66	-1,83	-	62	-0,29	-	-1,53 (-4,1; 1,04)	0,243
Thrasher 2012	24	106	-1,1	3,8	120	-1,1	7,6	0,00 (-1,6; 1,6)	1,000
Yki-Yarvinen 2013	52	631	-0,3	0,19	630	-0,04	0,18	-0,26 (-0,28; -0,24)	<0,0001

Wykonano metaanalizę wyników z badań Barnett 2012, Haak 2012, Ross 2012, Owens 2011, McGill 2013, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013. W badaniu Yki-Järvinen 2013 terapia linagliptyną związana była z istotnie statystycznie większą redukcją wagi, w porównaniu do grupy placebo, (por. Ryc. 68). Metaanaliza nie wykazała istotnego statystycznie w porównaniu do placebo wpływu linagliptyny na zmianę masy ciała, ze względu na dużą heterogeniczność badań wyniki niniejszej analizy należy traktować z ostrożnością. We wskazaniach wnioskowanych, w terapii dwu- i trójlekowej, terapia linagliptyną miała porównywalny do placebo wpływ na zmianę masy ciała, por. (Ryc. 68).

Ryc. 68. Zmiana masy ciała, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.2.1.15 Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym

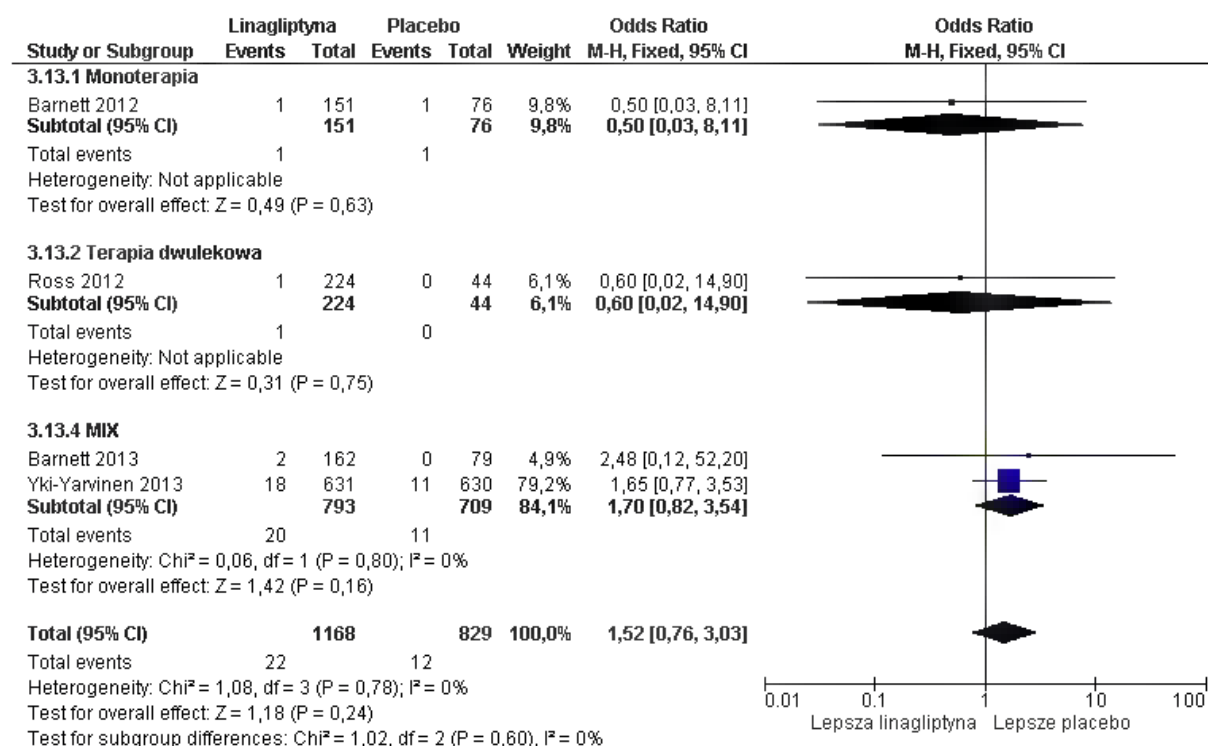
Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym, (por. Tab. 146).

Tab. 146. Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, linagliptyna vs placebo.

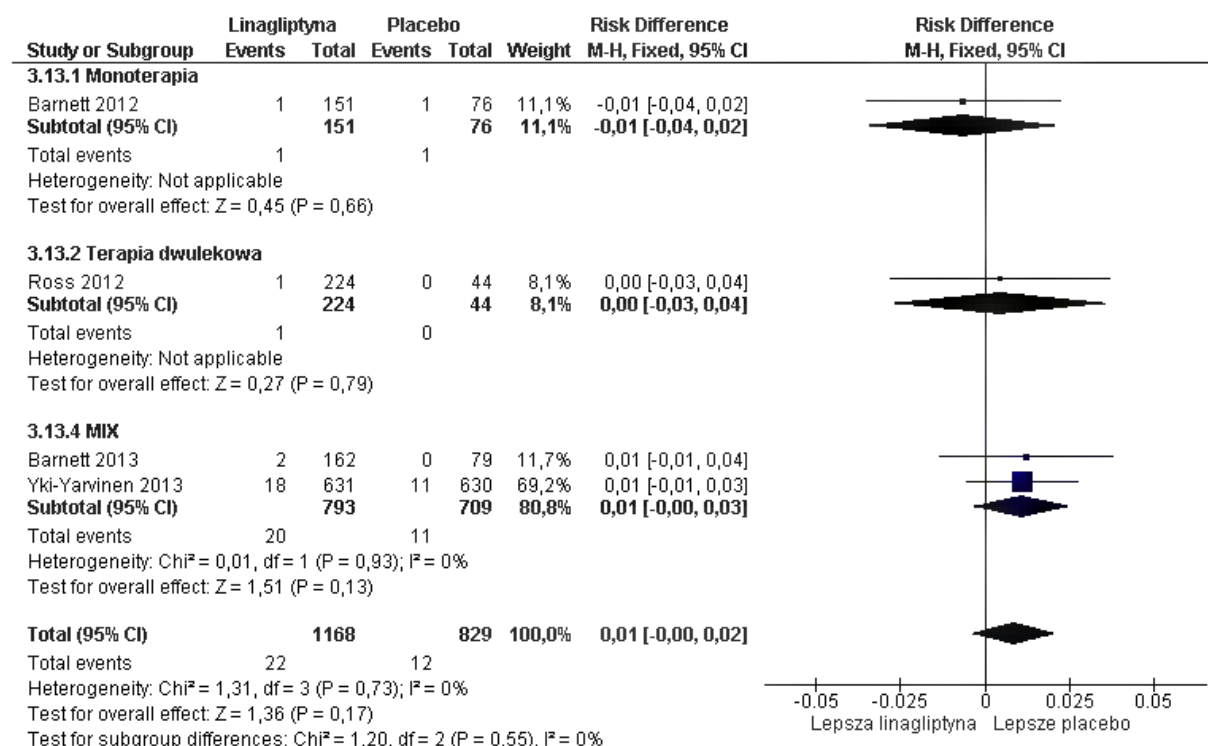
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Monoterapia								
Barnett 2012	18	1/151 (0,7)	1/76 (1,3)	0,50 (0,03; 8,11)	0,626	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,655	153,01 (N.A.; N.A.)
Terapia dwulekowa								
Ross 2012	12	1/224 (0,4)	0/44 (0)	0,60 (0,02; 14,90)	0,754	0,00 (-0,03; 0,04)	0,787	224,00 (N.A.; N.A.)
MIX								
Barnett 2013	24	2/162 (1,2)	0/79 (0)	2,48 (0,12; 52,21)	0,560	0,01 (-0,01; 0,04)	0,344	81,00 (N.A.; N.A.)
Yki-Järvinen 2013	52	18/631 (2,9)	11/630 (1,7)	1,65 (0,77; 3,53)	0,194	0,01 (-0,01; 0,03)	0,190	90,37 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza wyników badań Barnett 2012, Ross 2012, Barnett 2013 i Yki-Järvinen 2013 wskazuje na brak istotnych różnic w odsetku pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, (por. Ryc. 69, Ryc. 70).

Ryc. 69. Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 70. Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka



7.2.1.16 Zdarzenia niepożądane związane z układem naczyniowym

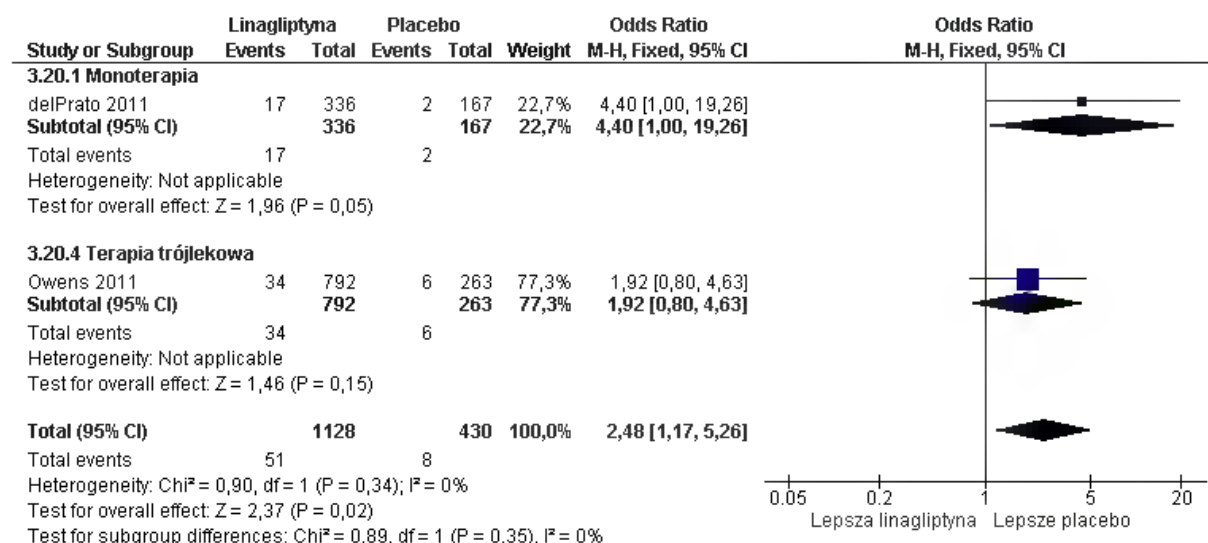
W badaniu del Prato 2011 odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia związane z układem naczyniowym był wyższy wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w porównaniu do grupy placebo, OR=4,40, 95% CI=(1,00; 19,26), p=0,049, RD=0,04, 95% CI=(0,01; 0,07), p=0,008, (por. Tab. 147).

Tab. 147. Zdarzenia niepożądane związane z układem naczyniowym, linagliptyna vs placebo.

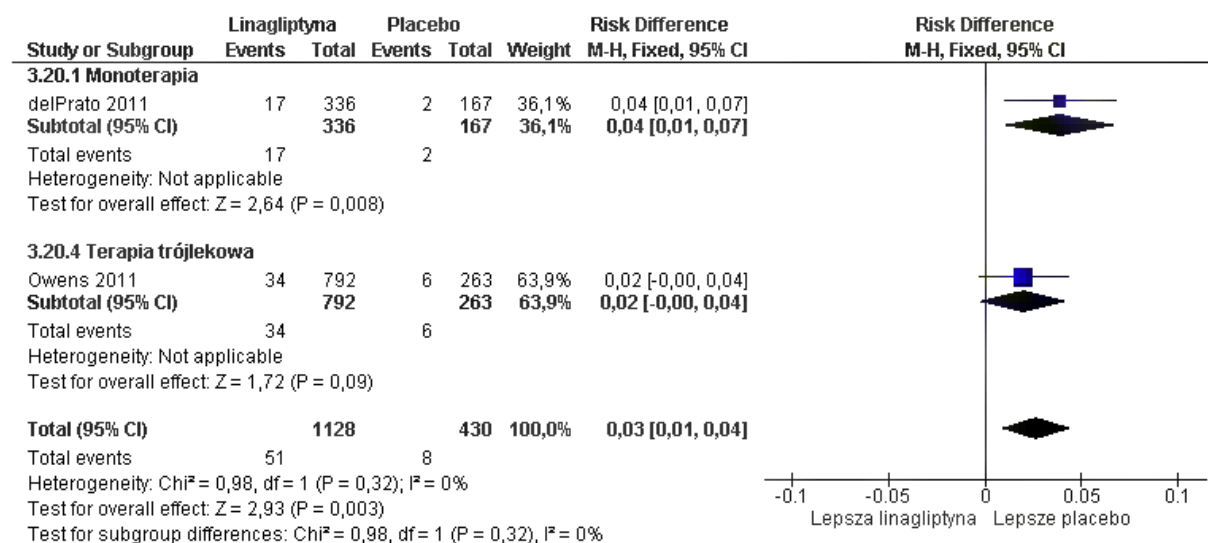
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Monoterapia								
del Prato 2011	24	17/336 (5,1)	2/167 (1,2)	4,40 (1,00; 19,26)	0,049	0,04 (0,01; 0,07)	0,008	25,89 (14,9; 100,4)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	34/792 (4,3)	6/263 (2,3)	1,92 (0,80; 4,63)	0,146	0,02 (0,00; 0,04)	0,085	49,71 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia linagliptyną jest związana z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń naczyniowych, (por. Ryc. 71, Ryc. 72).

Ryc. 71. Zdarzenia niepożądane związane z układem naczyniowym, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 72. Zdarzenia niepożądane związane z układem naczyniowym, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.1.17 Zdarzenia niepożądane związane z układem kostnoszkieletowym i tkanką łączną

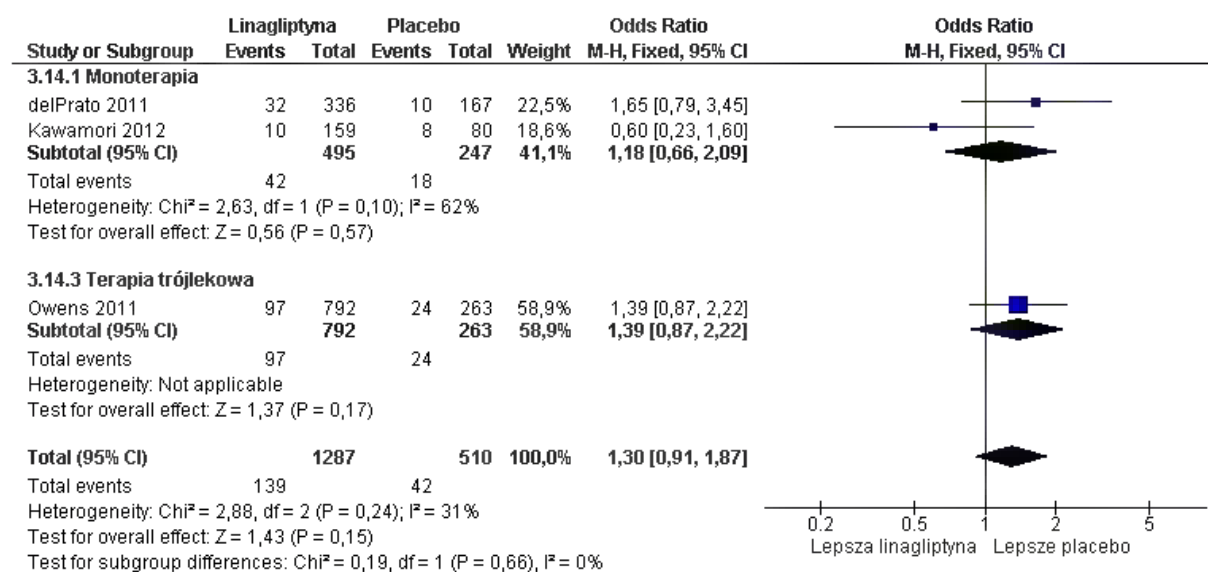
Zdarzenia niepożądane związane z układem kostnoszkieletowym i tkanką łączną oceniano w badaniach del Prato 2011, Kawamori 2012 i Owens 2011. Uzyskane wyniki wskazują, że zdarzenia te występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupami, (por. Tab. 148).

Tab. 148. Zdarzenia niepożądane związane z układem kostnoszkieletowym i tkanką łączną, lina-
gliptyna vs placebo.

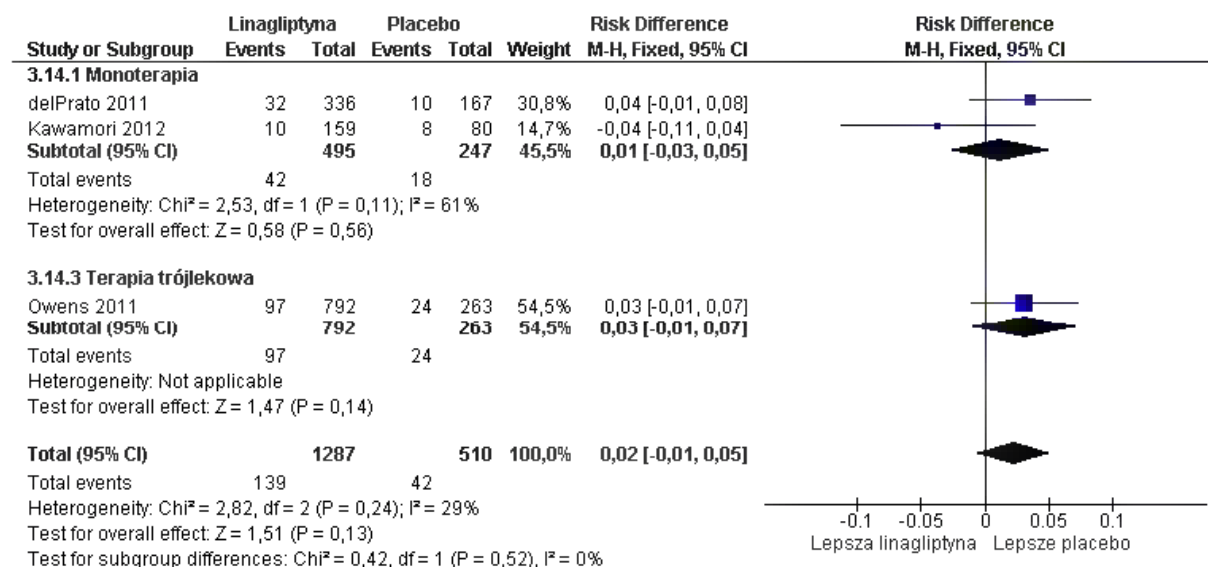
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Monoterapia								
del Prato 2011	24	32/336 (9,5)	10/167 (6)	1,65 (0,79; 3,45)	0,181	0,04 (-0,01; 0,08)	0,147	28,28 (N.A.; N.A.)
Kawamori 2012	12	10/159 (6,3)	8/80 (10)	0,60 (0,23; 1,60)	0,309	-0,04 (-0,11; 0,04)	0,337	26,95 (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	97/792 (12,2)	24/263 (9,1)	1,39 (0,87; 2,22)	0,170	0,03 (-0,01; 0,07)	0,142	32,03 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza wyników del Prato 2011, Kawamori 2012 i Owens 2011 wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy w odsetkach pacjentów, którzy zgłaszali zdarzenia niepożądane związane z układem kostnoszkieletowym i tkanką łączną, (por. Ryc. 73, Ryc. 74).

Ryc. 73. Zdarzenia niepożądane związane z układem kostnoszkieletowym i tkanką łączną, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 74. Zdarzenia niepożądane związane z układem kostnoszkieletowym i tkanką łączną, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.1.18 Zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym

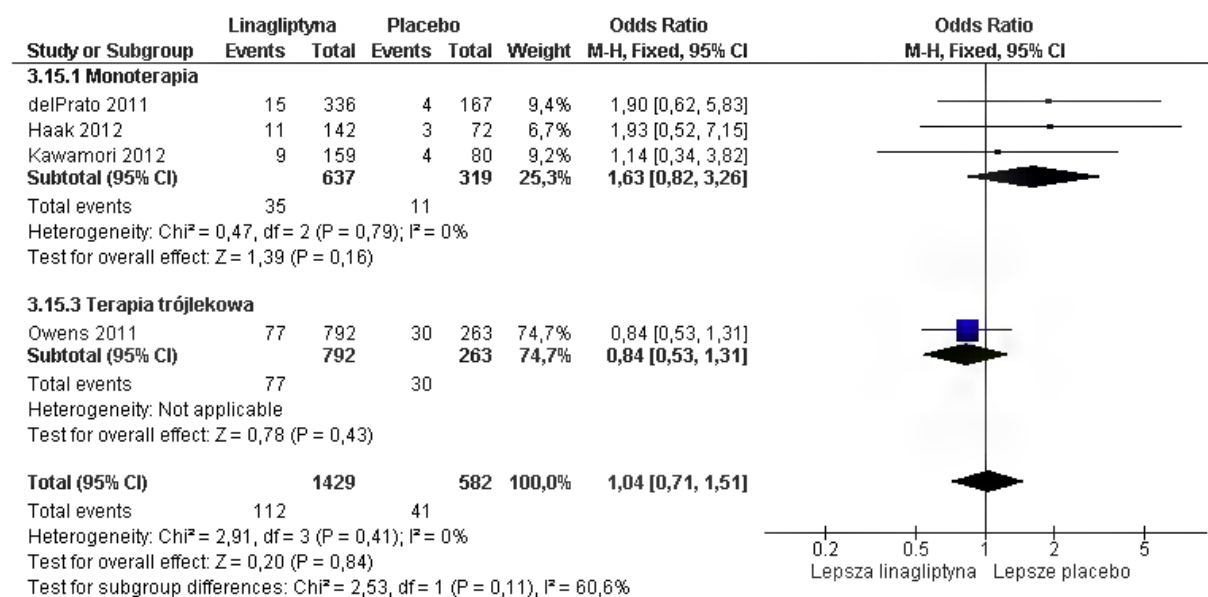
W badaniach del Prato 2011, Haak 2012, Kawamori 2012 i Owens 2011 odsetki pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym były porównywalne pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących linagliptynę a grupą kontrolną, (por. Tab. 149).

Tab. 149. Zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym, linagliptyna vs placebo.

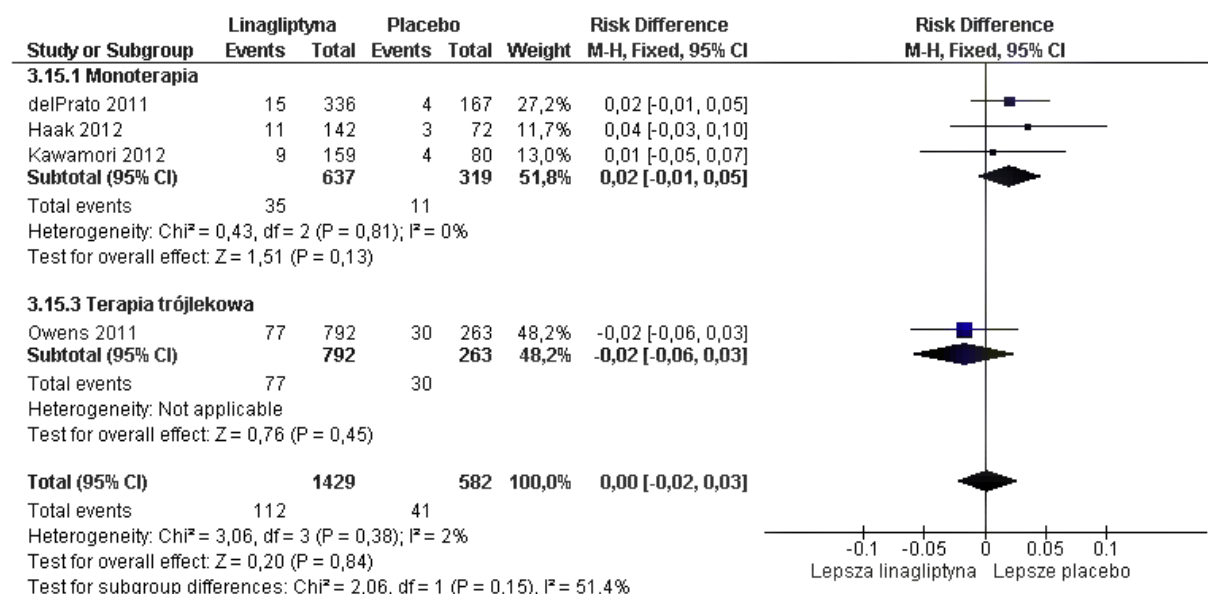
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Monoterapia								
del Prato 2011	24	15/336 (4,5)	4/167 (2,4)	1,90 (0,62; 5,83)	0,259	0,02 (-0,01; 0,05)	0,205	48,33 (N.A.; N.A.)
Haak 2012	24	11/142 (7,7)	3/72 (4,2)	1,93 (0,52; 7,15)	0,325	0,04 (-0,03; 0,10)	0,271	27,93 (N.A.; N.A.)
Kawamori 2012	12	9/159 (5,7)	4/80 (5)	1,14 (0,34; 3,82)	0,832	0,01 (-0,05; 0,07)	0,829	151,43 (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	77/792 (9,7)	30/263 (11,4)	0,84 (0,53; 1,31)	0,433	-0,02 (-0,06; 0,03)	0,449	59,36 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza wyników badań del Prato 2011, Haak 2012, Kawamori 2012 i Owens 2011 wskazuje na brak istotnych różnic w odsetku pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym, (por. Ryc. 75, Ryc. 76).

Ryc. 75. Zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 76. Zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.1.19 Zdarzenia niepożądane związane z układem moczowym

Zdarzenia niepożądane związane z układem moczowym i nerkami oceniano w badaniach Kawamori 2012 i Thrasher 2012, wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną a placebo w zakresie analizowanego punktu końcowego (por. Tab. 150). Ze względu na różną definicję tego punktu końcowego, wyników nie metaanalizowano.

Tab. 150. Zdarzenia niepożądane związane z nerkami i układem moczowym, linagliptyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Monoterapia								
Kawamori 2012*	12	3/159 (1,9)	2/80 (2,5)	0,75 (0,12; 4,58)	0,755	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,765	163,08 (N.A.; N.A.)
MIX								
Thrasher 2012**	24	1/106 (0,9)	0/120 (0)	3,43 (0,14; 85,02)	0,452	0,01 (-0,02; 0,03)	0,460	106,00 (N.A.; N.A.)
*AE związane z układem moczowym i nerkami								
**AE związane z nerkami								

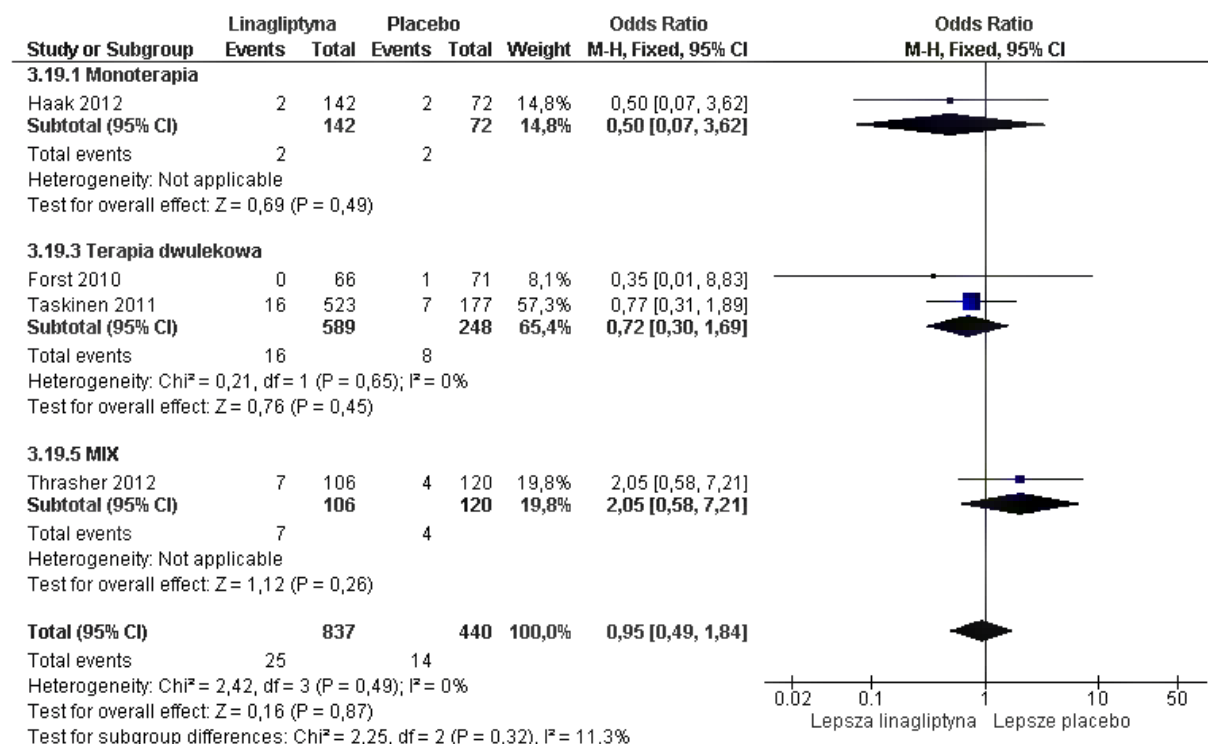
W badaniach Haak 2012, Forst 2010, Taskinen 2011 i Thrasher 2012 oceniano częstość występowania infekcji dróg moczowych. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, (Tab. 151).

Tab. 151. Infekcje dróg moczowych, linagliptyna vs placebo.

