

Analiza efektywności klinicznej  
dla produktu leczniczego Vipidia<sup>®</sup>  
(alogliptyna) stosowanego w  
skojarzeniu z metforminą lub  
pochodną sulfonilomocznika u  
dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

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

Kraków, listopad 2016



## SPIS TREŚCI

<b>Spis Treści .....</b>	<b>2</b>
<b>Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....</b>	<b>4</b>
<b>Indeks skrótów.....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Metodyka .....</b>	<b>11</b>
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	11
1.2. Pytanie kliniczne.....	12
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	13
1.4. Metody identyfikacji badań.....	16
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	16
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	17
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	18
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	19
1.6. Ocena jakości danych .....	19
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	19
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	20
1.7. Meta-analiza sieciowa (MTC) .....	21
<b>2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....</b>	<b>22</b>
<b>3. Wyniki wyszukiwania przeglądu systematycznego badań pierwotnych .....</b>	<b>26</b>
<b>4. Porównanie pośrednie metodą sieciową (MTC).....</b>	<b>27</b>
4.1. Wyszukiwanie i uwzględnione badania włączone do porównania pośredniego .....	27
4.1.1. Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego metodą MTC.....	28
4.1.2. Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego metodą MTC .....	34
4.1.3. Opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą MTC .....	41
4.1.4. Opis punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą MTC .....	47
4.2. Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC.....	49
4.2.1. Skuteczność kliniczna.....	50
4.2.1.1. Skuteczność kliniczna – analiza dla 24-52 tyg. leczenia .....	50
4.2.1.2. Skuteczność kliniczna – analiza dla 76-104 tyg. leczenia .....	52
4.2.2. Bezpieczeństwo.....	54
4.2.2.1. Bezpieczeństwo – analiza dla 24-52 tyg. leczenia.....	54
4.2.2.2. Bezpieczeństwo – analiza dla 76-104 tyg. leczenia.....	56
4.2.2.3. Zestawienie dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa z badań dla ocenianej interwencji oraz komparatorów .....	56
<b>5. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa .....</b>	<b>60</b>
5.1. Cel dodatkowej oceny bezpieczeństwa.....	60
5.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	60
5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Vipidia® .....	61
5.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA i URPL .....	64
5.5. Analiza dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych .....	65
5.6. Dane o bezpieczeństwie z badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu .....	68

5.6.1.	Ogólny profil bezpieczeństwa .....	68
5.6.2.	Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe .....	73
5.6.2.1.	Wyniki badania White 2013.....	73
5.6.3.	Populacja pacjentów w starszym wieku z cukrzycą typu 2 oraz z towarzyszącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego .....	75
<b>6.</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>76</b>
6.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej .....	76
6.2.	Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	78
<b>7.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>82</b>
8.1.	Wyszukiwanie.....	82
8.2.	Wybór komparatora.....	83
8.3.	Wiarygodność zewnętrzna .....	84
8.4.	Wiarygodność wewnętrzna .....	86
<b>9.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>87</b>
9.1.	Strategia wyszukiwania .....	87
9.2.	Diagramy wyszukiwania publikacji .....	95
9.3.	Modele zastosowane w MTC .....	101
9.4.	Charakterystyka badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim (MTC) .....	106
9.5.	Szczegółowe dane do analizy MTC.....	170
9.5.1.	Dane z badań dla porównania ALO+1OAD vs PL+1OAD, ALO+1OAD vs 2OAD.....	171
9.5.1.1.	Dodatkowe dane dla interwencji ALO+OAD.....	175
9.5.2.	Dane z badań dla porównania LINA+1OAD vs PL+1OAD, LINA+1OAD vs 2OAD.....	176
9.5.3.	Dane z badań dla porównania SAKS+1OAD vs PL+1OAD, SAKS+1OAD vs 2OAD.....	178
9.5.4.	Dane z badań dla porównania SITA+1OAD vs PL+1OAD, SITA+1OAD vs 2OAD.....	182
9.5.5.	Dane z badań dla porównania WILD+1OA vs PL+1OAD, WILD+1OAD vs 2OAD, WILD+1OAD vs NPH+1OAD 188	
9.6.	Szczegółowe wyniki porównania pośredniego MTC .....	192
9.6.1.	Skuteczność kliniczna.....	193
9.6.2.	Bezpieczeństwo.....	195
9.7.	Ocena w skali Jadad.....	197
9.8.	Formularze ekstrakcji danych.....	198
<b>10.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>202</b>
10.1.	Metodyka .....	202
10.2.	Piśmiennictwo do analizy głównej .....	202
10.3.	Piśmiennictwo do dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	206
10.4.	Piśmiennictwo do przeglądów systematycznych .....	207
10.5.	Piśmiennictwo do ograniczeń i dyskusji .....	207
10.6.	Badania wyłączone z analizy głównej.....	208
<b>11.</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>273</b>
<b>12.</b>	<b>Spis wykresów .....</b>	<b>277</b>