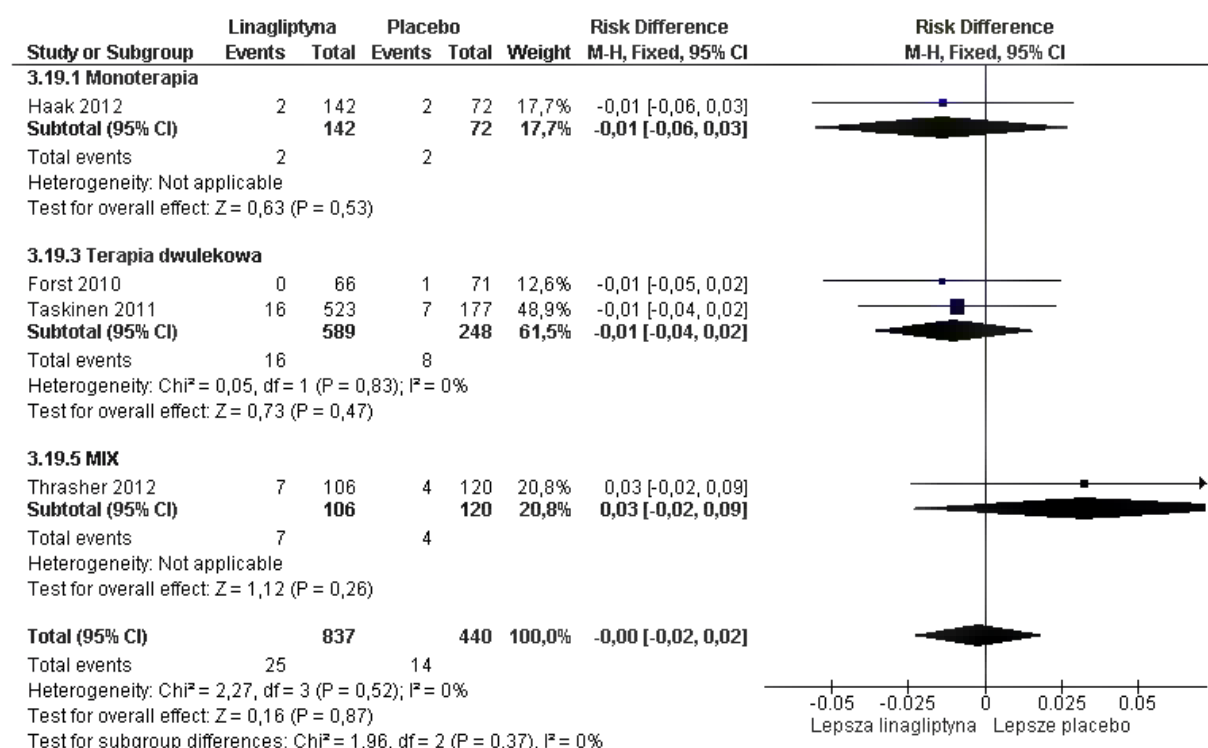
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Monoterapia								
Haak 2012	24	2/142 (1,4)	2/72 (2,8)	0,50 (0,07; 3,62)	0,493	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,529	73,03 (N.A.; N.A.)
Terapia dwulekowa								
Forst 2010	12	0/66 (0)	1/71 (1,4)	0,35 (0,01; 8,83)	0,526	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,478	71,00 (N.A.; N.A.)
Taskinen 2011	24	16/523 (3,1)	7/177 (4)	0,77 (0,31; 1,89)	0,565	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,587	111,67 (N.A.; N.A.)
MIX								
Thrasher 2012	24	7/106 (6,6)	4/120 (3,3)	2,05 (0,58; 7,21)	0,263	0,03 (-0,02; 0,09)	0,262	30,58 (N.A.; N.A.)

Przeprowadzono metaanalizę badań Haak 2012, Forst 2010, Taskinen 2011 i Thrasher 2012, która nie wykazała istotnych statystycznie różnic w częstości występowania infekcji dróg moczowych pomiędzy porównywanymi grupami, (por. Ryc. 77, Ryc. 78).

Ryc. 77. Infekcje dróg moczowych, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 78. Infekcje dróg moczowych, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.1.20 Zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym, schorzeniami klatki piersiowej i śródpiersia.

W badaniu Owens 2011 odsetek pacjentów, którzy zgłaszali pojawienie się zdarzeń niepożądanych związanych z układem oddechowym i klatką piersiową był porównywalny pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących linagliptynę a grupą kontrolną, (por. Tab. 152).

Tab. 152. Zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym i klatką piersiową, linagliptyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Terapia trójlekowa								
Owens 2011	24	19/792 (2,4)	3/263 (2,4)	1,59 (0,69; 3,64)	0,272	0,02 (-0,01; 0,04)	0,217	66,44 (N.A.; N.A.)

7.2.1.21 Zdarzenia niepożądane związane ze skórą

W badaniu Kawamori 2012 raportowano zdarzenia niepożądane związane ze skórą. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych związanych ze skórą w grupie pacjentów stosujących linagliptynę w porównaniu do grupy placebo (por. Tab. 154).

Tab. 153. Zdarzenia niepożądane związane ze skórą, linagliptyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN	Placebo	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Monoterapia								
Kawamori 2012	12	13/159 (8,2)	2/80 (2,5)	3,47 (0,76; 15,78)	0,107	0,06 (0,00; 0,11)	0,042	17,62 (9,0; 469,2)

7.2.2 Linagliptyna vs glimepiryd

7.2.2.1 Zgony

W badaniu Gallwitz 2012 odsetek pacjentów, którzy zmarli w ciągu 104 tygodni badania był identyczny w grupie przyjmujących linagliptynę i wśród pacjentów otrzymujących glimepiryd (por. Tab. 154).

Tab. 154. Odsetek zgonów, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM + MET	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Terapia dwulekowa								
Gallwitz 2012	104	4/776 (0,5)	4/775 (0,5)	1,00 (0,25; 4,01)	0,999	0,00 (-0,01; 0,01)	0,999	150350,00 (N.A.; N.A.)

7.2.2.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu Forst 2010, w ciągu 12 tygodni terapii, odsetek pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane wyniósł 48,5% w grupie leczonej linagliptyną w skojarzeniu z metforminą i 44,6% w grupie przyjmującej glimepiryd w skojarzeniu z metforminą. Różnica ta nie była istotna statystycznie (por. Tab. 155). W badaniu Forst 2014 w ciągu 12 tygodni terapii, odsetek pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane wyniósł 52,6% grupie leczonej linagliptyną w skojarzeniu z metforminą i 70,0% w grupie przyjmującej glimepiryd w skojarzeniu z metforminą. Różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Metaanaliza obu badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie tego punktu końcowego (por. Ryc. 79, Ryc. 80).

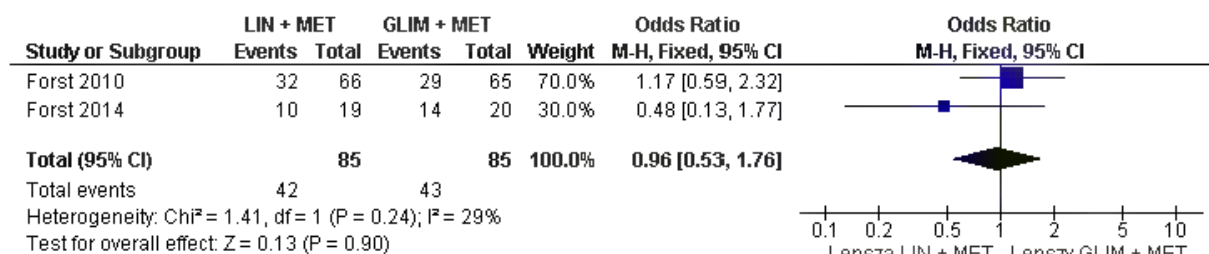
W badaniu Gallwitz 2012, w ciągu 104 tygodni terapii, odsetek pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane wyniósł 85,4% w grupie leczonej linagliptyną w skojarzeniu z metforminą i 91,1% w grupie przyjmującej glimepiryd w skojarzeniu z metforminą. Różnica osiągnęła istotność statystyczną, OR=0,57, 95% CI=(0,42; 0,79), p=0,001, RD=-0,06, 95% CI=(-0,09; -0,02), p=0,001 (por. Tab. 155).

Ze względu na znaczne różnice w horyzoncie obserwacji, badania Gallwitz 2012 nie włączono do metaanalizy.

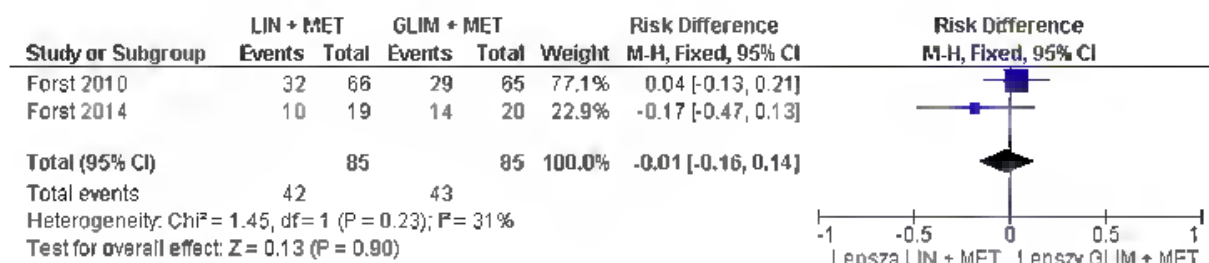
Tab. 155. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM+ MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Terapia dwulekowa								
Forst 2010	12	32/66 (48,5)	29/65 (44,6)	1,17 (0,59; 2,32)	0,657	0,04 (-0,13; 0,21)	0,657	25,84 (N.A.; N.A.)
Forst 2014	12	10/19 (52,6)	14/20 (70)	0,48 (0,13; 1,77)	0,268	-0,17 (-0,47; 0,13)	0,258	5,76 (N.A.; N.A.)
metaanaliza (model efektów stałych)				0,96 (0,53; 1,76)	0,90	-0,01 (-0,16; 0,14)	0,90	-
Gallwitz 2012	104	663/776 (85,4)	706/775 (91,1)	0,57 (0,42; 0,79)	0,001	-0,06 (-0,09; -0,02)	0,001	17,67 (11,3; 40,5)

Ryc. 79. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: ilorz szans.



Ryc. 80. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



W badaniu Forst 2014 podczas 12 tygodniowej obserwacji łączna liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła 20 wśród przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą i 49 wśród przyjmujących glibepiryd w skojarzeniu z metforminą. Liczba zdarzeń na pacjentotydzień terapii była istotnie niższa wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do glibepirydu w skojarzeniu z metforminą, IRD=-0,116, 95% CI=(-0,185; -0,048), p=0,001 i IRR=0,43, 95% CI=(0,255; 0,723), p=0,001, (por. Tab. 156).

Tab. 156. Liczba zdarzeń niepożądanych., linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Forst 2014	LIN+ MET		GLIM + MET		IRD		IRR	
	liczba zdarzeń	pacjento-tydzień	liczba zdarzeń	pacjento-tydzień	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P
zdarzenia niepożądane ogółem	20	228	49	240	-0,116 (-0,185; -0,048)	0,001	0,43 (0,255; 0,723)	0,001

7.2.2.3 Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu Forst 2010, w ciągu 12 tygodni terapii, odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie ze względu na zdarzenia niepożądane wyniósł 4,5% w grupie leczonej linagliptyną w skojarzeniu z metforminą i 4,6% w grupie przyjmującej glimepiryd w skojarzeniu z metforminą. Różnica ta nie była istotna statystycznie (por. Tab. 157). W badaniu Forst 2014 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetkach pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi terapiami. Metaanaliza obu badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną a glimepirydem w zakresie tego punktu końcowego.

W badaniu Gallwitz 2012 odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie ze względu na zdarzenia niepożądane w ciągu 104 tygodni terapii raportowano na diagramie obrazującym schemat badania, a także w tabeli opisującej bezpieczeństwo terapii. W zależności od miejsca w dokumencie, liczby te różniły się pomiędzy sobą. Poniżej przedstawiono wyniki uwzględniając oba źródła.

- diagram: różnica osiągnęła istotność statystyczną, OR=0,65, 95% CI= (0,46; 0,91), p=0,013, RD=-0,04, 95% CI=(-0,07; -0,01), p=0,013 (por. Tab. 157)
- tabela opisująca zdarzenia niepożądane: różnica osiągnęła istotność statystyczną, OR=0,68, 95% CI=(0,48; 0,96), p=0,029 RD=-0,03, 95% CI=(-0,06; 0,00), p=0,028, (por. Tab. 157)

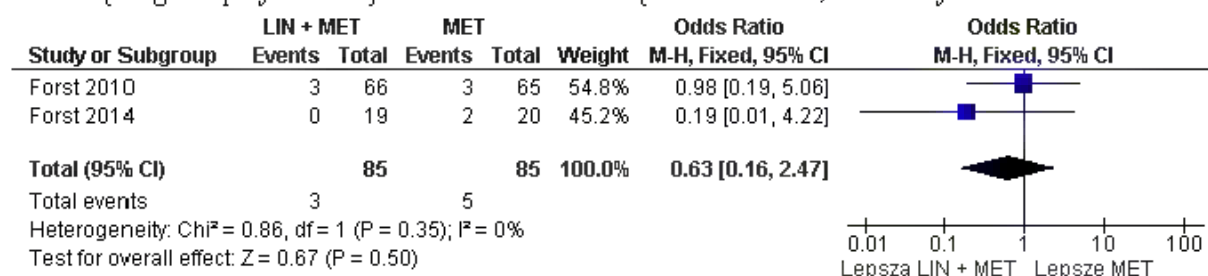
Ze względu na znaczne różnice w horyzoncie obserwacji, badania Gallwitz 2012 nie włączono do metaanalizy.

Tab. 157. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.

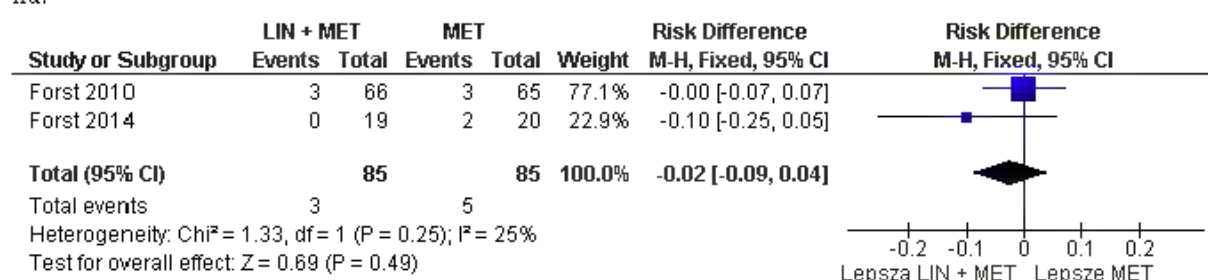
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM+ MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Terapia dwulekowa								
Forst 2010	12	3/66 (4,5)	3/65 (4,6)	0,98 (0,19; 5,06)	0,985	0,00 (-0,07; 0,07)	0,985	1430,00 (N.A.; N.A.)
Forst 2014	12	0/19 (0)	2/20 (10)	0,19 (0,01; 4,22)	0,294	-0,10 (-0,25; 0,05)	0,205	10,00 (N.A.; N.A.)
metaanaliza (model efektów stałych)				0,63 (0,16; 2,47)	0,50	-0,02 (-0,09; 0,04)	0,49	-
Gallwitz 2012 ^I	104	61/776 (7,9)	90/775 (11,6)	0,65 (0,46; 0,91)	0,013	-0,04 (-0,07; -0,01)	0,013	26,65 (14,9; 123,9)
Gallwitz 2012 ^{II}	104	60/776 (7,7)	85/775 (11)	0,68 (0,48; 0,96)	0,029	-0,03 (-0,06; 0,00)	0,028	30,90 (16,3; 292,1)

I - informacje przedstawione na diagramie
 II - informacje przedstawione w tabeli opisującej zdarzenia niepożądane

Ryc. 81. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: ilorz szans.



Ryc. 82. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniach Forst 2010 i Gallwitz 2012 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami, (por. Tab. 158).

Ze względu na znaczne różnice w horyzoncie obserwacji, wyników nie metaanalizowano.

Tab. 158. Ciężkie zdarzenia niepożądane, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM + MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Terapia dwulekowa								
Forst 2010	12	1/66 (1,5)	1/65 (1,5)	0,98 (0,06; 16,08)	0,991	0,00 (-0,04; 0,04)	0,991	4290,00 (N.A.; N.A.)
Gallwitz 2012	104	135/776 (17,4)	162/775 (20,9)	0,80 (0,62; 1,03)	0,080	-0,04 (-0,07; 0,00)	0,079	28,52 (N.A.; N.A.)

7.2.2.5 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu Gallwitz 2012 w 104 tygodniowym okresie obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była **istotnie statystycznie niższa** wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do glibepirydu w skojarzeniu z metforminą, OR=0,28, 95% CI=(0,22; 0,36), p<0,0001 i RD=-0,24, 95% CI=(-0,28; -0,19), p<0,0001, (por. Tab. 159).

Tab. 159. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM + MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Terapia dwulekowa								
Gallwitz 2012	104	118/776 (15,2)	300/775 (38,7)	0,28 (0,22; 0,36)	<0,0001	-0,24 (-0,28; -0,19)	<0,0001	4,25 (3,6; 5,2)

7.2.2.6 Hiperglikemia

W badaniu Gallwitz 2012 w 104 tygodniowej obserwacji odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperglikemia, był porównywalny pomiędzy grupami, (por. Tab. 160).

Tab. 160. Hiperglikemia, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM + MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Terapia dwulekowa								
Gallwitz 2012	104	40/776 (5,2)	41/775 (5,3)	0,97 (0,62; 1,52)	0,904	0,00 (-0,024; 0,02)	0,904	737,01 (N.A.; N.A.)

7.2.2.7 Hipoglikemia

W badaniu Forst 2010 nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów z hipoglikemią, (por. Tab. 159).

W badaniu Gallwitz 2012 w 104 tygodniowym okresie obserwacji odsetek pacjentów z hipoglikemią był **istotnie statystycznie niższy** wśród pacjentów przyjmujących lina-

gliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do glibepirydu w skojarzeniu z metforminą, OR=0,14, 95% CI=(0,11; 0,19), $p<0,0001$ i RD=-0,29, 95% CI=(-0,33; -0,25), $p<0,0001$, (por. Tab. 159). Ze względu na znaczne różnice w horyzoncie obserwacji, wyników nie metaanalizowano.

Tab. 161. Hipoglikemia, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM + MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Terapia dwulekowa								
Forst 2010	12	0/66 (0)	3/65 (4,6)	0,13 (0,01; 2,65)	0,1871	-0,05 (-0,10; 0,01)	0,118	21,67 (N.A.; N.A.)
Gallwitz 2012	104	58/776 (7,5)	280/775 (36,1)	0,14 (0,11; 0,19)	<0,0001	-0,29 (-0,33; -0,25)	<0,0001	3,49 (3,1; 4,0)

W badaniu Forst 2014 podczas 12 tygodniowej obserwacji łączna liczba epizodów hipoglikemii wynosiła 2 wśród przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą i 36 wśród przyjmujących glibepiryd w skojarzeniu z metforminą. Liczba zdarzeń na pacjentotydzień terapii była istotnie niższa wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do glibepirydu w skojarzeniu z metforminą, IRD=-0,141, 95% CI=(-0,192; -0,091), $p<0,0001$ i IRR=0,058, 95% CI=(0,014; 0,243), $p<0,0001$, (por. Tab. 162).

Tab. 162. Hipoglikemia, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą – metaanaliza.

Forst 2014	LIN+ MET		GLIM + MET		IRD		IRR	
	liczba zdarzeń	pacjentotydzień	liczba zdarzeń	pacjentotydzień	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p
zdarzenia niepożądane ogółem	2	228	36	240	-0,141 (-0,192; -0,091)	<0,0001	0,058 (0,014; 0,243)	<0,0001

7.2.2.8 Ciężka hipoglikemia

W badaniu Forst 2010 i Forst 2014, w 12-tygodniowej obserwacji nie zaobserwowano hipoglikemii o ciężkim nasileniu. W badaniu Gallwitz 2012 w 104 tygodniowym okresie obserwacji odsetek pacjentów z hipoglikemią był **istotnie statystycznie niższy** wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do glibepirydu w skojarzeniu z metforminą, OR=0,08, 95% CI=(0,01; 0,63), $p=0,016$ i RD=-0,01, 95% CI=(-0,02; -0,01), $p=0,002$, (por. Tab. 163). Ze względu na znaczne różnice w horyzoncie obserwacji, wyników nie metaanalizowano.

Tab. 163. Ciężka hipoglikemia, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM + MET	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Terapia dwulekowa								
Forst 2010	12	0/66 (0)	0/65 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Forst 2014	12	0/19 (0)	0/20 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Gallwitz 2012	104	1/776 (0,1)	12/775 (1,5)	0,08 (0,01; 0,63)	0,016	-0,01 (-0,02; -0,01)	0,002	70,45 (43,0; 194,4)

7.2.2.9 Zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym

Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z układem żołądkowo-jelitowym w badaniu Gallwitz 2012 w 104 tygodniowej obserwacji była porównywalna pomiędzy grupami, (por. Tab. 164).

Tab. 164. Zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM + MET	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Terapia dwulekowa								
Gallwitz 2012	104	215/776 (27,7)	220/775 (28,4)	0,97 (0,77; 1,21)	0,765	-0,01 (-0,05; 0,04)	0,765	146,86 (N.A.; N.A.)

7.2.2.10 Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym

W badaniu Gallwitz 2012 w 104 tygodniowej obserwacji odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, był istotnie niższy wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do odsetka w grupie przyjmującej glibepiryd w skojarzeniu z metforminą, (por. Tab. 165).

Tab. 165. Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, linagliptyna vs glimepiryd.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM + MET	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Terapia dwulekowa								
Gallwitz 2012	104	12/776 (1,5)	26/775 (3,4)	0,45 (0,23; 0,90)	0,025	-0,02 (-0,03; 0,00)	0,021	55,30 (29,9; 367,7)

7.2.2.11 Zdarzenia niepożądane związane z układem moczowym

W badaniu Gallwitz 2012 w 104 tygodniowej obserwacji odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje dróg moczowych, był porównywalny pomiędzy grupami, (por. Tab. 160).

Tab. 166. Infekcje dróg moczowych, linagliptyna vs glimepiryd.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM + MET	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Terapia dwulekowa								
Gallwitz 2012	104	50/776 (6,4)	52/775 (6,7)	0,96 (0,64; 1,43)	0,832	0,00 (-0,03; 0,02)	0,832	375,41 (N.A.; N.A.)

7.2.2.12 Nowotwory

W badaniu Gallwitz 2012 w 104 tygodniowej obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, u których stwierdzono chorobę nowotworową, (por. Tab. 160).

Tab. 167. Nowotwory, linagliptyna vs glimepiryd.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		LIN+ MET	GLIM + MET	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Terapia dwulekowa								
Gallwitz 2012	104	42/776 (5,4)	43/775 (5,5)	0,97 (0,63; 1,51)	0,906	0,00 (-0,02; 0,02)	0,906	735,21 (N.A.; N.A.)

7.2.2.13 Zmiana masy ciała

Zmianę masy ciała raportowano w badaniach Forst 2010, Forst 2014 i Gallwitz 2012. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, (por. Tab. 168), przy czym w badaniu Forst 2010 sposób przedstawienia wyników (brak SD, p) uniemożliwił analizę statystyczną. Wyników nie metaanalizowano ze względu na znaczne różnice w horyzontach obserwacji. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w grupie linagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą.

Tab. 168. Zmiana masy ciała, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glicemipiryd w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	LIN+ MET			GLIM + MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Forst 2010	12	62	-0,57	-	64	0,73	-	-	
Forst 2014	12	19	-1,2	1,7	20	0,7	2,5	-1,9 (-3,25; -0,55)	0,006
Gallwitz 2012	104	773	-1,39	4,45	722	1,29	4,3	-2,68 (-3,12; -2,24)	<0,0001

7.2.2.14 Linagliptyna vs sitagliptyna

Linagliptynę z sitagliptyną porównywano w badaniu Rauch 2012. W badaniu tym pacjenci przyjmowali w monoterapii linagliptynę i sitagliptynę. W badaniu oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym także tych związanych z leczeniem, oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania. Uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie (por. Tab. 169).

Tab. 169. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna vs sitagliptyna.

Rauch 2012	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
	LIN	SITA	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Monoterapia							
Zdarzenia niepożądane ogółem	12/40 (30)	18/41 (43,9)	0,55 (0,22; 1,37)	0,1972	-0,139 (-0,347; 0,069)	0,1901	7,19 (N.A.; N.A.)
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	0/40 (0)	0/41 (0)	-	-	-	-	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	2/40 (5)	5/41 (12,2)	0,38 (0,07; 2,08)	0,2638	-0,072 (-0,193; 0,049)	0,2431	13,90 (N.A.; N.A.)

7.2.3 Wildagliptyna vs placebo

7.2.3.1 Wildagliptyna + MET vs placebo + MET

7.2.3.1.1 Hipoglikemia

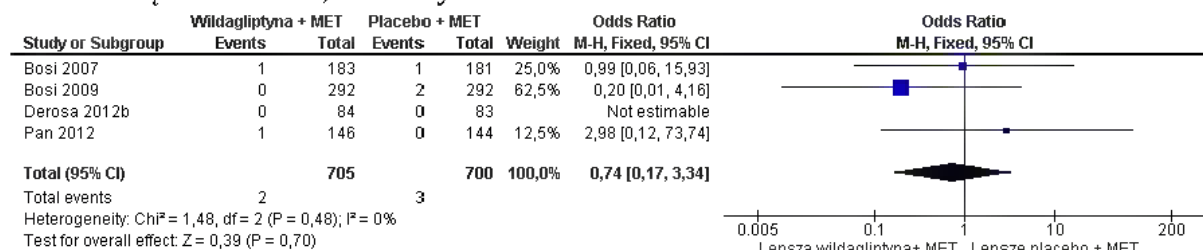
W badaniach Bosi 2007, Bosi 2009 i Pan 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą wildagliptynę a grupą leczoną placebo w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia, por. Tab. 170. W badaniu Derosa 2012b nie odnotowano epizodu hipoglikemii.

Tab. 170. Hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

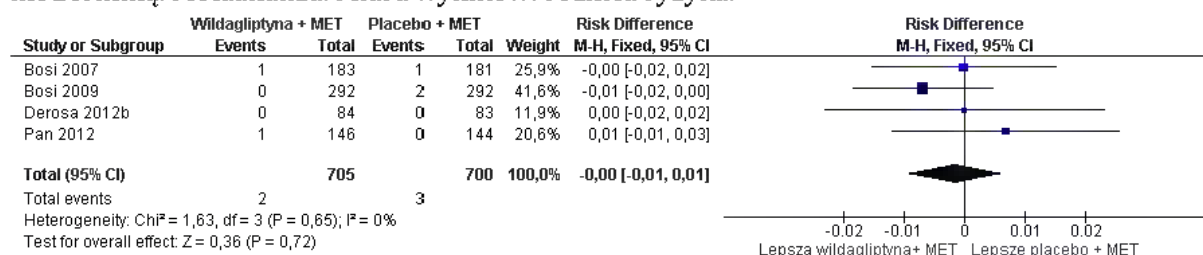
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		WILDA + MET	Placebo+ MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Bosi 2007	24	1/183 (0,5)	1/181 (0,6)	0,99 (0,06; 15,93)	0,994	0,00 (-0,02; 0,02)	0,994	16561,50 (N.A.; N.A.)
Bosi 2009	24	0/292 (0)	2/292 (0,7)	0,20 (0,01; 4,16)	0,297	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,156	146,00 (N.A.; N.A.)
Derosa 2012b	52	0/84 (0)	0/83 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Pan 2012	24	1/146 (0,7)	0/144 (0)	2,98 (0,12; 73,75)	0,505	0,01 (-0,01; 0,02)	0,316	146,00 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia, (por. Ryc. 83, Ryc. 84).

Ryc. 83. Hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą. Metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 84. Hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą. Metaanaliza. Miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.3.1.2 Ciężka hipoglikemia

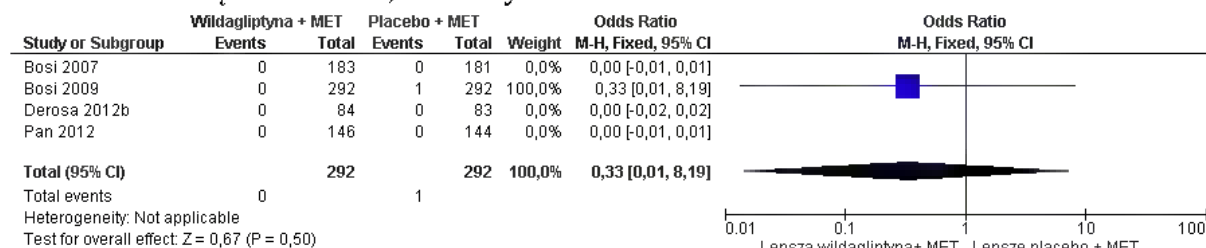
W badaniu Bosi 2009 ciężka hipoglikemia wystąpiła tylko u jednego pacjenta leczonego placebo w skojarzeniu z metforminą. W badaniach Bosi 2007, Derosa 2012b i Pan 2012 pacjenci nie zgłaszali ciężkiej hipoglikemii, por. Tab. 171.

Tab. 171. Ciężka hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

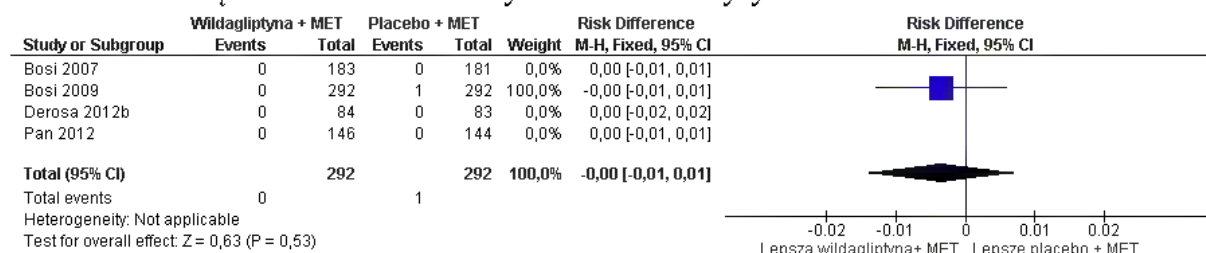
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		WILDA + MET	Placebo+ MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Bosi 2007	24	0/183 (0)	0/181 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Bosi 2009	24	0/292 (0)	1/292 (0,3)	0,33 (0,01; 8,19)	0,500	0,00 (-0,01; 0,00)	0,316	292,00 (N.A.; N.A.)
Derosa 2012b	52	0/84 (0)	0/83 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)
Pan 2012	24	0/146 (0)	0/144 (0)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)

Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiła ciężka hipoglikemia, (por. Ryc. 85, Ryc. 86).

Ryc. 85. Ciężka hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą. Metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 86. Ciężka hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą. Metaanaliza. Miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.3.1.3 Zmiana masy ciała

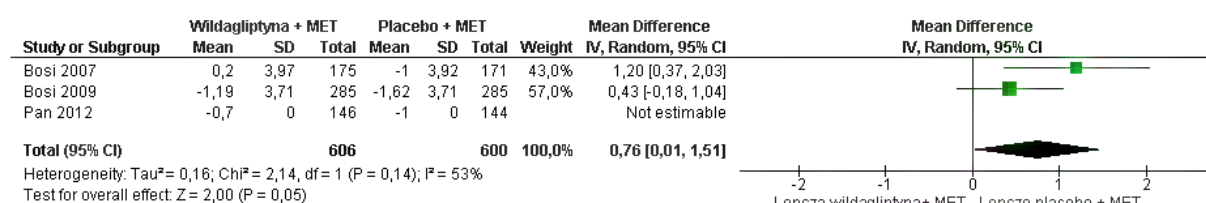
Zmianę masy ciała oceniano w badaniach Bosi 2007, Bosi 2009 i Pan 2012. Wyniki przedstawiono poniżej, (por. Tab. 145). W badaniu Bosi 2007 pacjenci otrzymujący wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą zanotowali wzrost masy ciała, w grupie placebo natomiast średni spadek masy ciała wyniósł 1 kg. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, WMD=1,20, 95% CI= (0,37; 2,03), p=0,005.

Tab. 172. Zmiana masy ciała, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	WILDA + MET			Placebo+ MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Bosi 2007	24	175	0,2	3,97	171	-1	3,92	1,20 (0,37; 2,03)	0,005
Bosi 2009	24	285	-1,19	3,71	285	-1,62	3,71	0,43 (-0,18; 1,04)	0,167
Pan 2012	24	146	-0,7	-	144	-1	-	-	-

Wykonano metaanalizę wyników z badań Bosi 2007 i Bosi 2009, wynik jest istotny statystycznie na korzyść placebo, por. Ryc. 87.

Ryc. 87. Zmiana masy ciała, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.2.3.2 Wildagliptyna + MET + SU vs placebo + MET + SU

7.2.3.2.1 Hipoglikemia

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia, por. Tab. 173.

Tab. 173. Hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		WILDA + MET	Placebo+ MET	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Lukashevich 2013	24	8/157 (5,1)	3/160 (1,9)	2,81 (0,73; 10,79)	0,132	0,03 (-0,01; 0,07)	0,117	31,05 (N.A.; N.A.)

7.2.3.2.2 Ciężka hipoglikemia

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła ciężka hipoglikemia, por. Tab. 174.

Tab. 174. Ciężka hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		WILDA + MET	Placebo+ MET	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
Lukashevich 2013	24	1/157 (0,6)	0/160 (0)	3,08 (0,12; 76,10)	0,492	0,01 (-0,01; 0,02)	0,316	157,00 (N.A.; N.A.)

7.2.3.2.3 Zmiana masy ciała

Zmianę masy ciała oceniano w badaniu Lukashevich 2013. Ze względu na brak pełnych danych analiza statystyczna nie była możliwa. Wyniki przedstawiono poniżej, (por Tab. 175).

Tab. 175. Zmiana masy ciała, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	WILDA + MET			Placebo+ MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Lukashevich 2013	24	157	0,5	-	160	-0,1	-	-	-

7.2.4 Insulina vs placebo

7.2.4.1 Insulina + MET vs placebo + MET

7.2.4.1.1 Ciężka hipoglikemia

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła ciężka hipoglikemia, por. Tab. 176.

Tab. 176. Ciężka hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą vs metformina.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		Insulina + MET	MET	Wartość (95% CI)	P	Wartość (95% CI)	P	
LANCET	14	6/124 (4,8)	3/126 (2,4)	2,08 (0,51; 8,53)	0,307	0,02 (-0,02; 0,07)	0,297	40,69 (N.A.; N.A.)

7.2.4.1.2 Zmiana masy ciała

Zmianę masy ciała oceniano w badaniu LANCET. Wyniki przedstawiono poniżej, (por. Tab. 177).

Tab. 177. Zmiana masy ciała, insulina w skojarzeniu z metforminą vs metformina.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Insulina + MET			MET			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
LANCET	14	124	-0,73	3,89	126	-1,86	10,06	1,13 (-0,76; 3,03)	0,241

7.2.4.2 Insulina + MET + SU vs placebo + MET + SU

7.2.4.2.1 Hipoglikemia

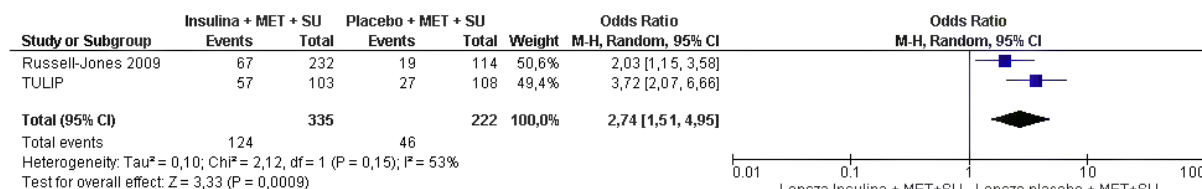
Występowanie hipoglikemii oceniano w badaniach Russel – Jones 2009 i TULIP. W obu badaniach terapia insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika związana jest z istotnie częstszym występowaniem hipoglikemii w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, por. Tab. 178.

Tab. 178. Hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.

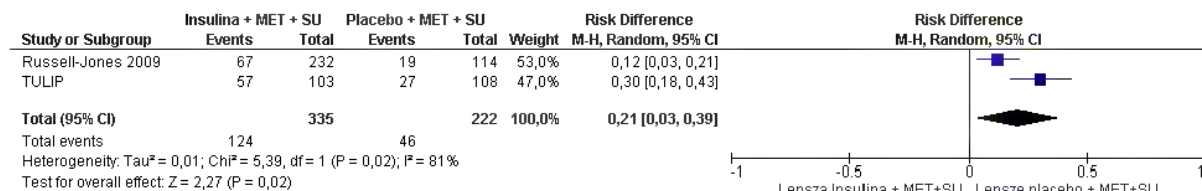
Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		Insulina + MET + SU	MET + SU	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Russell-Jones 2009	26	67/232 (28,9)	19/114 (16,7)	2,03 (1,15; 3,58)	0,015	0,12 (0,03; 0,21)	0,008	8,19 (4,7; 31,0)
TULIP	9 mies.	57/103 (55,3)	27/108 (25)	3,72 (2,07; 6,66)	0,000	0,30 (0,18; 0,43)	0,000	3,30 (2,3; 5,6)

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika związana jest z istotnie częstszym występowaniem hipoglikemii w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, (por. Ryc. 88, Ryc. 89).

Ryc. 88. Hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika. Metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 89. Hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika. Metaanaliza. Miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.4.2.2 Ciężka hipoglikemia

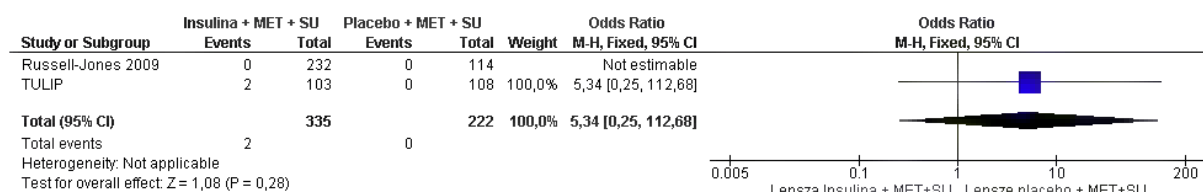
Ciężka hipoglikemia nie występowała u pacjentów z badania Russel-Jones 2009 natomiast w badaniu TULIP wystąpiła tylko u dwóch pacjentów otrzymujących insulinę w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem, por. Tab. 179.

Tab. 179. Ciężka hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	n/N (%)		OR		RD		NNT (95% CI)
		Insulina + MET + SU	MET + SU	Wartość (95% CI)	p	Wartość (95% CI)	p	
Russell-Jones 2009	26	0/232 (0)	0/114 (0)	-	-	0,00 (-0,01; 0,01)	1	N.A. (N.A.; N.A.)
TULIP	9 mies.	2/103 (1,9)	0/108 (0)	5,34 (0,25; 112,68)	0,281	0,02 (-0,01; 0,05)	0,153	51,50 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, u których wystąpiła ciężka hipoglikemia, (por. Ryc. 90, Ryc. 91).

Ryc. 90. Ciężka Hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika. Metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 91. Ciężka hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika. Metaanaliza. Miara wyników: różnica ryzyka.



7.2.4.2.3 Zmiana masy ciała

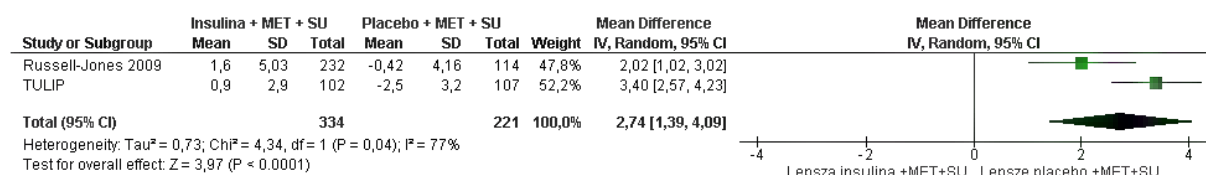
Zmianę masy ciała oceniano w badaniach Russel-Jones i TULIP. Wyniki przedstawiono poniżej, (por. Tab. 180).

Tab. 180. Zmiana masy ciała, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.

Badanie	Horyzont obserwacji, (tyg.)	Insulina + MET + SU			MET + SU			WMD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Russell-Jones 2009	26	232	1,6	5,03	114	-0,42	4,16	2,02 (0,95; 3,09)	<0,001
TULIP	9 mies.	102	0,9	2,9	107	-2,5	3,2	3,4 (2,57; 4,23)	<0,001

Wykonano metaanalizę wyników, która wskazuje że terapia insuliną związana jest z przyrostem masy ciała w porównaniu z terapią placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, por. Ryc. 92.

Ryc. 92. Zmiana masy ciała, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.



7.2.5 Porównanie pośrednie

7.2.5.1 Linagliptyna vs wildagliptyna

7.2.5.1.1 Terapia dwulekowa

Porównanie pośrednie linagliptyny i wildagliptyny stosowanych w skojarzeniu z metforminą było możliwe w zakresie takich punktów końcowych jak zmiana masy ciała, występowanie hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ww. punktów końcowych pomiędzy linagliptyną a wildagliptyną, por. Tab. 181, Tab. 182.

Tab. 181. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. I.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE				PORÓWNANIE POŚREDNIE
	Linagliptyna + MET vs placebo + MET		Wildagliptyna + MET vs placebo + MET		Linagliptyna + MET vs wildagliptyna + MET
	horyzont	WMD (95% CI)	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
Zmiana masy ciała	12	0,1 (-0,6; 0,8)	24	0,76 (0,01; 1,51)	-0,66 (-1,69; 0,37)

Tab. 182. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. II.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE	
	Linagliptyna + MET vs placebo + MET			Wildagliptyna + MET vs placebo + MET			Linagliptyna + MET vs wildagliptyna + MET	
	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)

Hipoglikemia	12-24	0,24 (0,07; 0,82)	-0,01 (- 0,03; 0,00)	24	0,74 (0,17; 3,34)	-0,00 (- 0,01; 0,1)	0,32 (0,05; 2,24)	-0,01 (- 0,07; 0,05)
Ciężka hipoglikemia	12-24	-	0,00 (- 0,01; 0,01)	24	0,33 (0,01; 8,19)	0,00 (- 0,01; 0,00)	-	0,00 (- 0,01; 0,01)

7.2.5.1.2 Terapia trójlekowa

Porównanie terapii linagliptyną i wildagliptyną stosowanych w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem było możliwe w zakresie częstości występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii, por. Tab. 183.

Tab. 183. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. II.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE	
	Linagliptyna + MET + SU vs placebo + MET+ SU			Wildagliptyna + MET + SU vs placebo + MET+ SU			Linagliptyna + MET + SU vs wildagliptyna+ MET+ SU	
	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Hipoglikemia	24	1,69 (1,16; 2,47)	0,08 (0,03; 0,13)	24	2,81 (0,73; 10,79)	0,03 (- 0,01; 0,07)	0,60 (0,15; 2,44)	0,05 (- 0,01; 0,11)
Ciężka hipoglikemia	24	0,52 (0,26; 1,06)	-0,02 (- 0,05; 0,01)	24	3,08 (0,12; 76,10)	0,01 (- 0,01; 0,02)	0,17 (0,01; 4,59)	-0,03 (- 0,06; 0,00)

7.2.5.2 Linagliptyna vs insulina

7.2.5.2.1 Terapia dwulekowa

Porównanie pośrednie linagliptyny i insuliny stosowanych w skojarzeniu z metforminą było możliwe w zakresie takich punktów końcowych jak zmiana masy ciała i występowanie ciężkiej hipoglikemii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ww. punktów końcowych pomiędzy linagliptyną a insuliną, (por. Tab. 184, Tab. 185).

Tab. 184. Porównanie pośrednie linagliptyna vs insulina, cz. I.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE				PORÓWNANIE POŚREDNIE
	Linagliptyna + MET+ SU vs placebo+ MET		Insulina + MET vs placebo + MET		Linagliptyna + MET vs insulina+ MET
	horyzont	WMD (95% CI)	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
Zmiana masy ciała	12	0,1 (-0,6; 0,8)	14	1,13 (-0,76; 3,03)	-1,03 (-3,05; 0,99)

Tab. 185. Porównanie pośrednie linagliptyna vs insulina, cz. II.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE	
	Linagliptyna + MET+ SU vs placebo+ MET			Insulina + MET vs placebo + MET			Linagliptyna + MET vs insulina+ MET	
	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)

Ciężka hipoglikemia	12-24	-	0,00 (-0,01; 0,01)	14	2,08 (0,51; 8,53)	0,02 (-0,02; 0,07)	-	-0,02 (-0,07; 0,03)
---------------------	-------	---	--------------------	----	-------------------	--------------------	---	---------------------

7.2.5.2.2 Terapia trójlekowa

Porównanie terapii linagliptyną i insuliną stosowanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika było możliwe w zakresie średniej zmiany masy ciała, częstości występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii. Analiza wykazała, że terapia linagliptyną związana jest z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała w porównaniu z terapią insuliną. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii, Tab. 186, Tab. 187.

Tab. 186. Porównanie pośrednie linagliptyna vs insulina, cz. I.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE				PORÓWNANIE POŚREDNIE
	Linagliptyna + MET+ SU vs placebo+ MET+SU		Insulina + MET+ SU vs placebo + MET		Linagliptyna + MET + SU vs insulina+ MET+ SU
	horyzont	WMD (95% CI)	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
Zmiana masy ciała	24	0,33 (-0,03; 0,69)	26-36	2,74 (1,39; 4,09)	-2,41 (-3,81; -1,01)

Tab. 187. Porównanie pośrednie linagliptyna vs insulina, cz. II.

Punkt końcowy	PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE	
	Linagliptyna + MET + SU vs placebo + MET+ SU			Insulina + MET + SU vs placebo + MET+ SU			Linagliptyna + MET + SU vs insulina+ MET+ SU	
	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Hipoglikemia	24	1,69 (1,16; 2,47)	0,08 (0,03; 0,13)	26-36	2,74 (1,51; 4,95)	0,21 (0,03; 0,39)	0,62 (0,31; 1,25)	-0,13 (-0,32; 0,06)
Ciężka hipoglikemia	24	0,52 (0,26; 1,06)	-0,02 (-0,05; 0,01)	26-36	5,34 (0,25; 112,68)	0,01 (-0,01; 0,02)	0,10 (0,00; 2,24)	-0,03 (-0,06; 0,00)

8 Dyskusja

8.1 Dostępne dane

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa linagliptyny stosowanej w dwu- i trójlekowej terapii cukrzycy typu 2, tj. w skojarzeniu w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego jako komparatory w terapii dwulekowej cukrzycy przyjęto pochodne sulfonylomocznika, insulinę bazalną i inhibitory DPP4 stosowane w skojarzeniu z metforminą. W terapii trójlekowej jako komparatory przyjęto inhibitory DPP4 i insulinę bazalną podawane w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. W obu schematach leczenia jako komparator uwzględniono także placebo (z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika). Spośród refundowanych obecnie w Polsce pochodnych sulfonylomocznika jako aktywne komparatory w terapii dwulekowej wybrano dwa leki mające zdecydowanie największy udział w rynku: glimepiryd i gliklazyd. Spośród inhibitorów DPP-4 jako komparatory wybrano sitagliptynę, wildagliptynę i saksagliptynę.

Przegląd miał charakter kilkietapowy. Analizę rozpoczęto od wykonania przeglądu systematycznego opracowań wtórnych i pierwotnych dla linagliptyny. Do analizy skuteczności klinicznej poszukiwano wiarygodnych badań oceniających linagliptynę w dwu- i trzylekowej terapii doustnej zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, a więc w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Dodatkowo, aby wzmocnić wnioskowanie w zakresie bezpieczeństwa linagliptyny, poszukiwano również badań, w których linagliptyna podawana była zgodnie ze wskazaniami wymienionymi w ChPL, także tymi nieuwzględnionymi we wniosku i w schemacie PICO.

Założono, że w przypadku odnalezienia wysokiej jakości bezpośrednich porównań linagliptyny z aktywnymi komparatorami wymienionymi w PICO, nie ma konieczności przeprowadzania porównania pośredniego a tym samym przygotowania dodatkowych strategii ukierunkowanych na poszukiwanie badań klinicznych porównujących komparator z placebo.

Przyjęto założenie, że ewentualne porównania zostaną wykonane jedynie w zakresie analizy skuteczności, natomiast ocena bezpieczeństwa linagliptyny zostanie ograniczona do badań bezpośrednio porównujących linagliptynę z placebo lub którymś z komparatorów.

W toku przeszukiwań baz danych zidentyfikowano 15 badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym cztery badania dotyczyły porównania linagliptyny z aktywnym komparatorem glimepirydem lub sitagliptyną. Linagliptynę z glimepirydem porównywano w trzech badaniach. Jakość tych badań była zadowalająca, dlatego też w dalszym etapie analizy

zrezygnowano z pośredniego porównania linagliptyny z tym komparatorem. W przypadku porównania linagliptyny z sitagliptyną zidentyfikowane badanie okazało się badaniem o niewystarczająco dobrej jakości, dlatego też w dalszych etapach analizy nie zrezygnowano z przeprowadzenia porównania pośredniego.

Skuteczność i bezpieczeństwo linagliptyny oceniano w następujących badaniach:

- monoterapia
 - linagliptyna vs sitagliptyna – 1 badanie,
 - linagliptyna vs placebo – 4 badania,
- terapia dwulekowa
 - Linagliptyna vs glimepiryd – 3 badania,
 - Linagliptyna vs placebo – 3 badania,
- terapia trójlekowa
 - linagliptyna vs placebo – 1 badanie.

Dodatkowo do przeglądu włączono również cztery badania opisujące stosowanie linagliptyny w monoterapii, a także badania, w których tylko część populacji stosowała linagliptynę zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. Pozostałym pacjentom linagliptynę podawano w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi, przy czym połączenia te nie były zgodne z ChPL dla linagliptyny. Badania te zostały włączone jedynie do analizy bezpieczeństwa.

Populację badaną stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2. W badaniach, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w skojarzeniu z metforminą, wszyscy pacjenci byli leczeni wcześniej metforminą w monoterapii lub w skojarzeniu z innym OADem. W badaniu dotyczącym terapii trójlekowej, populację stanowili pacjenci z ustabilizowaną terapią metforminą w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika. Wszystkie włączone badania z wyjątkiem jednego przeprowadzone zostały metodą podwójnie ślepej próby. Czas obserwacji dla dostępnych badań wyniósł od 12 do 104 tygodni. Liczebność populacji w badaniach jest zróżnicowana – od 121 do 1552 pacjentów. Włączone do przeglądu badania były dobrej jakości, średnia ocena na skali Jadad 3,93. Obniżenie oceny wynikało z braku opisu metody randomizacji oraz zaślepienia w niektórych badaniach. W większości badań testowano wyższą skuteczność linagliptyny w porównaniu do grupy kontrolnej (superiority). Analizę wyników prowadzono w badaniach w oparciu o analizę per-protocol lub analizę FAS, przy czym definicje poszczególnych typów analiz różniły się między badaniami.

Wyniki przeglądu systematycznego dla linagliptyny zdeterminowały dalsze kroki postępowania. W celu porównania skuteczności klinicznej z gliklazydem, inhibitorami DPP4 i insuliną konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego linagliptyny z ww. terapiami przez placebo jako wspólny komparator. W dalszych etapach analizy przeprowadzono następujące przeglądy systematyczne:

- gliklazyd w skojarzeniu z metforminą;

- saksagliptyna, sitagliptyna i wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trójlekowa);
- insulina bazalna w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trójlekowa).

Do przeglądu włączono następujące badania:

- terapia dwulekowa (w skojarzeniu z metforminą)
 - jedno badanie porównujące gliklazyd z placebo,
 - trzy badania porównujące skuteczność saksagliptyny z placebo,
 - osiem badań porównujących skuteczność sitagliptyny z placebo,
 - cztery badania porównujące skuteczność wildagliptyny z placebo,
 - jedno badanie porównujące skuteczność insuliny z placebo,
- terapia trójlekowa (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika)
 - jedno badanie porównujące skuteczność saksagliptyny z placebo,
 - dwa badania porównujące skuteczność sitagliptyny z placebo,
 - jedno badanie porównujące skuteczność wildagliptyny z placebo,
 - dwa badania porównujące skuteczność insuliny z placebo.

8.2 Wyniki

Porównanie bezpośrednio linagliptyny z placebo

Terapia dwulekowa

W terapii dwulekowej, skuteczność linagliptyny w porównaniu do placebo, podawanych w skojarzeniu z metforminą porównywano w zakresie takich punktów końcowych jak: zmiana poziomu HbA1c, względem wartości wyjściowych, zmiana stężenia glukozy na czczo i po posiłku, ocena insulinooporności i czynności komórek trzustki, a także odsetek pacjentów z poziomem poniżej 7% i 6,5% oraz odsetek pacjentów z redukcją poziomu HbA1c o co najmniej 0,5% lub 1%. Wyniki wykazały istotną statystycznie przewagę linagliptyny nad placebo w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. Poziom HbA1c jest bardzo istotnym wskaźnikiem skuteczności terapii cukrzycy. We wszystkich badaniach zmiana tego parametru względem wartości wyjściowych była pierwszorzędowym punktem końcowym. Metaanaliza wyników badań wykazała, że redukcja poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych była istotnie większa podczas terapii linagliptyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do terapii metforminą, WMD=-0,69, 95% CI=(-0,80; -0,58), p<0,00001.

Terapia trójlekowa

W terapii trójlekowej, skuteczność linagliptyny w porównaniu do placebo, podawanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, oceniano w jednym, dużym badaniu (ponad 1000 pacjentów) o horyzoncie obserwacji równym 24 tygodnie. Oceniano następujące punkty końcowe: zmiana poziomu HbA1c względem wartości wyj-

ściowych, zmiana stężenia glukozy na czczo i po posiłku, ocena insulinooporności i czynności komórek trzustki, a także odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% i 6,5% oraz odsetek pacjentów z redukcją poziomu HbA1c o co najmniej 0,5%. Podczas terapii linagliptyną w skojarzeniu z metforminą i glibepirydem nastąpiła istotnie większa redukcja poziomu HbA1c w porównaniu do grupy kontrolnej, WMD=-0,62, 95%CI=(-0,74; -0,5). Istotną statystycznie przewagę linagliptyny nad placebo, stosowanych z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, wykazano również w zakresie pozostałych punktów końcowych.

Porównanie bezpośrednio linagliptyny z glibepirydem

Terapia dwulekowa

Bezpośrednie porównanie linagliptyny i glibepirydu nie wykazało istotnych statystycznie różnic w 12 tygodniowej obserwacji w zakresie redukcji poziomu HbA1c, jednak w badaniu porównującym obie terapie w 104 tygodniowym horyzoncie obserwacji, różnica ta była istotna statystycznie na korzyść glibepirydu, WMD=0,2, 95% CI=(0,12; 0,28).

Pomiar glukozy na czczo przeprowadzano na początku badania i po zakończeniu leczenia. Prawidłowe stężenie glukozy na czczo wynosi maksymalnie 70–99 mg/dl (3,9-5,5 mmol/l), a więc pożądanym stanem jest obniżenie tego parametru w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem leczenia. Terapia glibepirydem związana była z istotnie statystycznie większą redukcją poziomu glukozy na czczo porównaniu do tej obserwowanej w grupie linagliptyny, zarówno w 12- jak i 104-tygodniowym horyzoncie obserwacji

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c do poziomu poniżej 6,5% oceniany po 104 tygodniach terapii był istotnie statystycznie niższy wśród pacjentów leczonych linagliptyną, natomiast odsetki pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% były porównywalne pomiędzy grupami.

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c o co najmniej 0,5 punktów procentowych był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów przyjmujących glibepiryd.

Insulinooporność była oceniana przy pomocy wskaźnika HOMA IR. W warunkach fizjologicznych wartość tego współczynnika wynosi 1,0. Wyższe wartości przemawiają za insulinoopornością obwodową lub pochodzenia wątrobowego, a więc pożądanym efektem terapii jest obniżenie tego wskaźnika. Ocena insulinooporności dokonana po 12 tygodniach terapii w populacji per protocol nie wykazała istotnych różnic pomiędzy linagliptyną i glibepirydem. W 104 tygodniowej obserwacji pacjenci przyjmujący linagliptynę w skojarzeniu z metforminą zredukowali wskaźnik HOMA IR, natomiast wśród pacjentów przyjmujących glibepiryd w skojarzeniu z metforminą, wskaźnik ten uległ podwyższeniu, różnica osiągnęła istotność statystyczną, WMD=-0,85, 95%CI=(-1,38; -0,32).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną a glimepirydem w zakresie zmiany poposiłkowego stężenia glukozy względem wartości wyjściowych po 104 tygodniach terapii oraz zmiany wskaźnika czynności komórek trzustki (HOMA β) ocenianego po 12 tygodniach.

Porównanie pośrednie linagliptyny z komparatorami

Linagliptyna vs sitagliptyna

Terapia dwulekowa

W przypadku oceny pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7%, różnica ryzyka była istotna statystycznie na niekorzyść linagliptyny w porównaniu z sitagliptyną, RD=-0,09, 95%CI=(-0,15; -0,03), przy czym iloraz szans dla tego porównania nie osiągnął istotności statystycznej. Rozbieżność wyników w zależności od zastosowanej miary zdecydowanie zmniejsza wiarygodność przeprowadzonego porównania pośredniego. W badaniach, w których porównywano linagliptynę z placebo, odsetek pacjentów którzy uzyskali poziom HbA1c poniżej 7% był dużo niższy niż odsetki w grupie placebo w badaniach dotyczących sitagliptyny. Ta heterogeniczność porównywanych pośrednio populacji sprawia, że wnioskowanie na temat wyższości którejś z terapii jest w zasadzie niemożliwe a uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie takich punktów jak:

- zmiana HbA1c,
- zmiana stężenia glukozy na czczo i po posiłku,
- ocena insulinooporności (HOMA IR) i czynności komórek trzustki (HOMA β),
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5%.

Terapia trójlekowa

Porównanie pośrednie linagliptyny z sitagliptyną było możliwe w zakresie takich punktów jak:

- zmiana HbA1c,
- zmiana poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7%.

Porównanie pośrednie linagliptyny i sitagliptyny wykazało istotną statystycznie różnicę na niekorzyść linagliptyny w zakresie redukcji poziomu HbA1c, WMD=0,26, 95% CI=(0,02; 0,50). W pozostałych porównywanych punktach końcowych, ewentualne różnice pomiędzy linagliptyną a sitagliptyną nie były istotne statystycznie.

Linagliptyna vs saksagliptyna

Terapia dwulekowa

Porównanie pośrednie punktu końcowego zdefiniowanego jako odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5% wykazało, że różnica ryzyka była istotna statystycznie

na korzyść saksagliptyny $RD=-0,10$, $95\%CI=(-0,18; -0,02)$, przy czym iloraz szans nie osiągnął istotności statystycznej. Rozbieżność wyników w zależności od zastosowanej miary zdecydowanie zmniejsza wiarygodność przeprowadzonego porównania pośredniego. W badaniach, w których porównywano linagliptynę z placebo, odsetek pacjentów którzy uzyskali poziom HbA1c poniżej 6,5% był dużo niższy niż odsetki w grupie placebo w badaniach dotyczących saksagliptyny. Ta heterogeniczność porównywanych pośrednio populacji sprawia, że wnioskowanie na temat wyższości którejś z terapii jest w zasadzie niemożliwe a uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie takich punktów jak:

- zmiana HbA1c,
- zmiana stężenia glukozy na czczo i po posiłku,
- ocena insulinooporności (HOMA IR) i czynności komórek trzustki (HOMA β),
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7%.

Terapia trójlekowa

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie takich punktów jak:

- zmiana HbA1c,
- zmiana poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7%.

Linagliptyna vs wildagliptyna

Terapia dwulekowa

Porównanie pośrednie punktu końcowego zdefiniowanego jako odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5% wykazało, że różnica ryzyka była istotna statystycznie na korzyść wildagliptyny, $RD=-0,10$, $95\% CI=(-0,21; -0,01)$, przy czym iloraz szans nie osiągnął istotności statystycznej. Rozbieżność wyników w zależności od zastosowanej miary zdecydowanie zmniejsza wiarygodność przeprowadzonego porównania pośredniego. W badaniach, w których porównywano linagliptynę z placebo, odsetek pacjentów którzy uzyskali poziom HbA1c poniżej 6,5% był dużo niższy niż odsetki w grupie placebo w badaniach dotyczących wildagliptyny. Ta heterogeniczność porównywanych pośrednio populacji sprawia, że wnioskowanie na temat wyższości którejś z terapii jest w zasadzie niemożliwe a uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością.

Wykazano istotną przewagę linagliptyny nad wildagliptyną w zakresie zmiany stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, $WMD=-2,01$, $95\% CI=(-3,83; -0,19)$.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie takich punktów jak:

- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7%,

- zmiana stężenia glukozy na czczo,
- ocena insulinooporności (HOMA IR) i czynności komórek trzustki (HOMA β),
- odsetek pacjentów z redukcją poziomu HbA1c o co najmniej 0,5% lub 1%.

Terapia trójlekowa Porównanie pośrednie linagliptyny z wildagliptyną było możliwe w zakresie takich punktów jak:

- zmiana HbA1c,
- zmiana poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7%.
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5%.

Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną i wildagliptyną w zakresie ww. punktów końcowych.

Linagliptyna vs gliklasyd

Terapia dwulekowa

Porównanie pośrednie linagliptyny i gliklasydu wykazało istotną statystycznie przewagę linagliptyny nad gliklasydem w zakresie następujących punktów końcowych:

- zmiana HbA1c, WMD=-0,69, 95% CI=(-0,91; -0,47),
- zmiana stężenia glukozy po posiłku, WMD=-3,60, 95% CI=(-5,54; -1,66),
- zmiana stężenia glukozy na czczo, WMD=-1,05, 95% CI=(-1,56; -0,54).

Linagliptyna vs insulina

Terapia dwulekowa

Porównanie pośrednie skuteczności linagliptyny i insuliny bazalnej w terapii dwulekowej nie było możliwe z uwagi na sposób raportowania wyników w badaniach dla insuliny.

Terapia trójlekowa

Wykonano porównanie pośrednie linagliptyny i insuliny stosowanych w terapii trójlekowej, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem, następujących punktów końcowych: zmiana HbA1c, zmiana poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych oraz odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% i 6,5%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie redukcji poziomu HbA1c i odsetka pacjentów, u których poziom HbA1c był poniżej 7%. Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść linagliptyny w zakresie redukcji poziomu glukozy na czczo WMD=1,80, 95% CI=(1,04; 2,57).

Bezpieczeństwo terapii

Linagliptyna vs placebo

Aby wzmocnić wnioskowanie na temat bezpieczeństwa terapii linagliptyną, do przeglądu włączono nie tylko badania, w których linagliptynę stosowano w skojarzeniu z met-

forminą lub z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Zastosowano nieco szersze podejście i włączono również badania opisujące stosowanie linagliptyny w monoterapii. Do analizy włączono również badania, w których tylko część populacji stosowała linagliptynę zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, a pozostałym pacjentom linagliptynę podawano w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi, przy czym połączenia te nie były zgodne z ChPL dla linagliptyny.

Porównanie bezpieczeństwa terapii linagliptyną i placebo we wszystkich schematach leczenia sugeruje, że terapia jest bardzo bezpieczna. Metaanaliza badań wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem w grupie linagliptyny w porównaniu do grupy placebo, OR=0,95, 95% CI=(0,84, 1,08) a dość wąski przedział ufności sugeruje, że terapie są porównywalne w zakresie tego punktu końcowego. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetkach pacjentów, u których wystąpiły zgony i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Terapia linagliptyną związana jest z istotnie rzadszym, w porównaniu do grupy kontrolnej występowaniem infekcji, OR=0,77, 95% CI=(0,61; 0,96), p=0,02, RD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,01), p=0,03 oraz hiperglikemii, OR=0,47, 95% CI=(0,35; 0,62), p<0,0001, RD=-0,07, 95% CI=(-0,09; -0,04), p<0,0001.

Jedynie zdarzenia niepożądane występujące istotnie statystycznie częściej podczas terapii linagliptyną to zdarzenia naczyniowe oraz związane ze skórą.

Linagliptyna vs glimepiryd

Terapia linagliptyną związana jest z istotnie statystycznie rzadszym, w porównaniu do glimepirydu, występowaniem:

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, OR=0,28, 95% CI=(0,22; 0,36), p<0,0001 i RD=-0,24, 95% CI=(-0,28; -0,19), p<0,0001,
- hipoglikemii w 104 tygodniowej obserwacji, OR=0,14, 95% CI=(0,11; 0,19), p<0,0001 i RD=-0,29, 95% CI=(-0,33; -0,25), p<0,0001,
- ciężkiej hipoglikemii w 104 tygodniowej obserwacji, OR=0,08, 95% CI=(0,01; 0,63), p=0,016 i RD=-0,01, 95% CI=(-0,02; -0,01), p=0,002,
- zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, OR=0,45, 95% CI=(0,23; 0,90), p=0,025, RD=-0,02, 95% CI=(-0,03; 0,00), p=0,021.

U pacjentów przyjmujących linagliptynę następowała istotna statystycznie w porównaniu do glimepirydu redukcja masy ciała, zarówno w 12- jak i 104-tygodniowym okresie obserwacji, WMD odpowiednio -1,9, 95% CI=(-3,25; -0,55), p=0,006 i -2,68, 95% CI=(-3,12; -2,24).

Łączna liczba zdarzeń niepożądanych na pacjentotydzień terapii była istotnie niższa wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do glimepirydu w skojarzeniu z metforminą, IRD=-0,116, 95% CI=(-0,185; -0,048), p=0,001 i IRR=0,43, 95% CI=(0,255; 0,723), p=0,001.

Łączna liczba epizodów hipoglikemii na pacjentotydzień terapii była istotnie niższa wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do glibepirydu w skojarzeniu z metforminą, IRD=-0,141, 95% CI=(-0,192; -0,091), $p<0,0001$ i IRR=0,058, 95% CI=(0,014; 0,243), $p<0,0001$.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w odsetku zgonów, a także takich zdarzeń niepożądanych jak zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, hiperlikemia, zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym i nowotwory.

Podsumowując, terapia linagliptyną w skojarzeniu z metforminą charakteryzuje się nieco lepszym profilem bezpieczeństwa niż terapia glibepirydem i metforminą. Należy zwłaszcza zwrócić uwagę na istotne statystycznie różnice w bardzo ważnych punktach jak zdarzenia niepożądane związane z leczeniem czy te związane z układem sercowo-naczyniowym.

Linagliptyna vs sitagliptyna

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, w tym także tych związanych z leczeniem, podczas 6 tygodni terapii linagliptyną lub sitagliptyną.

9 Ograniczenia

Niniejsza analiza podlega pewnym ograniczeniom.

- Brak dobrej jakości badań bezpośrednio porównujących linagliptynę z gliklazydem, insuliną i inhibitorami DPP-4. Odnaleziono dobrej jakości badania porównujące linagliptynę z glimepirydem, natomiast w przypadku pozostałych komparatorów konieczne było wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator, co jest związane z większym ryzykiem błędu. Szczególnie widoczne jest to w porównaniu pośrednim linagliptyny z saksagliptyną i wildagliptyną w terapii dwulekowej oraz linagliptyny z insuliną w terapii trójlekowej.
- Ograniczeniem jest mała liczba dostępnych badań dla terapii trójlekowej. Zidentyfikowano jedno badanie dla linagliptyny i maksymalnie po dwa badania opisujące stosowanie komparatorów.
- Sposób raportowania danych w badaniu oceniającym terapię insuliną w skojarzeniu z metforminą uniemożliwił analizę statystyczną, a co za tym idzie przeprowadzenie porównania pośredniego z linagliptyną
- Różny horyzont obserwacji w przypadku porównania linagliptyny z glimepirydem. Horyzonty obserwacji w badaniach włączonych do tej części przeglądu wynosiły 12 i 104 tygodnie. Nie pozwoliło to na przeprowadzenie metaanalizy wyników i co za tym idzie wzmocnienie wnioskowania.
- W badaniu Hermansen 2007 liczebność grupy placebo w punktach końcowych HbA1c i FPG określono jako n=105-109, do obliczeń przyjęto N=105.
- Opis pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki raportowano na diagramach obrazujących schemat badania i w tabelach opisującej bezpieczeństwo terapii. W części badań inne wartości przedstawiono na diagramie, inne natomiast w tabelach dotyczących bezpieczeństwa terapii. W analizie bezpieczeństwa, przedstawiono dwie metaanalizy uwzględniające oba źródła danych.
- Włączone do przeglądu badania dla linagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą obejmują populację leczoną wcześniej lekami przeciwcukrzycowymi, natomiast jedyne dostępne badanie dla gliklazydu dotyczyło populacji z nowo zdiagnozowaną cukrzycą (badanie Chen 2010). Wśród badań dla inhibitorów DPP-4 stosowanych w skojarzeniu z metforminą, włączono cztery dotyczące populacji nieleczonych wcześniej lekami przeciwcukrzycowymi (Jadzinsky 2009, Derosa 2012a, Derosa 2012b i Bosi 2009). Pomimo różnic w populacjach pomiędzy badaniami dla linagliptyny a badaniem Chen 2010 i badaniami dla inhibitorów DPP-4 zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego linagliptyny i komparatorami stosowanych w skojarzeniu z metforminą. Wydaje się, że jeśli całe badanie dotyczy populacji z nieleczoną wcześniej cukrzycą, nie ma to wpływu na względną różnicę pomiędzy grupami, a co za tym idzie nie wpływa to na wy-

niki porównania pośredniego z linagliptyną. Ponadto wyjściowa charakterystyka pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą jest lepsza niż pacjentów leczonych wcześniej lekami przeciwcukrzycowymi, a zatem spodziewany efekt terapeutyczny jest większy niż w przypadku pacjentów leczonych wcześniej lekami przeciwcukrzycowymi, jest to zatem podejście konserwatywne.

- Pacjenci rasy azjatyckiej stanowili część populacji w większości badań włączonych do przeglądu. W badaniach dotyczących linagliptyny maksymalny odsetek pacjentów tej rasy wynosił 52%. Wśród badań dla komparatorów włączono cztery, w których 100% stanowili pacjenci rasy azjatyckiej. Były to badania dotyczące gliklazydu (badanie Chen 2010), saksagliptyny (Yang 2011), sitagliptyny (Yang 2012) i wildagliptyny (Pan 2012a). Jak wynika z przeglądu Kim 2013 istnieją znamienne różnice pomiędzy rasą azjatycką a rasą kaukaską w zakresie odpowiedzi na leczenie inhibitorami DPP-4, redukcja poziomu HbA1c podczas leczenia inhibitorami DPP-4 jest statystycznie istotnie większa wśród pacjentów rasy azjatyckiej w porównaniu do rasy białej [14]. Do niniejszego przeglądu włączono badania niezależnie od odsetków biorących w nich udział Azjatów. Trudno byłoby wyznaczyć maksymalny dopuszczalny odsetek Azjatów w populacji, powyżej którego badanie należałoby zdyskwalifikować. Ponadto, w poszczególnych badaniach odsetek rasy azjatyckiej był rozłożony równomiernie pomiędzy grupami, co sprawia że wpływ rasy na względną różnicę pomiędzy gałęziami badania jest znikomy. Mając na uwadze różnice w istotnie lepszej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów rasy azjatyckiej, włączenie do przeglądu badań, w których oceniano skuteczność saksagliptyny, sitagliptyny i wildagliptyny wśród pacjentów rasy azjatyckiej, jest podejściem konserwatywnym.

10 Podsumowanie wyników i wnioski

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania linagliptyny w dwu- i trójlekowej terapii cukrzycy typu 2. Przeprowadzona analiza sugeruje, że terapia linagliptyną, zarówno w terapii dwu- jak i trójlekowej w porównaniu do placebo, przyniesie zdecydowane korzyści terapeutyczne. Terapia linagliptyną pozwala na skuteczną kontrolę glikemii nie zwiększając jednocześnie ryzyka wystąpienia hipoglikemii, poprawia czynność komórek trzustki β , ponadto charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa i nie powoduje wzrostu masy ciała. Linagliptyna wydaje się równorzędną do innych inhibitorów DPP-4 opcją terapeutyczną.

Bezpośrednie porównanie skuteczności linagliptyny i glimepirydu w skojarzeniu z metforminą sugeruje, że linagliptyna w porównaniu do glimepirydu charakteryzuje się nieco niższą skutecznością, natomiast z porównania pośredniego linagliptyny i gliklazydu wynika, że terapia linagliptyną w skojarzeniu z metforminą jest skuteczniejsza od gliklazydu podawanego w skojarzeniu z metforminą. Na korzyść linagliptyny w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika przemawia jej wysoki profil bezpieczeństwa, w porównaniu z glimepirydem linagliptyna znacznie poprawia profil bezpieczeństwa.

W niniejszej analizie porównanie pośrednie skuteczności linagliptyny i insuliny było możliwe jedynie w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika). Porównanie to wykazało istotną statystycznie przewagę insuliny nad linagliptyną w zakresie redukcji poziomu glukozy na czczo. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Z praktyki klinicznej wynika, że insuliny są skuteczną opcją terapeutyczną, jednak ich stosowanie wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. W niniejszej analizie nie przeprowadzono porównania pośredniego linagliptyny i insuliny w zakresie ryzyka wystąpienia hipoglikemii, można jednak przypuszczać, że w zakresie tego punktu końcowego linagliptyna jest bezpieczniejsza w porównaniu do insuliny. Przemawia za tym brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas terapii linagliptyną i placebo. Wyższość linagliptyny stosowanej z metforminą w zakresie występowania hipoglikemii wykazano również w podczas bezpośredniego porównania z glimepirydem stosowanym z metforminą.

Podsumowując, linagliptyna wydaje się skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną

11 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

11.1 Linagliptyna – identyfikacja wszystkich badań niezależnie od schematu leczenia

11.1.1 Opracowania wtórne

Tab. 188. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [Mesh Terms]	80 641
#2	Diabetes Mellitus Type 2 [Text Word]	81 046
#3	Diabetes Mellitus Type II [Text Word]	358
#4	Type 2 Diabetes Mellitus [Text Word]	86 959
#5	NIDDM [Text Word]	6 800
#6	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent [Text Word]	25
#7	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent [Text Word]	3
#8	Non-Insulin Dependent Diabetes [Text Word]	8 386
#9	NonInsulin Dependent Diabetes [Text Word]	1 093
#10	Diabetes Non-Insulin Dependent [Text Word]	30
#11	Diabetes Mellitus Adult Onset [Text Word]	1
#12	Diabetes Adult Onset [Text Word]	2
#13	Adult-Onset Diabetes [Text Word]	370
#14	Type 2 Diabetes [Text Word]	62 439
#15	Type II Diabetes [Text Word]	5668
#16	Diabetes Type 2 [Text Word]	568
#17	Diabetes Type II [Text Word]	207
#18	#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	109 208
#19	“Linagliptin” [Supplementary Concept]	120
#20	“Linagliptin” [Text Word]	218
#21	“Trajenta” [Text Word]	6
#22	Trajenta [Text Word]	5
#23	Ondero [Text Word]	3
#24	Jentadueto [Text Word]	3
#25	“BI 1356” [Text Word]	21
#26	“BI1356” [Text Word]	1
#27	“BI-1356” [Text Word]	21
#28	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	219
#29	#18 AND #28	178
#30	Filters: Meta-Analysis; Review; Systematic Reviews	70

Tab. 189. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	8 213
#2	Diabetes Mellitus Type 2	12 643
#3	Diabetes Mellitus Type II	2 212
#4	NIDDM	1 079
#5	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent	2 017
#6	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent	161
#7	Non-Insulin Dependent Diabetes	2 069
#8	NonInsulin Dependent Diabetes	167
#9	Diabetes Non-Insulin Dependent	2 069
#10	Diabetes Mellitus Adult Onset	822
#11	Diabetes Adult Onset	1 173
#12	Adult-Onset Diabetes	83
#13	Type 2 Diabetes	15 373
#14	Type II Diabetes	3 029
#15	Diabetes Type 2	15 373
#16	Diabetes Type II	3 029
#17	#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	16 519
#18	"Linagliptin"	43
#19	"Trajenta	0
#20	Trajenta	2
#21	Ondero	1
#22	Jentadueto	0
#23	BI 1356	11
#24	BI1356	1
#25	BI-1356	8
#26	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	47
#27	#26 AND #17	39
#28	In Cochrane Reviews	3
#29	Other Reviews	7
#30	Technology Assessments	4

Tab. 190. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	type AND 2 AND 'diabetes'/syn AND mellitus	214 472
#2	'linagliptin'/syn	702
#3	#1 AND #2 AND [embase]/lim	496
#4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review'/de)	60

11.1.2 Badania kliniczne

Tab. 191. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [Mesh Terms]	80 641
#2	Diabetes Mellitus Type 2 [Text Word]	81 046
#3	Diabetes Mellitus Type II [Text Word]	358
#4	Type 2 Diabetes Mellitus [Text Word]	86 959
#5	NIDDM [Text Word]	6 800
#6	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent [Text Word]	25
#7	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent [Text Word]	3
#8	Non-Insulin Dependent Diabetes [Text Word]	8 386
#9	NonInsulin Dependent Diabetes [Text Word]	1 093
#10	Diabetes Non-Insulin Dependent [Text Word]	30
#11	Diabetes Mellitus Adult Onset [Text Word]	1
#12	Diabetes Adult Onset [Text Word]	2
#13	Adult-Onset Diabetes [Text Word]	370
#14	Type 2 Diabetes [Text Word]	62 439
#15	Type II Diabetes [Text Word]	5668
#16	Diabetes Type 2 [Text Word]	568
#17	Diabetes Type II [Text Word]	207
#18	#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	109 208
#19	“Linagliptin” [Supplementary Concept]	120
#20	“Linagliptin” [Text Word]	218
#21	“Trajenta” [Text Word]	6
#22	Trajenta [Text Word]	5
#23	Ondero [Text Word]	3
#24	Jentadueto [Text Word]	3
#25	“BI 1356” [Text Word]	21
#26	“BI1356” [Text Word]	1
#27	“BI-1356” [Text Word]	21
#28	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	219
#29	randomized controlled trial [pt]	358 497
#30	controlled clinical trial [pt]	86 816
#31	randomized [tiab]	306 473
#32	placebo [tiab]	154 572
#33	drug therapy [sh]	1 644 293
#34	groups [tiab]	1 350 698
#35	randomly [tiab]	208 356
#36	trial [ti]	122 173
#37	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	3 221 625
#38	animals [mh] NOT humans [mh]	3 853 633
#39	#37 NOT #38	2 767 047
#40	#18 AND #28 AND #39	139

Tab. 192. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	8 213
#2	Diabetes Mellitus Type 2	12 643
#3	Diabetes Mellitus Type II	2 212
#4	NIDDM	1 079
#5	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent	2 017
#6	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent	161
#7	Non-Insulin Dependent Diabetes	2 069
#8	NonInsulin Dependent Diabetes	167
#9	Diabetes Non-Insulin Dependent	2 069
#10	Diabetes Mellitus Adult Onset	822
#11	Diabetes Adult Onset	1 173
#12	Adult-Onset Diabetes	83
#13	Type 2 Diabetes	15 373
#14	Type II Diabetes	3 029
#15	Diabetes Type 2	15 373
#16	Diabetes Type II	3 029
#17	#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	16 519
#18	"Linagliptin"	43
#19	"Trajenta	0
#20	Trajenta	2
#21	Ondero	1
#22	Jentadueto	0
#23	BI 1356	11
#24	BI1356	1
#25	BI-1356	8
#26	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	47
#27	#26 AND #17	39
#28	Trials	24

Tab. 193. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	type AND 2 AND 'diabetes'/syn AND mellitus	214 472
#2	'linagliptin'/syn	702
#3	#1 AND #2 AND [embase]/lim	496
#4	#3 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	189

11.2 Gliklazyd – identyfikacja wszystkich badań klinicznych w terapii dwulekowej

Tab. 194. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [Mesh Terms]	80 641
#2	Diabetes Mellitus Type 2 [Text Word]	81 046
#3	Diabetes Mellitus Type II [Text Word]	358
#4	Type 2 Diabetes Mellitus [Text Word]	86 959
#5	NIDDM [Text Word]	6 800
#6	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent [Text Word]	25
#7	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent [Text Word]	3
#8	Non-Insulin Dependent Diabetes [Text Word]	8 386
#9	NonInsulin Dependent Diabetes [Text Word]	1 093
#10	Diabetes Non-Insulin Dependent [Text Word]	30
#11	Diabetes Mellitus Adult Onset [Text Word]	1
#12	Diabetes Adult Onset [Text Word]	2
#13	Adult-Onset Diabetes [Text Word]	370
#14	Type 2 Diabetes [Text Word]	62 439
#15	Type II Diabetes [Text Word]	5668
#16	Diabetes Type 2 [Text Word]	568
#17	Diabetes Type II [Text Word]	207
#18	#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	109 208
#19	gliclazide [Mesh Terms]	720
#20	gliclazide [Text Word]	1001
#21	glyclazide [Text Word]	19
#22	gliclazid [Text Word]	2
#23	Diamicron [Text Word]	105
#24	S 1702 [Text Word]	4
#25	S 852 [Text Word]	4
#26	Diabrezide [Text Word]	1
#27	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1 076
#28	metformin [Mesh Terms]	6615
#29	metformin [Text Word]	10 151
#30	dimethylguanylguanidine [Text Word]	2
#31	Glucophage [Text Word]	90
#32	#28 OR #29 OR #30 OR #31	10 167
#33	#18 AND #27 AND #32	119
#34	randomized controlled trial [pt]	358 497
#35	controlled clinical trial [pt]	86 816
#36	randomized [tiab]	306 473
#37	placebo [tiab]	154 572
#38	clinical trials as topic [mesh: noexp]	166 022
#39	randomly [tiab]	208 356
#40	trial [ti]	122 173
#41	#34 OR #35 OR #36 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	886 769
#42	animals [mh] NOT humans [mh]	3 853 633
#43	#41 NOT #42	818 237
#44	#33 AND #43	52

Tab. 195. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	8 213
#2	Diabetes Mellitus Type 2	12 643
#3	Diabetes Mellitus Type II	2 212
#4	NIDDM	1 079
#5	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent	2 017
#6	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent	161
#7	Non-Insulin Dependent Diabetes	2 069
#8	NonInsulin Dependent Diabetes	167
#9	Diabetes Non-Insulin Dependent	2 069
#10	Diabetes Mellitus Adult Onset	822
#11	Diabetes Adult Onset	1 173
#12	Adult-Onset Diabetes	83
#13	Type 2 Diabetes	15 373
#14	Type II Diabetes	3 029
#15	Diabetes Type 2	15 373
#16	Diabetes Type II	3 029
#17	#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	16 519
#18	MeSH descriptor: [Gliclazide] explode all trees	143
#19	gliclazide	235
#20	gliclazid	1
#21	Diamicron	44
#22	S 1702	98
#23	S 852	410
#24	glyclazide	0
#25	Diabrezide	0
#26	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	757
#27	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	1 511
#28	metformin	2 322
#29	dimethylguanylguanidine	5
#30	Glucophage	25
#31	#27 OR #28 OR #29 OR #30	2 323
#32	#17 AND #26 AND #31	81
#33	Trials	49

Tab. 196. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	type AND 2 AND 'diabetes'/syn AND mellitus	214 472
#2	'gliclazide'/syn	4 466
#3	'metformin'/syn	38 569
#4	#1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim	1 213
#5	#4 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	393

11.3 Inhibitory DPP-4 – identyfikacja wszystkich badań klinicznych niezależnie od schematu leczenia

Tab. 197. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [Mesh Terms]	80 641
#2	Diabetes Mellitus Type 2 [Text Word]	81 046
#3	Diabetes Mellitus Type II [Text Word]	358
#4	Type 2 Diabetes Mellitus [Text Word]	86 959
#5	NIDDM [Text Word]	6 800
#6	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent [Text Word]	25
#7	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent [Text Word]	3
#8	Non-Insulin Dependent Diabetes [Text Word]	8 386
#9	NonInsulin Dependent Diabetes [Text Word]	1 093
#10	Diabetes Non-Insulin Dependent [Text Word]	30
#11	Diabetes Mellitus Adult Onset [Text Word]	1
#12	Diabetes Adult Onset [Text Word]	2
#13	Adult-Onset Diabetes [Text Word]	370
#14	Type 2 Diabetes [Text Word]	62 439
#15	Type II Diabetes [Text Word]	5668
#16	Diabetes Type 2 [Text Word]	568
#17	Diabetes Type II [Text Word]	207
#18	#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	109 208
#19	sitagliptin [Supplementary Concept]	556
#20	sitagliptin [Text Word]	928
#21	4-oxo-4-(3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro(1,2,4)triazolo(4,3-a)pyrazin-7(8H)-yl)-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine [Text Word]	4
#22	sitagliptin phosphate [Text Word]	26
#23	Januvia [Text Word]	35
#24	MK 0431 [Text Word]	16
#25	MK0431 [Text Word]	5
#26	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	928
#27	saxagliptin [Supplementary Concept]	136
#28	saxagliptin [tw]	252
#29	3-hydroxyadamantylglycine-4,5-methanoprolinenitrile hydrate [tw]	0
#30	Onglyza [tw]	14
#31	BMS 477118 [tw]	8
#32	BMS477118 [tw]	0
#33	BMS-477118 [tw]	8
#34	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	252
#35	vildagliptin [Supplementary Concept]	309
#36	vildagliptin [tw]	522
#37	(2S)-(((3-hydroxyadamantan-1-yl)amino)acetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile [tw]	1
#38	Galvus [tw]	10
#39	NVP-LAF237 [tw]	5
#40	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	525
#41	#26 OR #34 OR #40	1 372
#42	#41 AND #18	1 052
#43	randomized controlled trial [pt]	358 497
#44	controlled clinical trial [pt]	86 816
#45	randomized [tiab]	306 473
#46	placebo [tiab]	154 572
#47	clinical trials as topic [mesh: noexp]	166 022
#48	randomly [tiab]	208 356

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#49	trial [ti]	122 173
#50	#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	886 769
#51	animals [mh] NOT humans [mh]	3 853 633
#52	#48 NOT #49	818 237
#53	#40 AND #50	464

Tab. 198. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	8 213
#2	Diabetes Mellitus Type 2	12 643
#3	Diabetes Mellitus Type II	2 212
#4	NIDDM	1 079
#5	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent	2 017
#6	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent	161
#7	Non-Insulin Dependent Diabetes	2 069
#8	NonInsulin Dependent Diabetes	167
#9	Diabetes Non-Insulin Dependent	2 069
#10	Diabetes Mellitus Adult Onset	822
#11	Diabetes Adult Onset	1 173
#12	Adult-Onset Diabetes	83
#13	Type 2 Diabetes	15 373
#14	Type II Diabetes	3 029
#15	Diabetes Type 2	15 373
#16	Diabetes Type II	3 029
#17	#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	16 519
#18	Sitagliptin	159
#19	4-oxo-4-(3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro(1,2,4)triazolo(4,3-a)pyrazin-7(8H)-yl)-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine	1
#20	sitagliptin phosphate	2
#21	Januvia	3
#22	MK 0431	8
#23	MK0431	0
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	161
#25	Saxagliptin	62
#26	3-hydroxyadamantylglycine-4,5-methanoprolinenitrile hydrate	0
#27	Onglyza	6
#28	BMS 477118	2
#29	BMS477118	0
#30	BMS-477118	2
#31	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	62
#32	Vildagliptin	132
#33	(2S) (((3 hydroxyadamantan-1-yl)amino)acetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile	0
#34	Galvus	3
#35	NVP-LAF237	0
#36	#32 OR #33 OR #34 OR #35	132
#37	#24 OR #31 OR #36	315
#38	#37 AND #17	292
#39	Trials	235

Tab. 199. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	type AND 2 AND 'diabetes'/syn AND mellitus	214 472
#2	'sitagliptin'/syn	3 738
#3	'saxagliptin'/syn	1 244
#4	'vildagliptin'/syn	2 008
#5	#2 OR #3 OR #4	4 741
#6	#1 AND #5 AND [embase]/lim	3 045
#7	#6 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	780

11.4 Insulina bazalna – identyfikacja wszystkich badań klinicznych w terapii dwu- i trójlekowej

Tab. 200. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [Mesh Terms]	80 641
#2	Diabetes Mellitus Type 2 [Text Word]	81 046
#3	Diabetes Mellitus Type II [Text Word]	358
#4	Type 2 Diabetes Mellitus [Text Word]	86 959
#5	NIDDM [Text Word]	6 800
#6	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent [Text Word]	25
#7	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent [Text Word]	3
#8	Non-Insulin Dependent Diabetes [Text Word]	8 386
#9	NonInsulin Dependent Diabetes [Text Word]	1 093
#10	Diabetes Non-Insulin Dependent [Text Word]	30
#11	Diabetes Mellitus Adult Onset [Text Word]	1
#12	Diabetes Adult Onset [Text Word]	2
#13	Adult-Onset Diabetes [Text Word]	370
#14	Type 2 Diabetes [Text Word]	62 439
#15	Type II Diabetes [Text Word]	5668
#16	Diabetes Type 2 [Text Word]	568
#17	Diabetes Type II [Text Word]	207
#18	#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	109 208
#19	Insulin, Long-Acting [Mesh Terms]	2 580
#20	Insulin, Long Acting [Text Word]	2144
#21	Long-Acting Insulin [Text Word]	2 537
#22	Semilente Insulin [Text Word]	8
#23	Insulin, Isophane [Mesh Terms]	783
#24	Isophane Insulin [Text Word]	833
#25	NPH Insulin [Text Word]	773
#26	Protamine Hagedorn Insulin [Text Word]	101
#27	Protamine Zinc Insulin [Text Word]	150
#28	Insulin, Lente [Mesh Terms]	2
#29	Insulin Lente [Text Word]	60
#30	Monotard Insulin [Text Word]	9
#31	Ultralente Insulin [Text Word]	105
#32	glargine [Supplementary Concept]	1 029
#33	glargine [Text Word]	1 565
#34	insulin glargine [Text Word]	1052
#35	Lantus [Text Word]	130
#36	insulin detemir [Supplementary Concept]	346
#37	insulin detemir [Text Word]	554
#38	Levemir [Text Word]	56
#39	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	3 967
#40	metformin [Mesh Terms]	6 615
#41	metformin [Text Word]	10 151
#42	dimethylguanylguanidine [Text Word]	2
#43	Glucophage [Text Word]	90
#44	#40 OR #41 OR #42 OR #43	10 167
#45	#18 AND #39 AND #40	290
#46	randomized controlled trial [pt]	358 497
#47	controlled clinical trial [pt]	86 816

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#48	randomized [tiab]	306 473
#49	placebo [tiab]	154 572
#50	clinical trials as topic [mesh: noexp]	166 022
#51	randomly [tiab]	208 356
#52	trial [ti]	122 173
#53	#45 OR #46 OR #47 #49 OR #50 OR #51 OR #52	886 769
#54	animals [mh] NOT humans [mh]	3 853 633
#55	#53 NOT #54	818 237
#56	#45 AND #55	164

Tab. 201. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	8 213
#2	Diabetes Mellitus Type 2	12 643
#3	Diabetes Mellitus Type II	2 212
#4	NIDDM	1 079
#5	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent	2 017
#6	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent	161
#7	Non-Insulin Dependent Diabetes	2 069
#8	NonInsulin Dependent Diabetes	167
#9	Diabetes Non-Insulin Dependent	2 069
#10	Diabetes Mellitus Adult Onset	822
#11	Diabetes Adult Onset	1 173
#12	Adult-Onset Diabetes	83
#13	Type 2 Diabetes	15 373
#14	Type II Diabetes	3 029
#15	Diabetes Type 2	15 373
#16	Diabetes Type II	3 029
#17	#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	16 519
#18	MeSH descriptor: [Insulin, Long-Acting] explode all trees	611
#19	Insulin, Long Acting	1 021
#20	Long-Acting Insulin	730
#21	Semilente Insulin	5
#22	MeSH descriptor: [Insulin, Isophane] explode all trees	275
#23	Isophane Insulin	371
#24	NPH Insulin	434
#25	Protamine Hagedorn Insulin	104
#26	Protamine Zinc Insulin	10
#27	MeSH descriptor: [Insulin, Lente] explode all trees	0
#28	Insulin, Lente	45
#29	Insulin Lente	45
#30	Monotard Insulin	23
#31	Ultralente Insulin	74
#32	Glargine	423
#33	insulin glargine	422
#34	Lantus	40
#35	insulin detemir	143
#36	Levemir	9
#37	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	1 475
#38	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	1 511
#39	Metformin	2 322
#40	Dimethylguanylguanidine	5

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#41	Glucophage	25
#42	#38 OR #39 OR #40 OR #41	2 323
#43	#17 AND #37 AND #42	215
#44	Trials	144

Tab. 202. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	type AND 2 AND 'diabetes'/syn AND mellitus	214 472
#2	'long acting insulin'/syn	1 733
#3	'insulin glargine'/syn	5 640
#4	'insulin detemir'/syn	2 217
#5	'isophane insulin'/syn	8 402
#6	'recombinant human insulin'/syn	5 715
#7	'insulin zinc suspension'/syn	4 251
#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	20 308
#9	'metformin'/syn	38 569
#10	#1 AND #8 AND #9 AND [embase]/lim	2 198
#11	#10 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	590

12 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

12.1 Linagliptyna

12.1.1 Opracowania wtórne

Tab. 203. Opracowania wtórne włączone do raportu (linagliptyna).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Goosen 2012	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. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 14(12): 1061-1072.
2	Karagiannis 2012	Karagiannis, T., et al. (2012) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: Systematic review and meta-analysis. <i>Bmj</i> 344(7850): 17.
3	Singh-Franco 2012	Singh-Franco, D., et al. (2012). The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 14(8): 694-708.
4	Wu 2013	Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 Jan;16(1):30-7. doi: 10.1111/dom.12174. Epub 2013 Jul 16.
5	Richard 2011	Richard, K. R., et al. (2011). Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A review. <i>Clinical Therapeutics</i> 33(11): 1609-1629.
6	Monami 2013	Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 Jan;16(1):48-56. doi: 10.1111/dom.12176. Epub 2013 Jul 28.
7	Monami 2011	Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011 Nov;27 Suppl 3:57-64

12.1.2 Badania kliniczne

Tab. 204. Badania kliniczne włączone do raportu (linagliptyna).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Forst 2010	Forst, T., B. Uhlig-Laske, et al. (2010). Linagliptin (Bi 1356), a Potent and Selective Dpp-4 Inhibitor, Is Safe and Efficacious in Combination with Metformin in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes. <i>Diabetic Medicine</i> 27(12): 1409-1419.
2	Gallwitz 2012	Gallwitz, B., J. Rosenstock, et al. (2012) 2-Year Efficacy and Safety of Linagliptin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Randomised, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. <i>Lancet</i> 475-483 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60691-6
3	Taskinen 2011	Taskinen, M., J. Rosenstock, et al. (2011). Safety and Efficacy of Linagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 13(1): 65-74.
4	Owens 2011	Owens, D. R., R. Swallow, et al. (2011). Efficacy and Safety of Linagliptin in Persons with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by a Combination of Metformin and Sulphonylurea: A 24-Week Randomized Study. <i>Diabetic Medicine</i> 28(11): 1352-1361. Zeng, Z., J. K. Yang, et al. (2013). Efficacy and Safety of Linagliptin Added to Metformin and Sulphonylurea in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Sub-Analysis of Data from a Randomised Clinical Trial. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 29(8): 921-929.
5	Del Prato 2011	Prato, S., A. H. Barnett, et al. (2011) Effect of Linagliptin Monotherapy on Glycaemic Control and Markers of β -Cell Function in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 258-267 Del Prato, S. (2011). Linagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 12(17): 2759-2762.
6	Kawamori 2009	Kawamori, R., N. Inagaki, et al. (2012) Linagliptin Monotherapy Provides Superior Glycaemic Control Versus Placebo or Voglibose with Comparable Safety in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Placebo and Active Comparator-Controlled, Double-Blind Study. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 348-357 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01545.x
7	Rauch 2012	Rauch, T., U. Graefe-Mody, et al. (2012). Linagliptin Increases Incretin Levels, Lowers Glucagon, and Improves Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Diabetes Therapy</i> 3(1): 1-14.
8	Barnett 2012	Barnett, A. H., S. Patel, et al. (2012). Linagliptin Monotherapy in Type 2 Diabetes Patients for Whom Metformin Is Inappropriate: An 18-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial with a 34-Week Active-Controlled Extension. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 14(12): 1145-1154.
9	Haak 2012	Haak, T., T. Meinicke, et al. (2012). Initial Combination of Linagliptin and Metformin Improves Glycaemic Control in Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 14(6): 565-574. Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, von Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: efficacy and safety in a randomised, double-blind 1-year extension study. <i>Int J Clin Pract</i> . 2013 Dec;67(12):1283-93. doi: 10.1111/ijcp.12308. Epub 2013 Oct 9.
10	Ross 2012	Ross, S. A., E. Rafeiro, et al. (2012). Efficacy and Safety of Linagliptin 2.5mg Twice Daily Versus 5mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 28(9): 1465-1474.
11	McGill 2013	McGill, J. B., L. Sloan, et al. (2013). Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Diabetes Care</i> 36(2): 237-244.
12	Thrasher 2012	Thrasher, J., K. Daniels, et al. (2012). Black/African American Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Study Design and Baseline Patient Characteristics from a Randomized Clinical Trial of Linagliptin. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 13(17): 2443-2452. Thrasher J, Daniels K, Patel S, Whetteckey J, Woerle HJ. Efficacy and Safety of Linagliptin in Black/African American Patients with Type 2 Diabetes: A 6 Month, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Endocr Pract</i> . 2013 Dec 10:1-33. [Epub ahead of print]

Nr	Oznaczenie	Publikacja
13	Forst 2014	Forst T, Anastassiadis E, Diessel S, Löffler A, Pfützner A. Effect of linagliptin compared to glimepiride on postprandial glucose metabolism, islet cell function, and vascular function parameters in patients with type 2 diabetes mellitus on ongoing metformin treatment. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2014 Jan 23. doi: 10.1002/dmrr.2525. [Epub ahead of print]
14	Yki-Järvinen 2013	Yki-Järvinen H, Rosenstock J, Durán-García S, Pinnetti S, Bhattacharya S, Thiemann S, Patel S, Woerle HJ. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥52-week randomized, double-blind study. <i>Diabetes Care.</i> 2013 Dec;36(12):3875-81. doi: 10.2337/dc12-2718. Epub 2013 Sep 23.
15	Barnett 2013	Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet.</i> 2013 Oct 26;382(9902):1413-23. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61500-7. Epub 2013 Aug 13.

12.2 Gliklazyd (terapia dwulekowa)

Tab. 205. Badania kliniczne włączone do raportu (gliklazyd).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Chen 2010	Chen, L. L., Y. F. Liao, et al. (2010). Effects of Metformin Plus Gliclazide Compared with Metformin Alone on Circulating Endothelial Progenitor Cell in Type 2 Diabetic Patients. <i>Endocrine</i> 38(2): 266-275.

12.3 Inhibitory DPP-4

Tab. 206. Badania kliniczne włączone do raportu (DPP-4).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Saksagliptyna		
1.	DeFronzo 2009	DeFronzo , R. A., et al. (2009). The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. <i>Diabetes Care</i> 32(9): 1649-1655 * Rosenstock, J., et al. (2013). Long-term 4-year safety of saxagliptin in drug-naive and metformin-treated patients with Type 2 diabetes. <i>Diabetic Medicine</i>
2.	Jadzinsky 2009	Jadzinsky, M., et al. (2009). Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: A randomized controlled trial. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 11(6): 611-622 Pfutzner , A., et al. (2011). Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 13(6): 567-576
3.	Yang 2011	Yang, W., et al. (2011). Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 94(2): 217-224
4.	Moses 2013	Moses RG, Kalra S, Brook D, Sockler J, Monyak J, Visvanathan J, Montanaro M, Fisher SA. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin plus a sulphonylurea. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Nov 9. doi: 10.1111/dom.12234. [Epub ahead of print]
Sitagliptyna		
5.	Bergenstal 2012	Bergenstal, R. M., et al. (2012). Efficacy and safety of tasoglutide versus sitagliptin for type 2 diabetes mellitus (T-Emerge 4 Trial). <i>Diabetes Therapy</i> 3(1): 1-19
6.	Charbonnel 2006	Charbonnel, B., et al. (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. <i>Diabetes Care</i> 29(12): 2638-2643
7.	Derosa 2012a	Derosa, G., et al. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating sitagliptin action on insulin resistance parameters and (beta)-cell function. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 13(17): 2433-2442 Derosa, G., et al. (2012). Effects of a combination of sitagliptin plus metformin vs metformin monotherapy on glycaemic control, beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetic patients. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 98(1): 51-60 Derosa G, Carbone A, D'Angelo A, Querci F, Fogari E, Cicero A.F.G, Maffioli P. Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin. <i>Internal Medicine</i> (2013) 52:19 (2179-2187). Date of Publication: 2013
8.	Hermansen 2007	Hermansen , K., et al. (2007). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 9(5): 733-745
9.	Makdissi 2012	Makdissi , A., et al. (2012). Sitagliptin exerts an antinflammatory action. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 97(9): 3333-3341
10.	Rauch 2012***	Rauch, T., et al. (2012). Linagliptin increases incretin levels, lowers glucagon, and improves glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Therapy</i> 3(1): 1-14
11.	Raz 2008	Raz , I., et al. (2008). Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 24(2): 537-550 Musch, A. (2008). Diabetes mellitus type 2: Combination with sitagliptin in moderately severe disease. <i>Krankenhauspharmazie</i> 29(10): 461-464

Nr	Oznaczenie	Publikacja
12.	Rosenstock 2012	Rosenstock, J., et al. (2012). Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 35(6): 1232-1238 Nicolle, L. E., et al. (2012). Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 28(7): 1167-1171 Nyirjesy, P., et al. (2012). Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 28(7): 1173-1178
13.	Scott 2008	Scott, R., et al. (2008). Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 10(10): 959-969
14.	Yang 2012	Yang, W., et al. (2012). The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. <i>Journal of Diabetes</i> 4(3): 227-237
15.	Lavalle-González 2013	Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. <i>Diabetologia</i> . 2013 Dec;56(12):2582-92. doi: 10.1007/s00125-013-3039-1. Epub 2013 Sep 13.
Wildagliptyna		
16.	Bosi 2007	Bosi, E., et al. (2007). Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. <i>Diabetes Care</i> 30(4): 890-895
17.	Bosi 2009	Bosi, E., et al. (2009). Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 11(5): 506-515
18.	Derosa 2012b	Derosa, G., et al. (2012). Vildagliptin added to metformin on (beta)-cell function after a euglycemic hyperinsulinemic and hyperglycemic clamp in type 2 diabetes patients. <i>Diabetes Technology and Therapeutics</i> 14(6): 475-484 Derosa, G., et al. (2012). Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: A 12-month, placebo-controlled study. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 13(18): 2581-2591 Derosa, G., et al. (2013). Evaluation of the positive effects on insulin-resistance and (beta)-cell measurements of vildagliptin in addition to metformin in type 2 diabetic patients. <i>Pharmacological Research</i> 73: 20-26
19.	Pan 2012a	Pan, C., et al. (2012). Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 14(8): 737-744
20.	Lukashevich 2013	Lukashevich V, Prato SD, Araga M, Kothny W. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2013 Nov 6. doi: 10.1111/dom.12229. [Epub ahead of print].
* w badaniu Rosenstock 2013 opisano badanie DeFronzo 2009 oraz Rosenstock 2009 *** praca włączona uprzednio w wyniku przeglądu RCT dla linagliptyny (por. rozdz. 12.1.2);		

12.4 Insulina bazalna

Tab. 207. Badania kliniczne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Insulina bazalna		
1	TULIP (Blicklé 2009)	Blickle, J. F., et al. (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. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 11(4): 379-386
2	LANCET (Pradhan 2009)	Pradhan, A. D., et al. (2009). Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes: the LANCET randomized trial. <i>Journal of the American Medical Association</i> 302(11): 1186-1194
3	Russell-Jones 2009	Russell-Jones, D., et al. (2009) Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia</i> 52, 2046-2055

13 Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

13.1 Linagliptyna

13.1.1 Opracowania wtórne

Tab. 208. Opracowania wtórne wykluczone z raportu (linagliptyna).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Deeks, E. D. (2012). "Linagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus." <i>Drugs</i> 72(13): 1793-1824.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – tylko jeden autor
2.	von Eynatten, M., et al. (2013). "Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes subjects at high risk for renal and cardiovascular disease: a pooled analysis of six phase III clinical trials." <i>Cardiovasc Diabetol</i> 12: 60.	Analiza post-hoc 6 badań
3.	Gross, J. L., et al. (2013). "A novel model-based meta-analysis to indirectly estimate the comparative efficacy of two medications: An example using DPP-4 inhibitors, sitagliptin and linagliptin, in treatment of type 2 diabetes mellitus." <i>BMJ Open</i> 3:3 Article Number: e001844.	W publikacji opisano opracowanie modelu statystycznego służącego do pośredniego porównywania dwóch leków
4.	Monami, M., et al. (2012). "DPP-4 inhibitors and lipids: Systematic review and meta-analysis." <i>Advances in Therapy</i> 29(1): 14-25.	Punkty końcowe niezgodne z PICO
5.	Neumiller, J. J. and S. M. Setter (2012). "Review of Linagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus." <i>Clinical Therapeutics</i> 34(5): 993-1005.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – nieprecyzyjne kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu
6.	Scott, L. J. (2011). "Linagliptin: in type 2 diabetes mellitus." <i>Drugs</i> 71(5): 611-624.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – tylko jeden autor
7.	Scherntaner, G., et al. (2012). "Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus." <i>Diabetes Obes Metab</i> 14(5): 470-478.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
8.	Yousefzadeh, P. and X. Wang (2013). "The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular disease risks in type 2 diabetes mellitus." <i>Journal of Diabetes Research</i> 2013 Article Number: 459821.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – przegląd przeprowadzono w jednej bazie danych (PubMed/MEDLINE)
9.	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." <i>American Journal Geriatric Pharmacotherapy</i> 8(5): 405-418.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – tylko jeden autor
10.	Scheen, A. J. (2012). "DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials." <i>Diabetes Metab</i> 38(2): 89-101.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – tylko jeden autor

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
11.	Gallwitz, B. (2013). "Emerging DPP-4 inhibitors: Focus on linagliptin for type 2 diabetes." <i>Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy</i> 6: 1-9.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – tylko jeden autor
12.	De Cosmo, S., et al. (2012) Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> DOI: 10.1002/14651858.CD010137	Protokół przeglądu
13.	Brunetti, L. and J. Kalabalik (2012). "Management of type-2 diabetes mellitus in adults: Focus on individualizing non-insulin therapies." <i>P and T</i> 37(12): 687-696.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
14.	Agrawal, R, P. Jain, et al. (2012). Linagliptin: A Novel Methylxanthin Based Approved Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor. <i>Current Drug Targets</i> 13(7): 970-983.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
15.	Brown, D. X., et al. (2012). "Linagliptin as add-on therapy for type 2 diabetes - an overview." <i>Drugs Today (Barc)</i> 48(10): 645-654	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
16.	Derosa, G. and P. Maffioli (2012). "Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: 3 years of experience." <i>Diabetes Technol Ther</i> 14(4): 350-364.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa - brak informacji na temat przeszukiwania bazy danych przez dwóch autorów
17.	Forst, T. and A. Pfitzner (2012). Linagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor with a Unique Pharmacological Profile, and Efficacy in a Broad Range of Patients with Type 2 Diabetes. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 13(1): 101-110.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
18.	Ghatak, S. B., et al. (2011). "Linagliptin: a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for treatment of type II diabetes mellitus." <i>Curr Diabetes Rev</i> 7(5): 325-335.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
19.	Lajara, R. (2012). Use of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Linagliptin in Combination Therapy for Type 2 Diabetes. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 13(18): 2663-2671.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
20.	Morishita, R. and S. I. Yamagishi (2013). "A diabetes treatment strategy to reduce the risk of cardiovascular events: Clinical benefits and potential of linagliptin." <i>Immunology, Endocrine and Metabolic Agents in Medicinal Chemistry</i> 13(2): 81-88.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
21.	Neumiller, J. J. (2012). Pharmacology, Efficacy, and Safety of Linagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Ann Pharmacother</i> 46(3): 358-367.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – tylko jeden autor

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
22.	Scheen, A. J. (2012). "A review of gliptins in 2011." <i>Expert Opin Pharmacother</i> 13(1): 81-99.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – przegląd przeprowadzono w jednej bazie danych
23.	Tiwari, A. (2009). Linagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. <i>Current Opinion in Investigational Drugs</i> 10(10): 1091-1104.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – tylko jeden autor
24.	Toth, P. P. (2011). Linagliptin: A New Dpp-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Postgrad Med</i> 123(4): 46-53.	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – tylko jeden autor
25.	Johansen, O. E., D. Neubacher, et al. (2012). Cardiovascular Safety with Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pre-Specified, Prospective, and Adjudicated Meta-Analysis of a Phase 3 Programme. <i>Cardiovascular Diabetology</i> 11(3).	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
26.	Popa L.M, Popa A.R, Dale G.F, Popescu M.I. The prediction and assessment of cardiovascular and renal disease in type 2 diabetes. a current review. <i>Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases</i> (2013) 20:4 (427-434). Date of Publication: 2013	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
27.	Einarson TR, Garg M, Kaur V, Hemels ME. Composite endpoints in trials of type-2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2013 Oct 22. doi: 10.1111/dom.12226. [Epub ahead of print].	Przegląd dotyczy złożonych punktów końcowych
28.	Bhagavat A.M. Gliptins in the treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Cardiology Review</i> (2013) 29:5. Date of Publication: October 2013	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – tylko jeden autor
29.	Davidson J. The placement of DPP-4 inhibitors in clinical practice recommendations for the treatment of type 2 diabetes. <i>Endocrine Practice</i> (2013) 19:6 (1050-1061). Date of Publication: 1 Nov 2013	Przegląd niespełniający kryteriów systematycznego piśmiennictwa – tylko jeden autor
30.	Fernando ME, Seneviratne RM, Cunningham M, Lazzarini PA, Sangla KS, Tan YM, Buttner PG, Golledge J. Intensive versus conventional glycaemic control for treating diabetic foot ulcers (Protocol). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013, Issue 10. Art. No.: CD010764. DOI: 10.1002/14651858.CD010764.	Protokół przeglądu systematycznego
31.	Gao W, Dong J, Liu J, Li Y, Liu F, Yang L, Zhou X, Liao L. Efficacy and safety of initial combination of DPP-IV inhibitors and metformin versus metformin monotherapy in type 2 diabetes: A systematic review of randomized controlled trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> (2014) 16:2 (179-185).	Do przeglądu włączono jedynie badania opisujące stosowanie linaagliptyny w dawce 2,5mg b.i.d.
32.	Kim, Y. G., et al. (2013). Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetologia</i> 56(4): 696-708.	W przeglądzie porównywano skuteczność inhibitorów DPP-4 w populacji azjatyckiej i nieazjatyckiej

13.1.2 Badania kliniczne

Tab. 209. Badania kliniczne wykluczone z raportu (linagliptyna).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Inagaki, N., H. Watada, et al. (2013). Linagliptin Provides Effective, Well-Tolerated Add-on Therapy to Pre-Existing Oral Antidiabetic Therapy over 1 year in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 15(9):833-43	Schemat badania niezgodny z PICO - linagliptyna podawana w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi
2	Gomis, R., R. M. Espadero, et al. (2011). Efficacy and Safety of Initial Combination Therapy with Linagliptin and Pioglitazone in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 13(7): 653-661.	Schemat badania niezgodny z PICO - linagliptyna podawana w skojarzeniu + pioglitazonem 30 mg
3	Gomis, R., D. R. Owens, et al. (2012). Long-Term Safety and Efficacy of Linagliptin as Monotherapy or in Combination with Other Oral Glucose-Lowering Agents in 2121 Subjects with Type 2 Diabetes: Up to 2 Years Exposure in 24-Week Phase Iii Trials Followed by a 78-Week Open-Label Extension. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 66(8): 731-740.	Analiza czterech badań
4	Horie, Y., S. Kanada, et al. (2011). Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Tolerability Profiles of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Linagliptin: A 4-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Iia Study in Japanese Type 2 Diabetes Patients. Data from This Study Were Presented, in Part, at the American Diabetes Association, 68th Scientific Sessions, San Francisco, C. <i>Clinical Therapeutics</i> 33(7): 973-989.	Dawka linagliptyny niezgodna z zarejestrowaną
5	Lewin, A. J., L. Arvay, et al. (2012) Efficacy and Tolerability of Linagliptin Added to a Sulfonylurea Regimen in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus: An 18-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Clinical Therapeutics</i> 1909-1919. e1915 DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.07.008	Schemat badania niezgodny z PICO - linagliptyna i placebo w skojarzeniu z sulfonylomocznikami
6	Scheen, A. J. and N. Paquot (2012). Gliptin Versus a Sulphonylurea as Add-on to Metformin. <i>Lancet</i> 380(9840): 450-452.	Badanie nierandomizowane
7	Schernthaler, G., A. H. Barnett, et al. (2012). Safety and Tolerability of Linagliptin: A Pooled Analysis of Data from Randomized Controlled Trials in 3572 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 14(5): 470-478.	Analiza ośmiu badań
8	Horie, Y., N. Hayashi, et al. (2009) Design, Statistical Analysis and Sample Size Calculation of a Phase Iib/Iii Study of Linagliptin Versus Voglibose and Placebo. <i>Trials</i> 82 DOI: 10.1186/1745-6215-10-82	Horyzont czasowy badania niezgodny z PICO (<12 tyg.)
9	Heise, T., E. U. Graefe-Mody, et al. (2009). Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Tolerability of Multiple Oral Doses of Linagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Male Type 2 Diabetes Patients. <i>Diabetes Obesity Metab</i> 11(8): 786-794.	Horyzont czasowy badania niezgodny z PICO (<12 tyg.)
10	Forst, T., B. Uhlig-Laske, et al. (2011). The Oral Dpp-4 Inhibitor Linagliptin Significantly Lowers Hba1c after 4 Weeks of Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 13(6): 542-550.	Horyzont czasowy badania niezgodny z PICO (<12 tyg.)
11	von Websky K, Reichetzedder C, Hoher B. Linagliptin as add-on therapy to insulin for patients with type 2 diabetes. <i>Vasc Health Risk Manag</i> . 2013;9:681-94. doi: 10.2147/VHRM.S40035. Epub 2013 Nov 1.	Nie RCT
12	McGill JB, Barnett AH, Lewin AJ, Patel S, Neubacher D, von Eynatten M, Woerle HJ. Linagliptin added to sulphonylurea in uncontrolled type 2 diabetes patients with moderate-to-severe renal impairment. <i>Diab Vasc Dis Res</i> . 2014 Jan;11(1):34-40. doi: 10.1177/1479164113507068. Epub 2013 Oct 29.	Retrospektywna analiza dotycząca trzech badań RCT
13	Scott D. Treatment of type 2 diabetes in chronic kidney disease: a case for linagliptin in the treatment of diabetes in severe renal impairment. <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> . 2013 Oct 2;6:359-63. doi: 10.2147/DMSO.S51795. eCollection 2013.	Nie RCT

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
14	Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. <i>Diabetes Care</i> . 2013 Nov;36(11):3460-8. doi: 10.2337/dc13-0323. Epub 2013 Sep 11.	Retrospektywna analiza dotycząca czterech badań RCT
15	Tadayasu Y, Sarashina A, Tsuda Y, Tatami S, Friedrich C, Retlich S, Staab A, Takano M. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the DPP-4 inhibitor linagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> (2013) 16:5 (708-721). Date of Publication: 10 Dec 2013	Dawka linagliptyny niezgodna z zarejestrowaną

13.2 Gliklazyd (terapia dwulekowa)

Tab. 210. Badania kliniczne wykluczone z raportu (gliklazyd).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Belcher, G., et al. Cardiovascular Effects of Treatment of Type 2 Diabetes with Pioglitazone, Metformin and Gliclazide. <i>International journal of clinical practice</i> 2004; 58(9): 833-837	nie jest to RCT
2	Boyle, J. G., P. J. Logan, et al. (2011). Amp-Activated Protein Kinase Is Activated in Adipose Tissue of Individuals with Type 2 Diabetes Treated with Metformin: A Randomised Glycaemia-Controlled Crossover Study. <i>Diabetologia</i> 54(7): 1799-1809.	schemat badania niezgodny z PICO - gliklazyd vs metformina
3	Lawrence, J. M., J. Reid, et al. (2004). Favorable Effects of Pioglitazone and Metformin Compared with Gliclazide on Lipoprotein Subfractions in Overweight Patients with Early Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Care</i> 27(1): 41-46.	schemat badania niezgodny z PICO - gliklazyd vs metformina
4	Matthews, D. R., B. H. Charbonnel, et al. (2005). Long-Term Therapy with Addition of Pioglitazone to Metformin Compared with the Addition of Gliclazide to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Comparative Study. <i>Diabetes Metab Res Rev</i> 21(2): 167-174.	schemat badania niezgodny z PICO - gliklazyd + metformina vs metformina + pioglitazon
5	Pearson, E. R., B. J. Starkey, et al. (2003). Genetic Cause of Hyperglycaemia and Response to Treatment in Diabetes. <i>Lancet</i> 362(9392): 1275-1281.	schemat badania niezgodny z PICO - gliklazyd vs metformina
6	Ristic, S., C. Collober-Maugeais, et al. (2006). Comparison of Nateglinide and Gliclazide in Combination with Metformin, for Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Maximum Doses of Metformin Alone. <i>Diabet Med</i> 23(7): 757-762.	schemat badania niezgodny z PICO - gliklazyd + metformina vs nateglinid + metformina
7	Schernthaler, G., A. Grimaldi, et al. (2004). Guide Study: Double-Blind Comparison of Once-Daily Gliclazide Mr and Glimepiride in Type 2 Diabetic Patients. <i>European journal of clinical investigation</i> 34(8): 535-542.	schemat badania niezgodny z PICO - gliklazyd MR vs glimepiryd
8	Signorini, A. M., C. Fondelli, et al. (2002) Antioxidant Effects of Gliclazide, Glibenclamide, and Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental</i> 411-420	schemat badania niezgodny z PICO - gliklazyd vs metformina vs glibenklamid
9	Patel, A., S. MacMahon, et al. (2008). Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. <i>New England Journal of Medicine</i> 358(24): 2560-2572.	schemat badania niezgodny z PICO - intensywna vs standardowa kontrola poziomu glukozy
10	Drouin, P., E. Standl, et al. (2004). Gliclazide Modified Release: Results of a 2-Year Study in Patients with Type 2 Diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 6(6): 414-421.	schemat badania niezgodny z PICO - gliklazyd vs gliklazyd o przedłużonym uwalnianiu
11	Lester, J. W. and A. W. Fernandes (2005). Pioglitazone in a Subgroup of Patients with Type 2 Diabetes Meeting the Criteria for Metabolic Syndrome. <i>International journal of clinical practice</i> 59(2): 134-142.	analiza post-hoc
12	Belcher, G. and G. Schernthaler (2005). Changes in Liver Tests During 1-Year Treatment of Patients with Type 2 Diabetes with Pioglitazone, Metformin or Gliclazide. <i>Diabet Med</i> 22(8): 973-979.	nie jest to RCT
13	Lu, C. H., C. C. Chang, et al. (2006). Double-Blind, Randomized, Multicentre Study of the Efficacy and Safety of Gliclazide-Modified Release in the Treatment of Chinese Type 2 Diabetic Patients. <i>Diabetes Obes Metab</i> 8(2): 184-191.	schemat badania niezgodny z PICO - gliklazyd vs gliklazyd o przedłużonym uwalnianiu
14	Wang, L. and Y. Li (2009). The Effects of Sustained-Release Glipizide Versus Gliclazide for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. <i>Value in Health</i> 12(3): A98.	abstrakt konferencyjny
15	Pareek, A., N. Chandurkar, et al. (2010). Evaluation of Efficacy and Tolerability of Gliclazide and Metformin Combination: A Multicentric Study in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Uncontrolled on Monotherapy with Sulfonylurea or Metformin. <i>Am J Ther.</i> 2010 Nov-Dec;17(6):559-65.	badanie niekontrolowane
16	Wang H(1), Ni Y(1), Yang S(2), Li H(1), Li X(1), Feng B(1). The effects of gliclazide, metformin, and acarbose on body composition in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. <i>Curr Ther Res Clin Exp.</i> 2013 Dec;75:88-92. doi: 10.1016/j.curtheres.2013.10.002.	gliklazyd podawany w monoterapii

13.3 Inhibitory DPP-4

Tab. 211. Badania kliniczne wykluczone z raportu (DPP-4).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Aaboe, K., et al. (2009). Twelve weeks treatment with the DPP-4 inhibitor sitagliptin improves glycaemic control, but does not improve GLP-1 secretion, in patients with type 2 diabetes - A randomised trial. <i>Diabetologia</i> 52(S1): S294	abstrakt konferencyjny
2.	Abe, M. (2013). Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis. <i>Blood Purification</i> 34(3 4): 261	abstrakt konferencyjny
3.	Ahren, B. (2009). Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin--diabetes control and potential adverse events. <i>Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism</i> 23(4): 487-498	nie jest to badanie randomizowane
4.	Ahren, B., et al. (2007). Improved meal-related insulin processing contributes to the enhancement of B-cell function by the DPP-4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. <i>Hormone and Metabolic Research</i> 39(11): 826-829	dawkowanie wILDagliptyny niezgodne z ChPL (1 x 50 mg)
5.	Ahren, B., et al. (2009). Vildagliptin Enhances Islet Responsiveness to Both Hyper- And Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 94(4): 1236-1243	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
6.	Alba, M., et al. (2009). Sitagliptin 100 mg daily effect on DPP-4 inhibition and compound-specific glyceimic improvement. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 25(10): 2507-2514	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
7.	Alba, M., et al. (2013). Sitagliptin and pioglitazone provide complementary effects on postprandial glucose and pancreatic islet cell function. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	sitagliptyna w monoterapii
8.	Arai, K., et al. (2013). Glimepiride strongly enhances the glucose-lowering effect in triple oral antidiabetes therapy with sitagliptin and metformin for Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Technology and Therapeutics</i> 15(4): 335-341	badanie nie zostało włączone do przeglądu z uwagi na brak badań w terapii trójlekowej dla produktu Jentaduo®
9.	Aschner, P., et al. (2006) Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glyceimic control in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 29, 2632-2637	sitagliptyna w monoterapii
10.	Azuma, K., et al. (2008). Measurements of islet function and glucose metabolism with the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 93(2): 459-464	zbyt krótki horyzont czasowy badania do momentu skrzyżowania (<12 tyg.)
11.	Barbieri, M., et al. (2013). Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. <i>Atherosclerosis</i> 227(2): 349-354	porównanie sitagliptyna vs wildagliptyna
12.	Barnett, A. H., et al. (2012). Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 28(4): 513-523	terapia skojarzona z insuliną
13.	Barzilai, N., et al. (2011). Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 27(5): 1049-1058	sitagliptyna w monoterapii
14.	Bhandare B. Satyanarayana V. Adhikary J. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of Vildagliptin as an add-on therapy to a low-dose Metformin vs an uptitration of Metformin in type 2 DM patients. <i>International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research</i> (2013) 22:2 (116-120) Article Number: 21. Date of Publication: September-October 2013	porównanie niezgodne z PICO (wILDagliptyna + met vs placebo + zwiększona dawka met)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
15.	Boschmann, M., et al. (2009). Dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 94(3): 846-852	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
16.	Brazg, R., et al. (2007). Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and (beta)-cell function in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 9(2): 186-193	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
17.	Bunck, M. C., et al. (2012). Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients. <i>Journal of Diabetes</i> 4(2): 181-185	dawkowanie wildagliptyny niezgodne z ChPL (1 x 100 mg)
18.	Chan, J. C. N., et al. (2008). Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 10(7): 545-555	sitagliptyna w monoterapii, pacjenci mogli stosować wcześniej insulinę
19.	Chien, M. N., et al. (2011). Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycaemic control in Taiwan. <i>International Journal of Gerontology</i> 5(2): 103-106	brak zaślepienia w badaniu
20.	Chwieduk, C. M. (2011). Sitagliptin/metformin fixed-dose combination: In patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Drugs</i> 71(3): 349-361	Przegląd
21.	D'Alessio, D. A., et al. (2009) Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> 94, 81-88	wildagliptyna w monoterapii
22.	Dejager, S., et al. (2007). Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes: A 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. <i>Hormone and Metabolic Research</i> 39(3): 218-223	wildagliptyna w monoterapii
23.	Derosa, G., et al. (2012). Sitagliptin added to previously taken anti-diabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation. <i>Fundamental & Clinical Pharmacology</i>	sitagliptyna stosowana w skojarzeniu z wcześniejszą terapią - tylko 80% pacjentów stosowało metforminę (brak okresu wymywania)
24.	Doucet, J., et al. (2011). Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 27(4): 863-869	Przegląd
25.	Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, Broedl UC. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2013 Dec;36(12):4015-21. doi: 10.2337/dc13-0663. Epub 2013 Nov 1.	sitagliptyna podawana w warunkach otwartych
26.	Filozof, C., et al. (2010). Effect of vildagliptin as add-on therapy to a low-dose metformin. <i>World Journal of Diabetes</i> 1(1): 19-26	dawkowanie wildagliptyny niezgodne z ChPL (1 x 100 mg)
27.	Foley, J. E., et al. (2011). Beta cell function following 1 year vildagliptin or placebo treatment and after 12 week washout in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia: A randomised controlled trial. <i>Diabetologia</i> 54(8): 1985-1991	dawkowanie wildagliptyny niezgodne z ChPL (1 x 100 mg)
28.	Foley, J., et al. (2012). Vildagliptin improves a chronic effect on beta cell function when added to insulin therapy. <i>Diabetologia</i> 55 SUPPL. 1: S355	abstrakt konferencyjny
29.	Fonseca, V., et al. (2012). Adding saxagliptin to extended-release metformin vs. uptitrating metformin dosage. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 14(4): 365-371	porównanie niezgodne z PICO (saxagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs zwiększona dawka metforminy)
30.	Fonseca, V., et al. (2017). Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. <i>Diabetologia</i> 50(6): 1148-1155	populacja pacjentów leczonych wcześniej insuliną

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
31.	Frederich, R., et al. (2012). The efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. <i>Diabetology and Metabolic Syndrome</i> 4:1 Article Number : 36	sitagliptyna w monoterapii
32.	Gautier, J. F. i J. P. Sauvanet (2011). Efficacy of saxagliptin as an add-on to oral monotherapy in the phase 3 clinical development program: predictive factors of the treatment response in type 2 diabetes. <i>Ann Endocrinol (Paris)</i> 72(4): 287-295	Przegląd
33.	Goldstein, M. R. i L. Mascitelli (2011). An update on the comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes. <i>Annals of Internal Medicine</i> 155(8): 562-563.	List
34.	Gonzalez-Ortiz, M., et al. (2013). Effect of vildagliptin on glucose and insulin concentrations during a 24-hour period in type 2 diabetes patients with different ranges of baseline hemoglobin A1c levels. <i>Diabetes Technology and Therapeutics</i> 15(7): 564-568	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
35.	Goodman, M., et al. (2009). Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. <i>Hormone and Metabolic Research</i> 41(5): 368-373	dawkowanie wildagliptyny niezgodne z ChPL (1 x 100 mg)
36.	Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR, Califf RM, Holman RR. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. <i>Am Heart J.</i> 2013 Dec;166(6):983-989.e7. doi: 10.1016/j.ahj.2013.09.003. Epub 2013 Oct 23.	sitagliptyna vs placebo, pacjenci kontynuowali leczenie standardowe: metformina i/lub pioglitazon i/lub pochodna sulfonylomocznika i/lub insulina
37.	Gupta A. Ahmad Ansari N. Yadav N. Comparative efficacy and safety of sitagliptin and Glimepiride in patients of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. <i>International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research</i> (2013) 23:2 (137-141) Article Number: 24. Date of Publication: 2013	sitagliptyna vs glimepiryd w monoterapii
38.	Hage, C., et al. (2013). Sitagliptin improves beta-cell function in patients with acute coronary syndromes and newly diagnosed glucose abnormalities-the BEGAMI study. <i>Journal of Internal Medicine</i> 273(4): 410-421	populacja niezgodna z PICO
39.	Hanefeld, M., et al. (2007). Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 23(6): 1329-1339	sitagliptyna w monoterapii
40.	Harashima, S. I., et al. (2012). Sitagliptin add-on to low dosage sulphonylureas: Efficacy and safety of combination therapy on glycaemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 66(5): 465-476	badanie single-arm
41.	He, Y. L., et al. (2009). Study of the pharmacokinetic interaction of vildagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 25(5): 1265-1272	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
42.	Henry, R. R., et al. (2011). Effects of saxagliptin on (beta)-cell stimulation and insulin secretion in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 13(9): 850-858	saxagliptyna w monoterapii
43.	Hermans, M. P., et al. (2012). Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: The PROMPT study. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 28(10): 1635-1645	porównanie niezgodne z PICO (saxagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs zwiększona dawka metforminy)
44.	Iwamoto, Y., et al. (2010). Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Endocrine Journal</i> 57(5): 383-394	sitagliptyna w monoterapii
45.	Jabbour, S., et al. (2012). Dapagliflozin as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Diabetes</i> 61 SUPPL. 1: A275-A276	abstrakt konferencyjny
46.	Jabbour, S., et al. (2012). Dapagliflozin is safe and effective as add on therapy to sitagliptin with or without background metformin. <i>Diabetologia</i> 55 SUPPL. 1: S311	abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
47.	Kadowaki T, Tajima N, Odawara M, Minamide T, Kawashima M, Yanagida D, Okamoto T, Arjona Ferreira J.C. Efficacy and safety of sitagliptin add-on therapy in Japanese patients with type 2 diabetes on insulin monotherapy. <i>Diabetology International</i> (2013) 4:3 (160-172). Date of Publication: 2013	sitagliptyna + insulina vs placebo + insulina
48.	Kadowaki, T., et al. (2013). Addition of sitagliptin to ongoing metformin monotherapy improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes over 52weeks. <i>Journal of Diabetes Investigation</i> 4(2): 174-181	dawkowanie sitagliptyny niezgodne z ChPL
49.	Kanazu, S., et al. (2009). Predicting steady-state HbA(1c) responses to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 11(8): 813-818 *	sitagliptyna w monoterapii
50.	Kashiwagi, A., et al. (2011). Sitagliptin added to treatment with ongoing pioglitazone for up to 52 weeks improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. <i>Journal of Diabetes Investigation</i> 2(5): 381-390	dawkowanie sitagliptyny niezgodne z ChPL
51.	Kikuchi, M., et al. (2009). Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 83(2): 233-240	wildagliptyna w monoterapii
52.	Klempfner, R., et al. (2012) Effects of a vildagliptin/metformin combination on markers of atherosclerosis, thrombosis, and inflammation in diabetic patients with coronary artery disease. <i>Cardiovascular Diabetology</i> 11, 60	protokół badania
53.	Kothny, W., et al. (2012). One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 14(11): 1032-1039	kontynuacja badania Lukaszewich 2011 (pacjenci po insulynie)
54.	Kothny, W., et al. (2011). Comparison of vildagliptin with placebo in a 24-week study of 221 patients with type 2 diabetes and severe renal impairment (eGFR<30). <i>Diabetologia</i> 54 SUPPL. 1: S332	abstrakt konferencyjny
55.	Kozlovski P, Foley J, Shao Q, Lukaszewich V, Kothny W. Vildagliptin-insulin combination improves glycemic control in Asians with type 2 diabetes. <i>World J Diabetes</i> . 2013 Aug 15;4(4):151-6. doi: 10.4239/wjd.v4.i4.151.	pacjenci po insulynie. wildagliptyna vs placebo, analiza posthoc
56.	List, J. F., et al. (2009). Beta cell stimulation by saxagliptin in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetologia</i> 52(S1): S317	abstrakt konferencyjny
57.	Lukaszewich, V., et al. (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. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 13(10): 947-954	populacja pacjentów po insulynie
58.	Lukaszewich, V., et al. (2011). Efficacy of vildagliptin therapy in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. <i>Diabetologia</i> 54 SUPPL. 1: S332-S333	abstrakt konferencyjny
59.	Maeda, S., et al. (2012). Vildagliptin inhibits oxidative stress and vascular damage in streptozotocin-induced diabetic rats. <i>International Journal of Cardiology</i> 158(1): 171-173	List
60.	Man, C. D., et al. (2009). Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition by Vildagliptin and the effect on insulin secretion and action in response to meal ingestion in type 2 Diabetes. <i>Diabetes Care</i> 32(1): 14-18	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
61.	Marney, A., et al. (2010). Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. <i>Hypertension</i> 56(4): 728-733	populacja pacjentów niezgodna z PICO (tylko 4 pacjentów miało cukrzycę typu 2)
62.	Matikainen, N., et al. (2006). Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetologia</i> 49(9): 2049-2057	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
63.	Matikainen N, Taskinen MR. The effect of vildagliptin therapy on atherogenic postprandial remnant particles and LDL particle size in subjects with type 2 diabetes. <i>Diabet Med</i> . 2013 Jun;30(6):756-7.	nie jest to badanie randomizowane

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
64.	Mendes , R., et al. (2013). Efficacy of acute high-intensity interval training in lowering glycemia in patients with type 2 diabetes: diabetes em movimiento(r) pilot study. <i>British Journal of Sports Medicine</i> 47(10): e3	abstrakt konferencyjny
65.	Mohan, V., et al. (2009). Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 83(1): 106-116	sitagliptyna w monoterapii
66.	Mosenzon, O., et al. (2013). Baseline characteristics of the patient population in the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> 29(5): 417-426	kontynuacja badania Scirica 2011; ok. 40% pacjentów przyjmowało insulinę
67.	Moser , E. G., et al. (2012). Effect of sitagliptin on post-prandial glucagon and GLP-1 levels in patients with type 1 diabetes: Investigator-initiated, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Diabetes</i> 61 SUPPL. 1: A241	abstrakt konferencyjny
68.	Muscelli , E., et al. (2012). Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 97(8): 2818-2826	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
69.	Musch, A. and S. Heinzl (2007). Sitagliptin - Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for patients with diabetes mellitus type 2. <i>Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten</i> 30(8): 282-286	Przegląd
70.	Neutel , J. M., et al. (2013). Adding Saxagliptin to Metformin Extended Release (XR) or Uptitration of Metformin XR: Efficacy on Daily Glucose Measures. <i>Diabetes Therapy</i>	porównanie niezgodne z PICO (saxagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs zwiększona dawka metforminy)
71.	Nonaka, K., et al. (2008). Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 79(2): 291-298	sitagliptyna w monoterapii
72.	Nonaka, K., et al. (2009). Effects of once-daily sitagliptin on 24-h glucose control following 4 weeks of treatment in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Hormone and Metabolic Research</i> 41(3): 232-237	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
73.	Nowicki, M., et al. (2011). Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: A randomised controlled 52-week efficacy and safety study. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 65(12): 1230-1239	pacjenci nie mogli przyjmować metforminy
74.	Nowicki, M., et al. (2011). Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 13(6): 523-532	pacjenci nie mogli przyjmować metforminy
75.	Nunez, D. J., et al. (2011). Evaluation of GSK1292263, a novel GPR119 agonist, in type 2 diabetes mellitus (T2DM): Safety, tolerability, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of single and multiple doses. <i>Diabetes</i> 60 SUPPL. 1: A273	abstrakt konferencyjny
76.	Oz Gul, O., et al. (2011). Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 94(2): 212-216	brak informacji o zaślepieniu badania
77.	Pan, C. Y., et al. (2012). Efficacy and safety of saxagliptin in drug-naive Asian patients with type 2 diabetes mellitus : A randomized controlled trial. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> 28(3): 268-275	saxagliptyna w monoterapii
78.	Pi-Sunyer, F. X., et al. (2007). Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 76(1): 132-138	wildagliptyna w monoterapii
79.	Pratley, R. E., et al. (2008). Robust improvements in fasting and prandial measures of (beta)-cell function with vildagliptin in drug-naive patients: Analysis of pooled vildagliptin monotherapy database. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 10(10): 931-938	nie jest to badanie randomizowane

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
80.	Ragonesi , P. D., et al. (2012). Sitagliptin added to previously taken anti-diabetic agents on insulinresistance and lipid profile: A two years study evaluation. <i>Diabetologia</i> 55 SUPPL. 1: S342-S343	abstrakt konferencyjny
81.	Raz , I., et al. (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetologia</i> 49(11): 2564-2571	sitagliptyna w monoterapii
82.	Retnakaran, R. (2007). Does addition of vildagliptin to metformin monotherapy improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus? <i>Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism</i> 3(8): 572-573	nie jest to badanie randomizowane
83.	Ristic, S., et al. (2005). Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: Vildagliptin (LAF237) dose response. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 7(6): 692-698	dawkowanie wildagliptyny niezgodne z ChPL
84.	Ritter , D. P. H. E. G. J. R. H. B. S. S. and D. L. Keefe (2009) Once-daily aliskiren provides similar antihypertensive efficacy and tolerability versus divided doses in patients with essential hypertension [abstract]. <i>Hypertension</i> 54, e58	abstrakt konferencyjny
85.	Rosenstock , J., et al. (2009) Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes. <i>Current Medical Research & Opinion</i> 25, 2401-2411	saksagliptyna w monoterapii
86.	Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Dec;15(12):1154-60. doi: 10.1111/dom.12185. Epub 2013 Aug 22.	sitagliptyna podawana w warunkach otwartych
87.	Rosenstock, J., et al. (2008). Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 10(5): 376-386	saksagliptyna w monoterapii
88.	Salsali, A. and R. E. Pratley (2007). Does addition of sitagliptin to metformin monotherapy improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus? <i>Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism</i> 3(6): 450-451	nie jest to badanie randomizowane
89.	Schweizer, A. and S. Dejager (2013). Experience with Vildagliptin in Patients >/=75 Years with Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Renal Impairment. <i>Diabetes Therapy</i>	kontynuacja badania Lukashevich 2011 (pacjenci po insulinie)
90.	Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2.	badanie (SAVOR-TIMI) 53 Study. 40% pacjentów przyjmowało wcześniej insulinę
91.	Scirica, B. M., et al. (2011). The design and rationale of the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI) 53 Study. <i>American Heart Journal</i> 162(5): 818-825.e816	protokół badania; ok. 40% pacjentów przyjmowało insulinę
92.	Solis -Herrera, C., et al. (2013). Mechanisms of Glucose Lowering of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin When Used Alone or With Metformin in Type 2 Diabetes: A double-tracer study. <i>Diabetes Care</i>	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
93.	St. Onge, E. L., et al. (2012). Sitagliptin/metformin (Janumet) as combination therapy in the treatment of type-2 diabetes mellitus. <i>Pharmacy and Therapeutics</i> 37(12): 699-708	nie jest to badanie randomizowane
94.	Stenlof , K., et al. (2010). Saxagliptin and metformin XR combination therapy provides glycaemic control over 24 hours in patients with T2DM inadequately controlled with metformin. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 26(10): 2355-2363	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
95.	Strain, W. D., et al. (2013). Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. <i>Lancet</i>	pacjenci kontynuowali wcześniej stosowane OADy w trakcie badania (nie wszyscy przyjmowali MET)
96.	Tatosian DA, Guo Y, Schaeffer AK, Gaibu N, Popa S, Stoch A, Langdon RB, Kauh EA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin. <i>Diabetes Ther.</i> 2013 Dec;4(2):431-42. doi: 10.1007/s13300-013-0045-8. Epub 2013 Oct 26.	Monoterapia
97.	Tremblay, A. J., et al. (2011). Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 13(4): 366-373	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
98.	Utzschneider, K. M., et al. (2008). The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves (beta)-cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. <i>Diabetes Care</i> 31(1): 108-113	populacja pacjentów niezgodna z PICO
99.	Vardarli, I., et al. (2011). Inhibition of DPP-4 with vildagliptin improved insulin secretion in response to oral as well as "isoglycemic" intravenous glucose without numerically changing the incretin effect in patients with type 2 diabetes. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 96(4): 945-954	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
100.	Vella, A., et al. (2007). Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastrointestinal function, meal appearance, and glucose metabolism in type 2 diabetes. <i>Diabetes</i> 56(5): 1475-1480	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
101.	Vella, A., et al. (2008). The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastric volume, satiation and enteroendocrine secretion in type 2 diabetes: A double-blind, placebo-controlled crossover study. <i>Clinical Endocrinology</i> 69(5): 737-744	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
102.	Whitley, H. P. (2007). Sitagliptin (Januvia) for the treatment of patients with type 2 diabetes. <i>American Family Physician</i> 76(6): 861	nie jest to badanie randomizowane
103.	Worle, J., et al. (2008) Mechanisms by which vildagliptin reduces postprandial glucose excursions in patients with type 2 diabetes. <i>Zeitschrift fur Gastroenterologie</i> 46, 1037	abstrakt konferencyjny
104.	Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, Li X, Leslie RD, Wang X, Zhou Z. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2014 Jan 16;jc20133633. [Epub ahead of print].	Populacja niezgodna z PICO - pacjenci z insuliną LADA
105.	Goldstein, B. J., et al. (2007) Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glyemic control in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 30, 1979-1987	dawkowanie sitagliptyny niezgodne z ChPL (50 mg 2xdz) lub sitagliptyna podawana w monoterapii
106.	Williams-Herman, D., et al. (2009). Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: A 54-week study. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 25(3): 569-583	dawkowanie sitagliptyny niezgodne z ChPL (50 mg 2xdz) lub sitagliptyna podawana w monoterapii
107.	Williams-Herman, D., et al. (2010). Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 12(5): 442-451	dawkowanie sitagliptyny niezgodne z ChPL (50 mg 2xdz) lub sitagliptyna podawana w monoterapii
108.	Williams-Herman, D., et al. (2012) Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on β -cell function in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 14, 67-76	dawkowanie sitagliptyny niezgodne z ChPL (50 mg 2xdz) lub sitagliptyna podawana w monoterapii
109.	Reasner, C., et al. (2011). The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 13(7): 644-652	dawkowanie sitagliptyny niezgodne z ChPL (50 mg 2xdz)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
110.	Olansky, L., et al. (2011). A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 13(9): 841-849	dawkowanie sitagliptyny niezgodne z ChPL (50 mg 2xdz)
111.	Retnakaran R, Qi Y, Opsteen C, Vivero E, Zinman B. Initial short-term intensive insulin therapy as a strategy for evaluating the preservation of beta-cell function with oral antidiabetic medications: a pilot study with sitagliptin. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2010 Oct;12(10):909-15.	sposób przedstawienia wyników (mediana, przedział międzykwartylowy) uniemożliwia analizę statystyczną wyników
112.	Aaboe, K., et al. (2010). Twelve weeks treatment with the DPP-4 inhibitor, sitagliptin, prevents degradation of peptide YY and improves glucose and non-glucose induced insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 12(4): 323-333	sposób przedstawienia wyników (mediana, przedział międzykwartylowy) uniemożliwia analizę statystyczną wyników

13.4 Insulina bazalna

Tab. 212. Badania kliniczne wykluczone z raportu (insulina bazalna).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	(2011). Effect of antihyperglycaemic agents added to metformin and a sulphonylurea in type 2 diabetes. Australian Journal of Pharmacy 92(1098): 90	Przegląd
2	Blonde, L., et al. (2009). Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: An assessment of two different fasting plasma glucose targets - The TITRATE TM study. Diabetes, Obesity and Metabolism 11(6): 623-631	brak porównania z placebo
3	Boyd, K., et al. (1992). Insulin, glibenclamide or metformin treatment for non insulin dependent diabetes: heterogenous responses of standard measures of insulin action and insulin secretion before and after differing hypoglycaemic therapy. Diabetes research (Edinburgh, Scotland) 19, 69-76	nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji (brak możliwości kupienia artykułu) - wysłano e-mail do autora
4	Currie, C. J. (2009). The longest ever randomised controlled trial of insulin glargine: study design and HbA1c findings. Diabetologia 52, 2234-2235	nie jest to RCT
5	Gerstein, H. C., et al. (2006). A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. Diabetic Medicine 23(7): 736-742	nie wszyscy pacjenci przyjmowali metforminę
6	Hanefeld, M., et al. (2010). Effect of targeting normal fasting glucose levels with basal insulin glargine on glycaemic variability and risk of hypoglycaemia: A randomized, controlled study in patients with early Type 2 diabetes. Diabetic Medicine 27(2): 175-180	nie wszyscy pacjenci przyjmowali metforminę
7	Hermann, L. S., et al. (2002). Efficacy, effectiveness and safety of sulphonylurea-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 4(5): 296-304	Przegląd
8	Hollander, P., et al. (2011). Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. Diabetes, Obesity and Metabolism 13(3): 268-275	interwencja niezgodna z PICO (IDet + SITA + MET vs SITA ± SU + MET)
9	Holman, R. R., et al. (1987). Sulphonylurea failure in type 2 diabetes: treatment with a basal insulin supplement. Diabetic Medicine 4(5): 457-462	interwencja niezgodna z PICO (nie jest to insulina bazalna)
10	Houlden, R., et al. (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 78(2): 254-258	nie wszyscy pacjenci przyjmowali metforminę
11	Jacob, A. N., et al. (2007). Weight gain in type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism 9(3): 386-393	badanie dotyczy różnych rodzajów insuliny
12	Kacerovsky-Bielez, G., et al. (2006). Long-term glycaemic control with insulin glargine in Type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice 71(2): 184-191	kontynuacja badania porównującego insulinę glarginę i NPH
13	LaRue, S., et al. (2012). Once-weekly glucose-lowering therapy for type 2 diabetes. Clinical Diabetes 30(3): 95-100	publikacja dotyczy analogów GLP-1
14	Moisey, R. S., et al. (2007). The use of basal insulin (NPH) compared with pre-mixed biphasic insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. A single centre experience. Practical Diabetes International 24(4): 212-216	nie jest to badanie randomizowane

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
15	Mu, P. W., et al. (2012). Effects of a combination of oral anti-diabetes drugs with basal insulin therapy on (beta)-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> 28(3): 236-240	brak informacji o zaślepieniu badania
16	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. <i>Acta Diabetologica</i> 45(1): 53-59	w badaniu porównano stosowanie insuliny bazalnej w skojarzeniu z OADami vs zwiększona dawka OAD
17	Turner, R., et al. (1998). United Kingdom prospective diabetes study 24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. <i>Annals of Internal Medicine</i> 128(3): 165-175	brak porównania z placebo
18	Wang, Z., et al. (2010). Dose-response effects of insulin glargine in type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 33(7): 1555-1560	zbyt krótki horyzont czasowy badania (<12 tyg.)
19	Moon JS, Ha KS, Yoon JS, Lee HW, Lee HC, Won KC; BETA study group. The effect of glargine versus glimepiride on pancreatic β -cell function in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin monotherapy: open-label, randomized, controlled study. <i>Acta Diabetol.</i> 2014 Jan 21. [Epub ahead of print]	schemat badania niezgodny z PICO: MET + InsGLA vs MET + Glimepiryd

14 Aneks 4. Wyniki przeszukania rejestru badań klinicznych dla linagliptyny

Tab. 213. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny (badania włączone w wyniku przeglądu ClinicalTrials.gov).

Nr badania	NCT00328172	NCT01214239	NCT01215097	NCT00800683	NCT01087502
Metoda badania	badanie kliniczne fazy 2 z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Wcześniej-sze leczenie	brak wcześniejszego leczenia lub terapia 1 lub 2 doustnymi lekami hipoglikemizującymi (innymi niż rozyglitazon i pioglitazon)	brak wcześniejszego leczenia lub terapia 1 lekiem przeciwcukrzycowym	terapia metforminą w monoterapii lub w skojarzeniu i co najwyżej 1 innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym	terapia insuliną i/lub pochodną sulfonylomocznika	wcześniejsze leczenie lub jego brak
Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	71, Australia, Czechy, Kanada, Rosja, Ukraina, USA	19, Chiny, Filipiny, Malezja	19, Chiny, Filipiny, Malezja	53, Stany Zjednoczone, Australia, Nowa Zelandia, Ukraina	52 Stany Zjednoczone, Australia, Kanada, Finlandia, Izrael, Nowa Zelandia, Słowacja, Szwecja,
Liczebność populacji	302	299	305	133	241
Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania (%)	21,2	10,0	8,5	27,1%	21,3%
Czas obserwacji	12 tygodni	24 tygodnie	24 tygodnie	52 tygodnie	52 tygodnie
Populacja	osoby z cukrzycą typu 2	osoby z cukrzycą typu 2	osoby z cukrzycą typu 2	osoby z cukrzycą typu 2 i ciężką niewydolnością nerek	osoby z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek
Rodzaj interwencji (N)	linagliptyna 5 mg 1x dz.; N=55	linagliptyna 5 mg 1x dz.; N=200	linagliptyna 5 mg + MET 1x dz.; N=205	linagliptyna 5 mg 1x dz w skojarzeniu z insuliną.; N=68	linagliptyna 5 mg 1x dz N=113
Porównanie (N)	Placebo; N=67	placebo N=99	placebo w skojarzeniu z metforminą; N=100	placebo w skojarzeniu z insuliną N=65	placebo a następnie glicimepyrd N=122

Nr badania	NCT00328172	NCT01214239	NCT01215097	NCT00800683	NCT01087502
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c, zmiana FPG, odsetek pacjentów osiągających HbA1c $\leq 7,0\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c, zmiana FPG, odsetek pacjentów osiągających HbA1c $< 7,0\%$, odsetek pacjentów osiągających HbA1c $< 6,5\%$, odsetek pacjentów osiągających redukcję poziomu HbA1c o $\geq 0,5\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c, zmiana FPG, odsetek pacjentów osiągających HbA1c $< 7,0\%$, odsetek pacjentów osiągających HbA1c $< 6,5\%$, odsetek pacjentów osiągających redukcję poziomu HbA1c o $\geq 0,5\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c, zmiana FPG, odsetek pacjentów osiągających HbA1c $< 7,0\%$, odsetek pacjentów osiągających HbA1c $< 6,5\%$, odsetek pacjentów osiągających redukcję poziomu HbA1c o $\geq 0,5\%$. Zmiana dawkowania towarzyszących leków przeciwcukrzycowych 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c, zmiana FPG, odsetek pacjentów osiągających HbA1c $< 7,0\%$, odsetek pacjentów osiągających HbA1c $< 6,5\%$, odsetek pacjentów osiągających redukcję poziomu HbA1c o $\geq 0,5\%$.
Udział sponsora	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Eli Lilly and Company	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Eli Lilly and Company	Boehringer Ingelheim	Boehringer Ingelheim Eli Lilly and Company

15 Aneks 5. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

Nie zidentyfikowano na stronie URPL żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania produktu Trajenta® (linagliptyna). Na stronie FDA odnaleziono informację o doniesieniach o ostrym zapaleniu trzustki, w tym śmiertelnym zapaleniu trzustki, u pacjentów przyjmujących produkt Tradjenta® oraz Jentadueto®, pochodzące z okresu po rejestracji ww. leku [6, 5].

Informacje na temat bezpieczeństwa linagliptyny (produkt Trajenta®) oraz linagliptyny w skojarzeniu z metforminą (produkt Jentadueto®) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [4]. Należy podkreślić, że na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym. Zgodnie z danymi do grudnia 2013 roku odnotowano ogółem 560 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej linagliptyna. Większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

16 Aneks 6. Skala Jadad

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

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

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

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

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

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

Odjąć 1 punkt, jeśli:

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

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

17 Aneks 7. Aktualizacja przeglądu dla badanej interwencji

Cukrzyca jest chorobą społeczną w związku z czym jest przedmiotem licznych badań, co wiąże się z częstą publikacją ich wyników. Z tego względu zaktualizowano przegląd w zakresie analizowanej interwencji, bez przeprowadzania przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów, nieporównujących tych komparatorów bezpośrednio z linagliptyną. W tym celu powtórzono strategie przeszukiwania baz przedstawione w rozdz. 11.1.1 i rozdz. 11.1.2.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem tych samych kryteriów włączenia i wykluczenia badań jak uprzednio (por. rozdz. 2). Selekcję opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

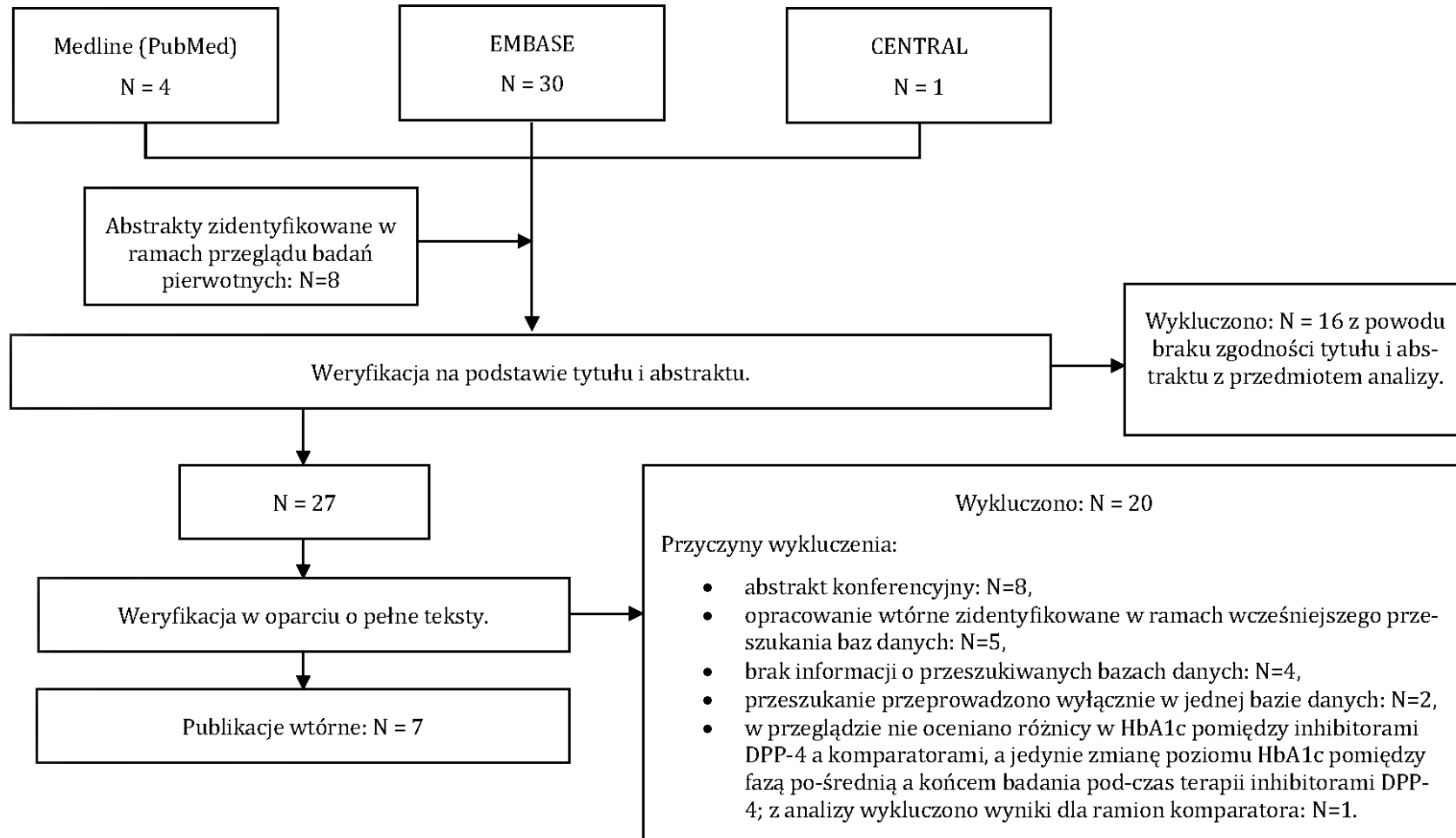
W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Data ostatniego przeszukania baz to 28 stycznia 2014 r. niemniej, aby uniknąć pominięcia prac opublikowanych w okresie zbliżonym do ww. daty, uwzględniono filtr obejmujący prace dostępne od 1 stycznia 2014 r. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 04.08.2014 r.

Strategię przeszukania poszczególnych baz (PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library*) dla opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 17.1.1 oraz rozdz. 17.3.2. Ocenę wiarygodności oraz strategię ekstrakcji danych przeprowadzono analogicznie jak uprzednio – por. rozdz. 2.

17.1 Opracowania wtórne

W toku przeszukiwania baz danych wstępnie oceniono 43 artykuły i abstrakty pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 27 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych, przedstawiono poniżej (Ryc. 93). Do części właściwej przeglądu systematycznego włączono 7 prac. Osiągnięto pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 17.4.1 oraz 17.5.1.

Ryc. 93. Selekcja badań włączonych do opracowania (linagliptyna – przegląd opracowań wtórnych, aktualizacja).



17.1.1 Charakterystyka opracowań wtórnych

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono 7 opracowań wtórnych: Craddy 2014, Esposito 2014, Kawalec 2014, Monami 2013b, Monami 2014, Wu 2014b, Zhang 2014. Charakterystykę poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Tab. 214. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu dla linagliptyny – aktualizacja.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Porównywane interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Craddy 2014	ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4	pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii	inhibitor DPP-4 (alogliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna), inhibitor SGLT-2 lub GLP-1 lub pioglitazon stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej vs jakakolwiek terapia przeciwcukrzycowa, placebo lub opieka standardowa w cukrzycy	badania kliniczne z randomizacją z zaślepieniem lub bez; analizy ekonomiczne; przeglądy systematyczne; metaanalizy	HbA1c; FPG; cholesterol; triglicerydy; masa ciała; hipoglikemia; ciężkie zdarzenia niepożądane	metaanaliza sieciowa (Mixed Treatment Comparison)
Esposito 2014	uzyskanie informacji na temat cech klinicznych, które mogą służyć do oceny odpowiedzi na leczenie inhibitorami DPP-4 w zakresie zmiany HbA1c	pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczeni lub z wcześniejszą terapią metforminą lub innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym	inhibitory DPP-4 (dawkowanie zgodnie z ChPL)	badania kliniczne z randomizacją; wiek ≥ 18 lat; czas trwania ≥ 12 tyg.	HbA1c	analiza meta-regresji
Kawalec 2014	ocena profilu bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 i inhibitorów SGLT-2 w porównaniu z placebo, w skojarzeniu z metforminą	pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni metforminą przez ≥ 6 tyg. przed badaniem przesiewowym	inhibitory DPP-4 i SGLT-2 vs placebo, w skojarzeniu z metforminą (w dawkach rekomendowanych klinicznie)	badania kliniczne z randomizacją lub kontrolowane badania kliniczne	bezpieczeństwo	meta-analiza
Monami 2013b	ocena wpływu stosowania inhibitorów DPP-4 na częstość MACE (ang. <i>major cardiovascular events</i>) oraz ocena czy zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego jest związana z efektem dla tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (tj. HbA1c, profil lipidowy, ciśnienie krwi)	pacjenci z cukrzycą typu 2	inhibitory DPP-4 vs placebo lub aktywny komparator (doustne leki hipoglikemizujące lub insulina)	badania kliniczne z randomizacją; czas trwania ≥ 24 tyg.;	częstość występowania chorób układu krążenia	meta-analiza

Opracowanie wstępne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób po-
Monami 2014	systematyczne gromadzenie i synteza informacji dot. zdarzeń ostrej niewydolności serca	pacjenci z cukrzycą typu 2	inhibitory DPP-4 vs placebo lub aktywny komparator (doustne leki hipoglikemizujące lub insulina, inne niż inhibitory DPP-4)	badania kliniczne z randomizacją; czas trwania ≥ 24 tyg.	zdarzenia ostrej niewydolności serca	meta-analiza
Wu 2014	ocena skuteczności i bezpieczeństwa dot. chorób układu sercowo-naczyniowego inhibitorów DPP-4	dorośli z cukrzycą typu 2	inhibitory DPP-4	prospektywne badania kliniczne z randomizacją; ≥ 100 pacjentów; czas trwania ≥ 24 tyg.; badania przeprowadzone z zaślepieniem	zgon z dowolnej przyczyny; śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego; ostry zespół wieńcowy; udar; niewydolność serca	meta-analiza
Zhang 2014	ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika	osoby z cukrzycą typu 2	inhibitory DPP-4 vs pochodne sulfonilomocznika	badania kliniczne z randomizacją; czas trwania ≥ 18 tyg.;	HbA _{1c} ; masa ciała; hipoglikemia; zdarzenia niepożądane ogółem; zdarzenia sercowo-naczyniowe	meta-analiza

17.1.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiona została poniżej (Tab. 215).

Tab. 215. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu dla linagliptyny – aktualizacja.

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Klasyfikacja wg AOTM	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy
Craddy 2014	30 listopada 2012 r.: w zakresie abstraktów konferencyjnych: <ul style="list-style-type: none"> • Medline, • Medline In-Process, • Embase, • BIOSIS w zakresie przeglądów systematycznych i analiz farmakoekonomicznych: <ul style="list-style-type: none"> • EBSCO (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews), • NHS Economic Evaluation Database, • Heath Economic Evaluations Databases. 	przedstawiono pełną strategię wyszukiwania badań	Tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia badań	83 badania	IA	tak	tak (Takeda Pharmaceuticals International GmbH)
Esposito 2014	31 marca 2013 r.: <ul style="list-style-type: none"> • Medline, • ISI Web Knowledge, • Scopus. 	przedstawiono słowa kluczowe	Tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia badań	78 badań	IA	tak	tak (grant: the Second University of Naples, Italy)
Kawalec 2014	15 lipca 2013 r.: <ul style="list-style-type: none"> • PubMed, • EMBASE, • The Cochrane Central Register of Controlled Trials. 	przedstawiono słowa kluczowe	Tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia badań	20 badań	IA	tak	brak
Monami 2013b	1 marca 2012 r.: <ul style="list-style-type: none"> • Medline, • EMBASE. 	przedstawiono słowa kluczowe	Tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia badań	70 badań	IA	tak	tak (brak sponsora)

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Klasyfikacja wg AOTM	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy
Monami 2014	1 października 2013 r.: <ul style="list-style-type: none"> Medline, EMBASE, Cochrane Database. 	przedstawiono słowa kluczowe	Tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia badań	82 badania	IA	tak	tak (brak sponsora)
Wu 2014	Luty 2014 r. (od 2005 r.): <ul style="list-style-type: none"> PubMed, EMBASE. 	przedstawiono słowa kluczowe	Tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia badań	50 badań	IA	tak	tak (NHMRC Program Grant #546272)
Zhang 2014	30 czerwca 2013 r.: <ul style="list-style-type: none"> Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials. 	przedstawiono słowa kluczowe	Tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia badań	12 badań	IA	tak	tak ¹

1 - granty: the National Natural Science Foundation of China (no. 81170784), Ministry of Science and Technology Innovation Fund and Projects (no. 2011YQ030114), the Program for Innovative Research Team of Shanghai Municipal Education Commission, the Sector Funds of Ministry of Health (no. 201002002), the National Key New Drug Creation and Manufacturing Program of Ministry of Science and Technology (no. 2012ZX09303006-001), the Fund of Shanghai Municipal Health Bureau (no. 2012-244).

17.1.3 Wyniki opracowań wtórnych

Ocenę skuteczności linagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 przedstawiono na podstawie siedmiu włączonych do analizy przeglądów literaturowych.

17.1.3.1 Craddy 2014

Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą hipoglikemii. Do przeglądu włączono 83 badań klinicznych. Przeprowadzona metaanaliza typu MTC nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy inhibitorami DPP-4 w zakresie średniej zmiany poziomu HbA1c, masy ciała, odsetka pacjentów osiągających poziom HbA1c <7%. Nie było także istotnych różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów doświadczających epizodu hipoglikemii. Wyjątkiem była terapia alogliptyną w skojarzeniu z metforminą, w której odsetek pacjentów z poziomem HbA1c < 7% był istotnie wyższy w porównaniu do pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą, OR=6,41; 95% CI=(3,15; 11,98) vs OR=2,17, 95% CI=(1,56; 2,95).

17.1.3.2 Esposito 2014

Celem przeglądu było uzyskanie informacji na temat cech klinicznych, które mogą służyć do oceny odpowiedzi na leczenie inhibitorami DPP-4 w zakresie zmiany HbA1c. Poszukiwano badań trwających co najmniej 12 tygodni, w których raportowano zmianę poziomu HbA1c podczas terapii inhibitorami DPP-4. Do przeglądu włączono 79 publikacji, obejmujących 20 503 pacjentów, osiem badań dotyczyło linagliptyny. Według autorów przeglądu odpowiedź na leczenie inhibitorami DPP-4 zależy m.in. of wyjściowego poziomu HbA1c i poziomu glukozy na czczo: większa bezwzględna redukcja poziomu HbA1c jest widoczna wśród pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem HbA1c i niższym wyjściowym stężeniem glukozy na czczo.

17.1.3.3 Kawalec 2014

Celem przeglądu była ocena bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 i inhibitorów kotransportera glukozy- -sodowego 2. Do przeglądu włączono 20 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, z czego 3 dotyczyły linagliptyny – badania Forst 2010, Ross 2012 i Taskinen 2011.

Stosowanie doustnych leków przeciw cukrzycowych nie zwiększa istotnie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym także hipoglikemii i zdarzeń żołądkowo-jelitowych. Ponadto inhibitory DPP-4 i SGLT-2 stosowane w skojarzeniu z metforminą istotnie w porównaniu do placebo zmniejszają ryzyko wystąpienia biegunki.

17.1.3.4 Monami 2014

Celem przeglądu było podsumowanie i ocena bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w zakresie występowania ostrej niewydolności serca. Do przeglądu włączono 84 badania, z czego 14 dotyczyło linagliptyny. Ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego pod-

czas terapii inhibitorami DPP-4 było wyższe w porównaniu do placebo lub aktywnych komparatorów, MH-OR=1,19, 95% CI=(1,03; 1,37), p=0,015. Linagliptyna związana była z nieistotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności serca.

17.1.3.5 Monami 2013b

Celem przeglądu była ocena wpływu stosowania inhibitorów DPP-4 na częstość MACE (ang. *major cardiovascular events*). Do przeglądu włączono 70 badań, obejmujących populację 41 959 pacjentów. Dziewięć z nich dotyczyło linagliptyny. Wyniki przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 216. Wyniki przeglądu Monami 2013b.

Interwencja	Liczba badań raportujących dany punkt końcowy	Liczba zdarzeń		MH-OR (95% CI)	p
		Inhibitor DPP-4	Komparator		
MACE					
sitagliptyna	24	77	67	0,86(0,60;1,24)	0,430
wildagliptyna	15	75	74	0,61(0,43;0,86)	0,005
saksagliptyna	12	62	46	0,67(0,45;0,99)	0,047
linagliptyna	8	37	41	0,72(0,45;1,16)	0,18
alogliptyna	4	12	4	0,86(0,25;2,93)	0,81
łącznie	63	263	232	0,71(0,59;0,86)	<0,001
ostry zawał serca					
łącznie	41	61	59	0,64(0,44;0,94)	0,023
udar					
łącznie	29	41	33	0,77(0,48;1,24)	0,290
śmiertelność					
łącznie	30	50	51	0,60(0,41;0,88)	0,008
śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych					
łącznie	20	26	26	0,67(0,39;1,14)	0,140

17.1.3.6 Wu 2014

Celem przeglądu była ocena skuteczności inhibitorów DPP-4 oraz ich bezpieczeństwa zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Do przeglądu włączono 50 badań klinicznych obejmujących populację 55 141 pacjentów. Średni czas obserwacji wyniósł 45,3 tygodnia. Wyniki przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 217. Wyniki przeglądu Wu 2014.

Punkt końcowy	N	RR, 95% CI (vs placebo lub inne komparatory)
zgon	50 982	1,01 (0,91;1,13) p = 0,83
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	48 151	0,97 (0,85;1,11) p=0,70
ostry zespół wieńcowy	53 034	0,97 (0,87; 1,08) p= 0,59
udar	42 737	0,98 (0,81; 1,18) p= 0,80
niewydolność serca	39 953	1,16 (1,01; 1,33) p = 0,04

17.1.3.7 Zhang 2014

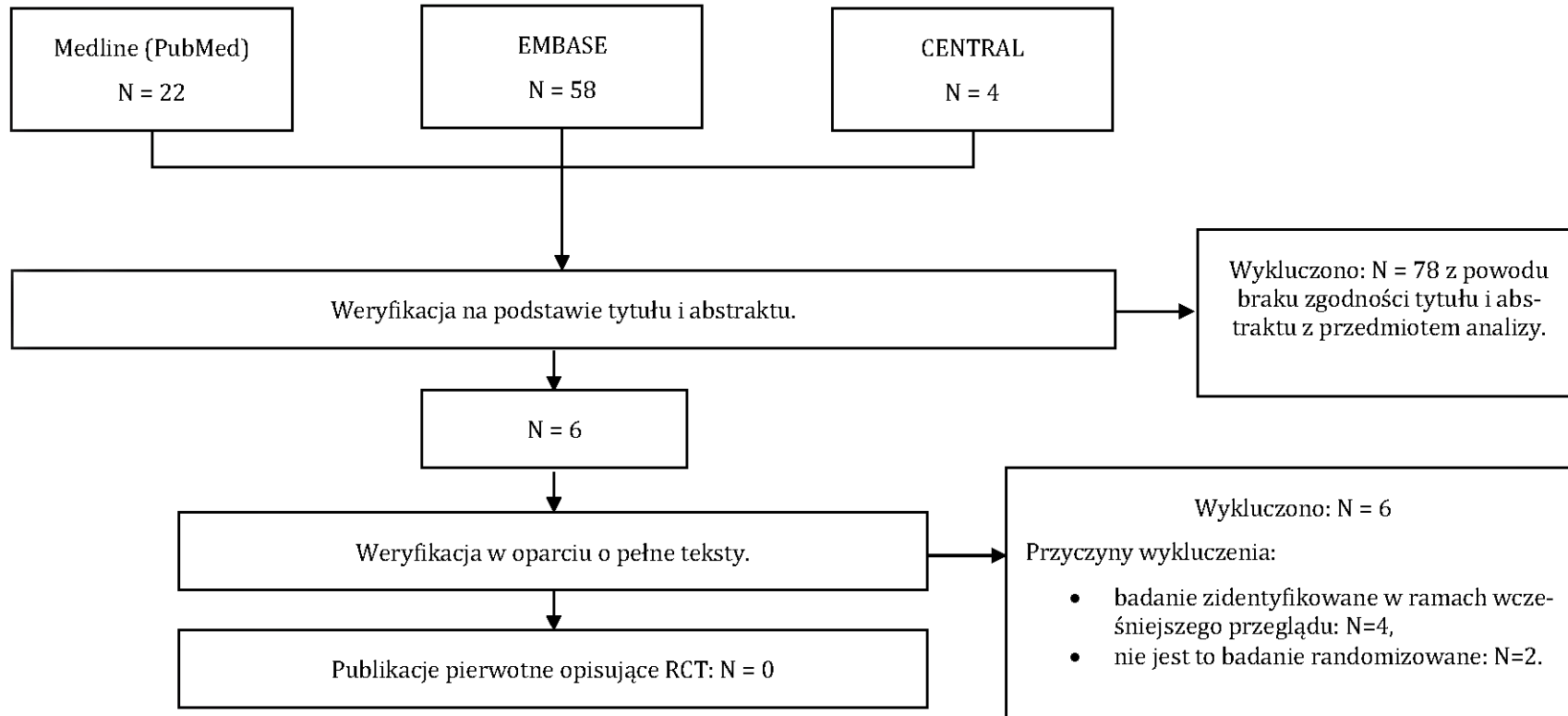
Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika. Do przeglądu włączonych zostało 12 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących inhibitory DPP-4 z pochodnymi sulfonilomocznika. Badania objęły populację 10 982 pacjentów z cukrzycą

typu 2. Jedno z włączonych badań dotyczyło linagliptyny, było to badanie Gallwitz 2012. Z przeprowadzonej metaanalizy wynika, że pacjenci stosujący inhibitory DPP-4 rzadziej osiągają poziom HbA1c <7% w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika. Z drugiej strony inhibitory DPP-4 wydają się mieć nieco lepszy profil bezpieczeństwa. Ich stosowanie związane jest większą redukcją masy ciała, niższym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii, rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz incydentów sercowo-naczyniowych.

17.2 Badania pierwotne

W toku przeszukiwania baz danych 84 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 6 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych, przedstawiono poniżej (Ryc. 94). Nie zidentyfikowano nowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Osiągnięto pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono w rozdz. 17.5.2.

Ryc. 94. Selekcja badań włączonych do opracowania (linagliptyna – przegląd badań klinicznych, aktualizacja).



17.3 Strategia przeszukiwania baz danych

17.3.1 Opracowania wtórne

Tab. 218. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 04.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [Mesh Terms]	83956
#2	Diabetes Mellitus Type 2 [Text Word]	84442
#3	Diabetes Mellitus Type II [Text Word]	371
#4	Type 2 Diabetes Mellitus [Text Word]	91136
#5	NIDDM [Text Word]	6818
#6	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent [Text Word]	25
#7	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent [Text Word]	3
#8	Non-Insulin Dependent Diabetes [Text Word]	8412
#9	NonInsulin Dependent Diabetes [Text Word]	1104
#10	Diabetes Non-Insulin Dependent [Text Word]	30
#11	Diabetes Mellitus Adult Onset [Text Word]	1
#12	Diabetes Adult Onset [Text Word]	2
#13	Adult-Onset Diabetes [Text Word]	378
#14	Type 2 Diabetes [Text Word]	67101
#15	Type II Diabetes [Text Word]	5867
#16	Diabetes Type 2 [Text Word]	612
#17	Diabetes Type II [Text Word]	217
#18	#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	115240
#19	"Linagliptin" [Supplementary Concept]	128
#20	"Linagliptin" [Text Word]	252
#21	"Trajenta" [Text Word]	6
#22	Trajenta [Text Word]	5
#23	Ondero [Text Word]	3
#24	Jentadueto [Text Word]	3
#25	"BI 1356" [Text Word]	21
#26	"BI1356" [Text Word]	1
#27	"BI-1356" [Text Word]	21
#28	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	253
#29	#18 AND #28	203
#30	Filters: Meta-Analysis; Review; Systematic Reviews	76
#31	#30 AND Filters: Publication date from 2014/01/01	4

Tab. 219. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 04.08.2014

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	8887
#2	Diabetes Mellitus Type 2	14844
#3	Diabetes Mellitus Type II	2377
#4	NIDDM	1085
#5	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent	3242
#6	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent	165
#7	Non-Insulin Dependent Diabetes	3319
#8	NonInsulin Dependent Diabetes	172
#9	Diabetes Non-Insulin Dependent	3319
#10	Diabetes Mellitus Adult Onset	920
#11	Diabetes Adult Onset	1293
#12	Adult-Onset Diabetes	85
#13	Type 2 Diabetes	17859
#14	Type II Diabetes	3264
#15	Diabetes Type 2	17859
#16	Diabetes Type II	3264
#17	#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	19215
#18	"Linagliptin"	76
#19	"Trajenta"	0
#20	Trajenta	2
#21	Ondero	1
#22	Jentadueto	2
#23	BI 1356	12
#24	BI1356	1
#25	BI-1356	8
#26	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	81
#27	#26 AND #17	72
#28	Publication Year From 2014	7
#29	In Cochrane Reviews	1
#30	Other Reviews	1
#31	Technology Assessments	1

Tab. 220. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 04.08.2014

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	type AND 2 AND 'diabetes'/syn AND mellitus	171190
#2	'linagliptin'/syn	851
#3	#1 AND #2 AND [embase]/lim	556
#4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review'/de)	84
#5	#4 AND [1-1-2014]/sd	30

17.3.2 Badania kliniczne

Tab. 221. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 04.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [Mesh Terms]	83956
#2	Diabetes Mellitus Type 2 [Text Word]	84442
#3	Diabetes Mellitus Type II [Text Word]	371
#4	Type 2 Diabetes Mellitus [Text Word]	91136
#5	NIDDM [Text Word]	6818
#6	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent [Text Word]	25
#7	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent [Text Word]	3
#8	Non-Insulin Dependent Diabetes [Text Word]	8412
#9	NonInsulin Dependent Diabetes [Text Word]	1104
#10	Diabetes Non-Insulin Dependent [Text Word]	30
#11	Diabetes Mellitus Adult Onset [Text Word]	1
#12	Diabetes Adult Onset [Text Word]	2
#13	Adult-Onset Diabetes [Text Word]	378
#14	Type 2 Diabetes [Text Word]	67101
#15	Type II Diabetes [Text Word]	5867
#16	Diabetes Type 2 [Text Word]	612
#17	Diabetes Type II [Text Word]	217
#18	#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	115240
#19	“Linagliptin” [Supplementary Concept]	128
#20	“Linagliptin” [Text Word]	252
#21	“Trajenta” [Text Word]	6
#22	Trajenta [Text Word]	5
#23	Ondero [Text Word]	3
#24	Jentadueto [Text Word]	3
#25	“BI 1356” [Text Word]	21
#26	“BI1356” [Text Word]	1
#27	“BI-1356” [Text Word]	21
#28	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	253
#29	randomized controlled trial [pt]	369756
#30	controlled clinical trial [pt]	87658
#31	randomized [tiab]	321555
#32	placebo [tiab]	159279
#33	drug therapy [sh]	1685628
#34	groups [tiab]	1404250
#35	randomly [tiab]	218251
#36	trial [ti]	128395
#37	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	3326866
#38	animals [mh] NOT humans [mh]	3911275
#39	#37 NOT #38	2860838
#40	#18 AND #28 AND #39	157
#41	#40 AND Filters: Publication date from 2014/01/01	22

Tab. 222. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 04.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	8887
#2	Diabetes Mellitus Type 2	14844
#3	Diabetes Mellitus Type II	2377
#4	NIDDM	1085
#5	Diabetes Mellitus Non-Insulin Dependent	3242
#6	Diabetes Mellitus NonInsulin Dependent	165
#7	Non-Insulin Dependent Diabetes	3319
#8	NonInsulin Dependent Diabetes	172
#9	Diabetes Non-Insulin Dependent	3319
#10	Diabetes Mellitus Adult Onset	920
#11	Diabetes Adult Onset	1293
#12	Adult-Onset Diabetes	85
#13	Type 2 Diabetes	17859
#14	Type II Diabetes	3264
#15	Diabetes Type 2	17859
#16	Diabetes Type II	3264
#17	#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	19215
#18	"Linagliptin"	76
#19	"Trajenta	0
#20	Trajenta	2
#21	Ondero	1
#22	Jentadueto	2
#23	BI 1356	12
#24	BI1356	1
#25	BI-1356	8
#26	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	81
#27	#26 AND #17	72
#28	Publication year from 2014	7
#29	trials	4

Tab. 223. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 04.08.2014

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	type AND 2 AND 'diabetes'/syn AND mellitus	171190
#2	'linagliptin'/syn	851
#3	#1 AND #2 AND [embase]/lim	556
#4	#3 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	233
#5	#4 AND [1-1-2014]/sd	58

17.4 Prace włączone do przeglądu

17.4.1 Opracowania wtórne

Tab. 224. Opracowania wtórne włączone do raportu (linagliptyna) – aktualizacja.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Opracowania wtórne zidentyfikowane w ramach przeglądu dla opracowań wtórnych		
1	Esposito 2014	Esposito, K., Chiodini, P., Capuano, A., et al. (2014). Baseline glyceemic parameters predict the hemoglobin A(1c) response to DPP-4 inhibitors: Meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20, 053 patients. <i>Endocrine</i> 46(1):43-51.
2	Kawalec 2014	Kawalec, P., Mikrut, A., Lopuch, S. (2014). The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> 30(4):269-283.
3	Monami 2013b	Monami, M., Ahren, B., Dicembrini, I., et al. (2013). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Obesity and Metabolism</i> 15(2):112-120.
4	Monami 2014	Monami, M., Dicembrini, I., Mannucci, E. (2014). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases</i> 24(7):689-697.
5	Wu 2014	Wu, S., Hopper, I., Skiba, M., et al. (2014). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: Meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. <i>Cardiovascular Therapeutics</i> 32(4):147-158.
6	Zhang 2014	Zhang, Y., Hong, J., Chi, J., et al. (2014). Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas – a meta-analysis from randomized clinical trials. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> 30(3):241-256.
Opracowania wtórne zidentyfikowane w ramach przeglądu dla badań pierwotnych		
7	Craddy 2014	Craddy, P., Palin, H.J., Johnson, K.I. (2014). Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. <i>Diabetes Therapy</i> 5(1):1-41.

17.5 Prace wykluczone z przeglądu

17.5.1 Opracowania wtórne

Tab. 225. Opracowania wtórne wykluczone z raportu (linagliptyna) – aktualizacja.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne zidentyfikowane w ramach przeglądu dla opracowań wtórnych		
1	Esposito, K., Chiodini, P., Maiorino, M.I., et al. (2014). Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. <i>BMJ Open</i> 4(6):e005442.	W przeglądzie nie oceniano różnicy w HbA1c pomiędzy inhibitorami DPP-4 a komparatorami, a jedynie zmianę poziomu HbA1c pomiędzy fazą pośrednią a końcem badania podczas terapii inhibitorami DPP-4; z analizy wykluczono wyniki dla ramion komparatora
2	Gao, W., Dong, J., Liu, J., et al. (2014). Efficacy and safety of initial combination of DPP-IV inhibitors and metformin versus metformin monotherapy in type 2 diabetes: A systematic review of randomized controlled trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 16(2):179-185.	Opracowanie wtórne zidentyfikowane w ramach wcześniejszego przeszukania baz danych i wykluczone z niniejszego raportu (por. Tab. 208)
3	Giorda, C.B., Nada, E., Tartaglino, B. (2014). Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. <i>Endocrine</i> 46(3):406-419.	Przeszukanie przeprowadzono wyłącznie w jednej bazie danych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
4	Gross, J.L., Rogers, J., Polhamus, D. et al. (2013). A novel model-based meta-analysis to indirectly estimate the comparative efficacy of two medications: an example using DPP-4 inhibitors, sitagliptin and linagliptin, in treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>BMJ Open</i> 3(3):e001844.	Opracowanie wtórne zidentyfikowane w ramach wcześniejszego przeszkowania baz danych i wykluczone z niniejszego raportu (por. Tab. 208)
5	Johansen, O.E., Neubacher, D., Von Eynatten, M., et al. (2012). Low Cardiovascular (CV) risk hazard ratio observed with linagliptin in type 2 diabetes: Further insights from a predefined CV meta-analysis. <i>Diabetes and Metabolism</i> 38(SUPPL. 5):S99-S100.	Abstrakt konferencyjny
6	Karagiannis, T., Boura, P., Tsapas, A. (2014). Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: A perspective review. <i>Therapeutic Advances in Drug Safety</i> 5(3):138-146.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
7	Kuchmerovska, T., Guzyk, M., Yanitska, L., et al. (2012). The effect of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors on diabetes-induced heart dysfunctions. <i>Diabetes and Metabolism</i> 38(SUPPL. 5):S102-S103.	Abstrakt konferencyjny
8	McGill, J.B., Barnett, A.H., Lewin, A.J., et al. (2014). Linagliptin added to sulphonylurea in uncontrolled type 2 diabetes patients with moderate-to-severe renal impairment. <i>Diabetes and Vascular Disease Research</i> 11(1):34-40.	Opracowanie wtórne zidentyfikowane w ramach wcześniejszego przeszkowania baz danych i wykluczone z niniejszego raportu (por. Tab. 209)
9	Monami, M., Dicembrini, I., Mannucci, E. (2014). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 16(1):48-56.	Opracowanie wtórne zidentyfikowane w ramach wcześniejszego przeszkowania baz danych i włączone do niniejszego raportu (por. Tab. 203)
10	Rosenstock, J., Marx, N., Neubacher, D., et al. (2013). Impact of linagliptin on cardiovascular (CV) risk in type 2 diabetes (T2D): Insights from a predefined CV meta-analysis. <i>Circulation</i> 128:22(SUPPL. 1).	Abstrakt konferencyjny
11	Tella, S.H., Akturk, H.K., Rendell, M. (2014). Linagliptin for the treatment of type 2 diabetes. <i>Diabetes Management</i> 4(1):85-101.	Przeszkowanie przeprowadzono wyłącznie w jednej bazie danych
12	Von Eynatten, M., Cooper, M., Perkovic, V., et al. (2013). Renal safety and outcomes with linagliptin: Meta-analysis of individual data for 5466 patients with type 2 diabetes. <i>Diabetologia</i> 56(SUPPL. 1):S364.	Abstrakt konferencyjny
13	Wu, D., Li, L., Liu, C. (2014). Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 16(1):30-37.	Opracowanie wtórne zidentyfikowane w ramach wcześniejszego przeszkowania baz danych i włączone do niniejszego raportu (por. Tab. 203)
Opracowania wtórne zidentyfikowane w ramach przeglądu dla badań pierwotnych		
14	Groop, P.H., Del Prato, S., Taskinen, M.R., et al. (2014). Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 16(6):560-8.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
15	Lehrke, M., Marx, N., Patel, S., et al. (2013). Safety and tolerability of linagliptin in 7400 patients with type 2 diabetes: A pooled comprehensive analysis of prospective safety reporting in placebo-controlled studies. <i>Diabetologia</i> 56(SUPPL. 1):S395.	Abstrakt konferencyjny
16	Lehrke, M., Marx, N., Patel, S., et al. (2014). Safety and Tolerability of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes: A Comprehensive Pooled Analysis of 22 Placebo-Controlled Studies. <i>Clinical Therapeutics</i> doi: 10.1016/j.clinthera.2014.06.008.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
17	Patel, S., Schernthaner, G., Barnett, A.H., et al. (2014). Renal safety of linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): Analysis of pooled patient data from 7 phase 3 clinical trials. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> 62(SUPPL. 1):S182.	Abstrakt konferencyjny
18	Patel, S., Schernthaner, G., Barnett, A.H., et al. (2013). Renal safety of linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: Analysis of pooled patient data from 7 phase 3 clinical trials. <i>Diabetologia</i> 56(SUPPL. 1):S370.	Abstrakt konferencyjny
19	Schernthaner, G., Barnett, A.H., Patel, S., (2014). Safety and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged ≥ 65 years. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> doi: 10.1111/dom.12321.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
20	Von Eynatten, M., Cooper, M., Perkovic, V., et al. (2013). Renal safety and outcomes with linagliptin: Meta-analysis of individual data for 5466 patients with type 2 diabetes. <i>Diabetologia</i> 56(SUPPL. 1):S364.	Abstrakt konferencyjny

17.5.2 Badania pierwotne

Tab. 226. Badania kliniczne wykluczone z raportu (linagliptyna) – aktualizacja.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Forst, T., Anastassiadis, E., Diessel, S., et al. (2014). Effect of linagliptin compared to glimepiride on postprandial glucose metabolism, islet cell function, and vascular function parameters in patients with type 2 diabetes mellitus on ongoing metformin treatment. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> doi: 10.1002/dmrr.2525.	Badanie zidentyfikowane w ramach wcześniejszego przeglądu i włączone do niniejszego raportu (por. Tab. 204)
2	Thrasher, J., Daniels, K., Patel, S., et al. (2014). Efficacy and safety of linagliptin in black/African American patients with type 2 diabetes: A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Endocrine Practice</i> 20(5):412-420.	Badanie zidentyfikowane w ramach wcześniejszego przeglądu i włączone do niniejszego raportu (por. Tab. 204)
3	Yamada, T. (2014). Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes. <i>The Lancet</i> 383(9914): (306).	Nie jest to badanie randomizowane
4	Shah, R. (2014). Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes. <i>The Lancet</i> 383(9914):306-307.	Nie jest to badanie randomizowane
5	Yki-Jarvinen, H., Rosenstock, J., Duran-Garcia, S., et al. (2013). Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: A (greater-than or equal to)52-week randomized, double-blind study. <i>Diabetes Care</i> 36(12):3875-3881.	Badanie zidentyfikowane w ramach wcześniejszego przeglądu i włączone do niniejszego raportu (por. Tab. 204)
6	Tadayasu, Y., Sarashina, A., Tsuda, Y., et al. (2013). Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the DPP-4 inhibitor linagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> 16(5):708-721.	Badanie zidentyfikowane w ramach wcześniejszego przeglądu i wykluczona z niniejszego raportu (por. Tab. 209)

18 Aneks 8. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	Epidemiologia	1.2 Epidemiologia
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.4 Technologie opcjonalne – wybór i uzasadnienie komparatorów	Szczegółowy opis technologii opcjonalnych został przedstawiony w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [12].
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	2, 3, 4, 5	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodę przeglądu opisano w rozdziale 1.5, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	a) charakterystyki badanej populacji,	1.1 Cel opracowania 2.3.3 Kryteria włączenia do opracowania 3.2.3 Kryteria włączenia do opracowania 4.2.3 Kryteria włączenia do opracowania 5.2.3 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziałach dotyczących metodyki
	b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	1.1 Cel opracowania 1.4, 3.1, 4.1, 5.1	
	c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	1.1 Cel opracowania	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	d) metodyki badań?	1.1 Cel opracowania 2.3.3 Kryteria włączenia do opracowania 3.2.3 Kryteria włączenia do opracowania 4.2.3 Kryteria włączenia do opracowania 5.2.3 Kryteria włączenia do opracowania	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	2.1 2.2	W rozdziale 2.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	a) zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	0, 2, 3, 4, 5	Tak
	b) zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	0, 2, 3, 4, 5	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	a) porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	1.1 Cel opracowania 7 Analiza wyników badań pierwotnych	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory (w tym skojarzenia leków) i placebo na potrzeby porównania pośredniego
	b) wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	c) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	d) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	2.4, 3.3, 4.3, 5.3 Aneks 3	W rozdziałach 2.4, 3.3, 4.3, 5.3 przedstawiono diagramy QUORUM przedstawiające liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczególnie przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
	e) charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	i. opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	2.4, 3.3, 4.3, 5.3	Podsumowanie metodyki. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority
	ii. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	2.4, 3.3, 4.3, 5.3	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	iii. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	2.4, 3.3, 4.3, 5.3	Ocena wiarygodności badań klinicznych
	iv. charakterystyki grupy osób badanych,	2.4.2, 3.3.2, 4.3.2, 5.3.2	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
	v. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	2.4, 3.3, 4.3, 5.3	Porównywane interwencje
	vi. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Opis punktów końcowych	Punkty końcowe
	vii. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	2.4.4, 3.3.3, 4.3.4, 5.3.4	Ocena wiarygodności badań klinicznych
	viii. wskazanie źródeł finansowania badania,	2.4.4, 3.3.3, 4.3.4, 5.3.4	Ocena wiarygodności badań klinicznych

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	f) zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	7	Analiza wyników badań pierwotnych
	g) informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	15	Komunikaty na temat bezpieczeństwa
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
	Ogólne adnotacje		
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
9	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie skuteczności klinicznej.....	14
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu dla linagliptyny.	25
Tab. 3. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu dla linagliptyny.....	28
Tab. 4. Charakterystyka włączonych badań dla linagliptyny.	30
Tab. 5. Wyniki metaanalizy dla porównania linagliptyna vs placebo.....	30
Tab. 6. Zmiana HbA1c, Singh-Franco 2012.....	33
Tab. 7. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, Singh-Franco 2012.....	33
Tab. 8. Zmiana poziomu glukozy na czczo, Singh-Franco 2012.....	34
Tab. 9. Zmiana masy ciała, Singh-Franco 2012.....	34
Tab. 10. Odsetek pacjentów z hipoglikemią, Singh-Franco 2012.....	35
Tab. 11. Wyniki przeglądu Wu 2013.....	36
Tab. 12. Badania odnalezione dla linagliptyny w rejestrach badań klinicznych.	39
Tab. 13. Leczenie towarzyszące w badaniach McGill 2013, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013 i Barnett 2013.....	45
Tab. 14. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny (cz. I).....	47
Tab. 15. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny (cz. II).....	52
Tab. 16. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny.	53
Tab. 17. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny.....	57
Tab. 18. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny.....	58
Tab. 19. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	61
Tab. 20. Charakterystyka pochodnych sulfonilomocznika [8, 7].....	66
Tab. 21. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla gliklazydu, terapia dwulekowa (cz. I).	71
Tab. 22. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla gliklazydu, terapia dwulekowa.....	71
Tab. 23. Wskazanie i dawkowanie inhibitorów DPP-4 zgodnie z ChPL.....	73
Tab. 24. Wskazanie i dawkowanie inhibitorów DPP-4 skojarzonych z metforminą zgodnie z ChPL.....	76
Tab. 25. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej (cz. I).....	84
Tab. 26. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej (cz. II).	88
Tab. 27. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii trójlekowej (cz. I).....	91

Tab. 28. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii trójlekowej (cz. II).....	93
Tab. 29. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej.....	94
Tab. 30. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej.....	97
Tab. 31. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii trójlekowej.....	99
Tab. 32. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii trójlekowej.....	99
Tab. 33. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej.....	100
Tab. 34. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii trójlekowej.....	102
Tab. 35. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	104
Tab. 36. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 w terapii trójlekowej; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	108
Tab. 37. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla insuliny bazalnej (cz. I).....	115
Tab. 38. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny (cz. II).....	117
Tab. 39. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny.....	117
Tab. 40. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla insuliny.....	118
Tab. 41. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny.....	119
Tab. 42. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	120
Tab. 43. Zmiana HbA1c, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	123
Tab. 44. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	124
Tab. 45. Zmiana FPG, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	124
Tab. 46. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	125
Tab. 47. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	126
Tab. 48. Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	127

Tab. 49. HOMA IR, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	128
Tab. 50. HOMA β , linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	129
Tab. 51. Zmiana HbA1c, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	130
Tab. 52. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	130
Tab. 53. FPG, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	131
Tab. 54. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	131
Tab. 55. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c \leq 6,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	131
Tab. 56. Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c \geq 0,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	132
Tab. 57. HOMA IR, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	132
Tab. 58. HOMA β , linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	132
Tab. 59. Zmiana HbA1c, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	133
Tab. 60. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	133
Tab. 61. Zmiana FPG, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	134
Tab. 62. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	135
Tab. 63. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c \leq 6,5%, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	136
Tab. 64. HOMA IR, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	136
Tab. 65. HOMA β , saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	136
Tab. 66. Zmiana HbA1c, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	137
Tab. 67. Zmiana HbA1c, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – badanie Derosa 2012a.....	138
Tab. 68. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	139
Tab. 69. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – badanie Derosa 2012a.....	139
Tab. 70. Zmiana FPG, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	140
Tab. 71. Zmiana FPG, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – badanie Derosa 2012a.....	141

Tab. 72. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	141
Tab. 73. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	142
Tab. 74. HOMA IR, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	143
Tab. 75. HOMA IR, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – badanie Derosa 2012a.....	144
Tab. 76. HOMA β, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	144
Tab. 77. HOMA β, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą – badanie Derosa 2012a.....	145
Tab. 78. Zmiana HbA1c, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	145
Tab. 79. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	146
Tab. 80. Zmiana FPG, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	147
Tab. 81. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	147
Tab. 82. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	148
Tab. 83. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≥0,5%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	149
Tab. 84. HOMA IR, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	150
Tab. 85. HOMA β, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	150
Tab. 86. Zmiana HbA1c, gliklazyd w skojarzeniu z metforminą vs metformina.....	150
Tab. 87. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, gliklazyd w skojarzeniu z metforminą vs metformina.....	150
Tab. 88. Zmiana FPG, gliklazyd w skojarzeniu z metforminą vs metformina.....	151
Tab. 89. Zmiana HbA1c, insulina w skojarzeniu z metforminą vs metformina.....	151
Tab. 90. Zmiana FPG, insulina w skojarzeniu z metforminą vs metformina.....	151
Tab. 91. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, insulina w skojarzeniu z metforminą vs metformina.....	152
Tab. 92. Porównanie pośrednie linagliptyna vs saksagliptyna, cz. I.....	153
Tab. 93. Porównanie pośrednie linagliptyna vs saksagliptyna, cz. II.....	153
Tab. 94. Porównanie pośrednie linagliptyna vs sitagliptyna, cz. I.....	154
Tab. 95. Porównanie pośrednie linagliptyna vs sitagliptyna, cz. II.....	154
Tab. 96. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. I.....	155
Tab. 97. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. II.....	155
Tab. 98. Porównanie pośrednie linagliptyna vs gliklazyd.....	156
Tab. 99. Zmiana HbA1c, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	157

Tab. 100. Zmiana FPG, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	157
Tab. 101. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	158
Tab. 102. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	158
Tab. 103. Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	159
Tab. 104. HOMA IR, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	159
Tab. 105. HOMA β, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	159
Tab. 106. Zmiana HbA1c, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	160
Tab. 107. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	160
Tab. 108. Zmiana FPG, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	160
Tab. 109. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	161
Tab. 110. Zmiana HbA1c, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	161
Tab. 111. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	162
Tab. 112. Zmiana FPG, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	163
Tab. 113. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	163
Tab. 114. Zmiana HbA1c, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	163
Tab. 115. Zmiana FPG, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	164
Tab. 116. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	164
Tab. 117. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c<6,5,%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.....	165
Tab. 118. Zmiana HbA1c, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.....	165

Tab. 119. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.....	166
Tab. 120. Zmiana FPG, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.....	166
Tab. 121. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.....	166
Tab. 122. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.....	167
Tab. 123. Porównanie pośrednie linagliptyna vs saksagliptyna, cz. I.....	168
Tab. 124. Porównanie pośrednie linagliptyna vs saksagliptyna, cz. II.....	169
Tab. 125. Porównanie pośrednie linagliptyna vs sitagliptyna, cz. I.....	169
Tab. 126. Porównanie pośrednie linagliptyna vs sitagliptyna, cz. II.....	169
Tab. 127. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. I.....	170
Tab. 128. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. II.....	170
Tab. 129. Porównanie pośrednie linagliptyna vs insulina, cz. I.....	171
Tab. 130. Porównanie pośrednie linagliptyna vs insulina, cz. II.....	171
Tab. 131. Odsetek zgonów, linagliptyna vs placebo.....	173
Tab. 132. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna vs placebo.....	175
Tab. 133. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo – dane z diagramów.....	178
Tab. 134. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo – dane z informacji o zdarzeniach niepożądanych.....	181
Tab. 135. Ciężkie zdarzenia niepożądane, linagliptyna vs placebo.....	184
Tab. 136. Przerwanie terapii z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo.....	187
Tab. 137. Ostre zdarzenia niepożądane, linagliptyna vs placebo.....	187
Tab. 138. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, linagliptyna vs placebo.....	189
Tab. 139. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, linagliptyna vs placebo.....	190
Tab. 140. Zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo - jelitowym, linagliptyna vs placebo.....	193
Tab. 141. Infekcje, linagliptyna vs placebo.....	194
Tab. 142. Hipoglikemia, linagliptyna vs placebo.....	197
Tab. 143. Ciężka hipoglikemia, linagliptyna vs placebo.....	200
Tab. 144. Hiperglikemia, linagliptyna vs placebo.....	203
Tab. 145. Zmiana masy ciała, linagliptyna vs placebo.....	206
Tab. 146. Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, linagliptyna vs placebo.....	208
Tab. 147. Zdarzenia niepożądane związane z układem naczyniowym, linagliptyna vs placebo.....	209
Tab. 148. Zdarzenia niepożądane związane z układem kostnoszkieletowym i tkanką łączną, linagliptyna vs placebo.....	211
Tab. 149. Zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym, linagliptyna vs placebo.....	213

Tab. 150. Zdarzenia niepożądane związane z nerkami i układem moczowym, linagliptyna vs placebo.....	214
Tab. 151. Infekcje dróg moczowych, linagliptyna vs placebo.....	215
Tab. 152. Zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym i klatką piersiową, linagliptyna vs placebo.	216
Tab. 153. Zdarzenia niepożądane związane ze skórą, linagliptyna vs placebo.....	217
Tab. 154. Odsetek zgonów, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	217
Tab. 155. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	218
Tab. 156. Liczba zdarzeń niepożądanych, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	219
Tab. 157. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	220
Tab. 158. Ciężkie zdarzenia niepożądane, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	221
Tab. 159. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	221
Tab. 160. Hiperglikemia, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	221
Tab. 161. Hipoglikemia, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	222
Tab. 162. Hipoglikemia, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą – metaanaliza.....	222
Tab. 163. Ciężka hipoglikemia, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	223
Tab. 164. Zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	223
Tab. 165. Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, linagliptyna vs glimepiryd.....	224
Tab. 166. Infekcje dróg moczowych, linagliptyna vs glimepiryd.....	224
Tab. 167. Nowotwory, linagliptyna vs glimepiryd.....	224
Tab. 168. Zmiana masy ciała, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą.....	225
Tab. 169. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna vs sitagliptyna.....	225
Tab. 170. Hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	226
Tab. 171. Ciężka hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	227
Tab. 172. Zmiana masy ciała, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	228
Tab. 173. Hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	228
Tab. 174. Ciężka hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	229
Tab. 175. Zmiana masy ciała, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą.....	229

Tab. 176. Ciężka hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą vs metformina.....	229
Tab. 177. Zmiana masy ciała, insulina w skojarzeniu z metforminą vs metformina.....	229
Tab. 178. Hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.....	230
Tab. 179. Ciężka hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.....	231
Tab. 180. Zmiana masy ciała, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.....	232
Tab. 181. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. I.....	232
Tab. 182. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. II.....	232
Tab. 183. Porównanie pośrednie linagliptyna vs wildagliptyna, cz. II.....	233
Tab. 184. Porównanie pośrednie linagliptyna vs insulina, cz. I.....	233
Tab. 185. Porównanie pośrednie linagliptyna vs insulina, cz. II.....	233
Tab. 186. Porównanie pośrednie linagliptyna vs insulina, cz. I.....	234
Tab. 187. Porównanie pośrednie linagliptyna vs insulina, cz. II.....	234
Tab. 188. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	247
Tab. 189. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	248
Tab. 190. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	248
Tab. 191. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	249
Tab. 192. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	250
Tab. 193. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	250
Tab. 194. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	251
Tab. 195. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	252
Tab. 196. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	252
Tab. 197. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	253
Tab. 198. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	254
Tab. 199. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	255
Tab. 200. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	256
Tab. 201. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	257
Tab. 202. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 28.01.2014.....	258
Tab. 203. Opracowania wtórne włączone do raportu (linagliptyna).....	259

Tab. 204. Badania kliniczne włączone do raportu (linagliptyna).....	260
Tab. 205. Badania kliniczne włączone do raportu (gliklazyd).....	262
Tab. 206. Badania kliniczne włączone do raportu (DPP-4).....	263
Tab. 207. Badania kliniczne włączone do raportu.....	265
Tab. 208. Opracowania wtórne wykluczone z raportu (linagliptyna).....	266
Tab. 209. Badania kliniczne wykluczone z raportu (linagliptyna).....	269
Tab. 210. Badania kliniczne wykluczone z raportu (gliklazyd).....	271
Tab. 211. Badania kliniczne wykluczone z raportu (DPP-4).....	272
Tab. 212. Badania kliniczne wykluczone z raportu (insulina bazalna).....	280
Tab. 213. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny (badania włączone w wyniku przeglądu ClinicalTrials.gov).....	282
Tab. 214. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu dla linagliptyny – aktualizacja.....	289
Tab. 215. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu dla linagliptyny – aktualizacja.....	292
Tab. 216. Wyniki przeglądu Monami 2013b.....	295
Tab. 217. Wyniki przeglądu Wu 2014.....	295
Tab. 218. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 04.08.2014.....	299
Tab. 219. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 04.08.2014.....	300
Tab. 220. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 04.08.2014.....	300
Tab. 221. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 04.08.2014.....	301
Tab. 222. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 04.08.2014.....	302
Tab. 223. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 04.08.2014.....	302
Tab. 224. Opracowania wtórne włączone do raportu (linagliptyna) – aktualizacja.....	303
Tab. 225. Opracowania wtórne wykluczone z raportu (linagliptyna) – aktualizacja.....	303
Tab. 226. Badania kliniczne wykluczone z raportu (linagliptyna) – aktualizacja.....	305

Spis rycin

Ryc. 1. Miejsce linagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 ze względu na wnioskowaną refundację.....	17
Ryc. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania (linagliptyna – przegląd opracowań wtórnych).....	23
Ryc. 3. Selekcja badań włączonych do opracowania (linagliptyna – przegląd badań klinicznych).....	43
Ryc. 4. Selekcja badań włączonych do opracowania (gliklazyd, terapia dwulekowa – przegląd badań klinicznych).	70
Ryc. 5. Selekcja badań włączonych do opracowania (inhibitory DPP-4 – przegląd badań klinicznych).....	82
Ryc. 6. Selekcja badań włączonych do opracowania (insulina bazalna – przegląd badań pierwotnych).	113
Ryc. 7. Zmiana HbA1c, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.	124
Ryc. 8. Zmiana FPG, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.	125
Ryc. 9. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	125
Ryc. 10. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	126
Ryc. 11. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	126
Ryc. 12. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	127
Ryc. 13. Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	127
Ryc. 14. Odsetek pacjentów ze zmianą HbA1c ≥0,5%, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	128
Ryc. 15. HOMA IR, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.	129
Ryc. 16. HOMA β, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.	129
Ryc. 17. Zmiana HbA1c, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.....	133
Ryc. 18. Zmiana FPG, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.	134

Ryc. 19. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	135
Ryc. 20. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	135
Ryc. 21. HOMA β , saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.....	137
Ryc. 22. Zmiana HbA1c, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników:.....	138
Ryc. 23. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.....	139
Ryc. 24. Zmiana FPG, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.....	140
Ryc. 25. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	141
Ryc. 26. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	142
Ryc. 27. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c $\leq 6,5\%$, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	142
Ryc. 28. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c $\leq 6,5\%$, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	143
Ryc. 29. HOMA IR, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.....	143
Ryc. 30. HOMA β , sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.....	145
Ryc. 31. Zmiana HbA1c, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.....	146
Ryc. 32. Zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.....	146
Ryc. 33. Zmiana FPG, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.....	147
Ryc. 34. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	148
Ryc. 35. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	148
Ryc. 36. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c $\leq 6,5\%$, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	149

Ryc. 37. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c $\leq 6,5\%$, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	149
Ryc. 38. Zmiana HbA1c, sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.....	162
Ryc. 39. Zmiana HbA1c, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.....	165
Ryc. 40. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c $< 7\%$, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	167
Ryc. 41. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c $< 7\%$, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	167
Ryc. 42. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c $\leq 6,5\%$, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	168
Ryc. 43. Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c $\leq 6,5\%$, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	168
Ryc. 44. Zgony, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	174
Ryc. 45. Zgony, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	174
Ryc. 46. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	176
Ryc. 47. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	177
Ryc. 48. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	179
Ryc. 49. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	180
Ryc. 50. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	182
Ryc. 51. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	183
Ryc. 52. Ciężkie zdarzenia niepożądane, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	185
Ryc. 53. Ciężkie zdarzenia niepożądane, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	186
Ryc. 54. Ostre zdarzenia niepożądane, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	188
Ryc. 55. Ostre zdarzenia niepożądane, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	188
Ryc. 56. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	191
Ryc. 57. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	192

Ryc. 58. Zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo - jelitowym, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	193
Ryc. 59. Zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo - jelitowym, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	194
Ryc. 60. Infekcje, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	195
Ryc. 61. Infekcje, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	195
Ryc. 62. Hipoglikemia, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	198
Ryc. 63. Hipoglikemia, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	199
Ryc. 64. Ciężka hipoglikemia, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	201
Ryc. 65. Ciężka hipoglikemia, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	202
Ryc. 66. Hiperglikemia, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans. ...	204
Ryc. 67. Hiperglikemia, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	205
Ryc. 68. Zmiana masy ciała, linagliptyna vs placebo - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.	207
Ryc. 69. Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	208
Ryc. 70. Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	209
Ryc. 71. Zdarzenia niepożądane związane z układem naczyniowym, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	210
Ryc. 72. Zdarzenia niepożądane związane z układem naczyniowym, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	210
Ryc. 73. Zdarzenia niepożądane związane z układem kostnoszkieletowym i tkanką łączną, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	212
Ryc. 74. Zdarzenia niepożądane związane z układem kostnoszkieletowym i tkanką łączną, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	212
Ryc. 75. Zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	213
Ryc. 76. Zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	214
Ryc. 77. Infekcje dróg moczowych, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	215
Ryc. 78. Infekcje dróg moczowych, linagliptyna vs placebo metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	216
Ryc. 79. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	218
Ryc. 80. Zdarzenia niepożądane ogółem, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	218
Ryc. 81. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	220

Ryc. 82. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, linagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.....	220
Ryc. 83. Hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą. Metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	226
Ryc. 84. Hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą. Metaanaliza. Miara wyników: różnica ryzyka.....	226
Ryc. 85. Ciężka hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą. Metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	227
Ryc. 86. Ciężka hipoglikemia, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą. Metaanaliza. Miara wyników: różnica ryzyka.....	227
Ryc. 87. Zmiana masy ciała, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs placebo w skojarzeniu z metforminą - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.....	228
Ryc. 88. Hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika. Metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	230
Ryc. 89. Hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika. Metaanaliza. Miara wyników: różnica ryzyka.....	230
Ryc. 90. Ciężka Hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika. Metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.....	231
Ryc. 91. Ciężka hipoglikemia, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika. Metaanaliza. Miara wyników: różnica ryzyka.....	231
Ryc. 92. Zmiana masy ciała, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika - metaanaliza, miara wyników: średnia ważona różnic.....	232
Ryc. 93. Selekcja badań włączonych do opracowania (linagliptyna – przegląd opracowań wtórnych, aktualizacja).....	287
Ryc. 94. Selekcja badań włączonych do opracowania (linagliptyna – przegląd badań klinicznych, aktualizacja).....	298

Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013, marzec 2013.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf [dostęp 24.03.2014 r.];
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009; [dostęp 11.02.2014]
3. European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu/>;
4. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków,
<http://www.adrreports.eu/dashboards/20140102/substance/LINAGLIPTIN.pdf>; [dostęp 12.02.2014];
5. FDA, MedWatch – Jentaduetto;
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm360497.htm>; [dostęp 12.02.2014];
6. FDA, MedWatch – Tradjenta;
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm319215.htm>; [dostęp 12.02.2014];
7. http://leki.urpl.gov.pl/files/Diazidan_tabl_80mg.pdf [dostęp 31.03.2014]
8. http://leki.urpl.gov.pl/files/10_Glimepiride_Accord.pdf [dostęp 31.03.2014]
9. <http://www.idf.org/atlasmap/atlasmap> [dostęp: 22.04.2013]
10. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2012
11. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2013.
12. [REDACTED]
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.
14. Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Kwak SH, Park KS, Cho YM. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 Apr;56(4):696-708.

15. Linagliptyna. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf [dostęp 11.02.2014]
16. Narodowy Fundusz Zdrowia, Kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lipca 2013 r,
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5710>; [dostęp 24.03.2014 r.];
17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. [dostęp 01.03.2014]
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33240>
18. P. Wesołowski, Z. Wańkowicz. Insulinooporność – metody rozpoznawania i następstwa kliniczne. . DIAL. POL. 2011, 15, 243-246.
http://wple.net/nefrologia/nef_numery-2011/a-nefro-4-2011/243-246.pdf (dostęp 26.02.2014)
19. Śląski Urząd Wojewódzki w Katowicach Wydział Nadzoru nad Systemem Opieki Zdrowotnej Oddział Analiz i Statystyki Medycznej. Cukrzyca Epidemia XXI wieku. P. red. A. Cembrzyńska-Paca. Katowice 2012 r. [dostęp 08.10.2013]
<http://www.katowice.uw.gov.pl/download/22924.pdf>