## LISTA OSÓB ZANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

### Autorzy – Instytut Arcana

<b>Zleceniodawca</b>	<b>Takeda Polska Sp. z o. o.</b>	ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa Tel.: +48 22 608 13 69
<b>Zleceniobiorca</b>	<b>Instytut Arcana</b>	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./ Fax: +48 12 26 36 038 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Funkcja</b>	<b>Wkład pracy</b>
[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja badań do analizy</li> <li>• Metodyka</li> <li>• Ekstrakcja danych</li> <li>• Analiza wyników</li> <li>• Streszczenia i wnioski</li> <li>• Dyskusja i ograniczenia</li> <li>• Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li> </ul>
[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekstrakcja danych</li> </ul>
[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>• Przeszukiwanie baz danych</li> <li>• Selekcja badań do analizy</li> <li>• Analiza wyników</li> </ul>
[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja badań do analizy</li> <li>• Ekstrakcja danych</li> <li>• Analiza wyników</li> <li>• Poszerzona ocena bezpieczeństwa</li> <li>• Opis przeglądów systematycznych</li> <li>• Streszczenie i wnioski</li> </ul>
[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowanie strategii wyszukiwania</li> </ul>
[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metodyka analizy pośredniej</li> <li>• Obliczenie i opracowanie wyników metodą MTC</li> </ul>
[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metodyka analizy pośredniej</li> <li>• Obliczenie i opracowanie wyników metodą MTC</li> </ul>
[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> <li>• Koordynator prac</li> </ul>
[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>
<b>Konflikt interesów</b>	Raport został wykonany i sfinansowany przez firmę <i>Takeda Polska Sp. z o. o.</i> <b>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</b>	



## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ADA</b>	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i> )
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>ALO</b>	Alogliptyna
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BL</b>	Wartość wyjściowa (ang. <i>baseline</i> )
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>DARE</b>	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
<b>DPP-4</b>	Inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i> )
<b>DSC-R</b>	Kwestionariusza do oceny objawów cukrzycy (ang. <i>Diabetes Symptoms Checklist Revised</i> )
<b>DTSQ</b>	Skala do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy (ang. <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>FPG</b>	Stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i> )
<b>GLP-1</b>	peptyd glukagonopodobny typu 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1 agonist</i> )
<b>GRADE</b>	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation</i>
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	Hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i> )
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HDL</b>	Lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoproteins</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IS</b>	Istotne statystycznie
<b>ITEQ</b>	<i>Insulin Treatment Experience Questionnaire</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>IVRS</b>	Komputerowy lub telefoniczny interaktywny system głosowy (ang. <i>interactive voice response systems</i> )
<b>kg</b>	Kilogram
<b>l</b>	Litr
<b>LDL</b>	Lipoproteiny o małej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i> )
<b>LINA</b>	Linagliptyna
<b>LOCF</b>	Metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i> )
<b>LSM</b>	Metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square means</i> )
<b>MD</b>	Różnica średnich zmian (ang. <i>mean change difference, difference in mean change</i> )
<b>MedDRA</b>	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>MET</b>	Metformina (ang. <i>metformin</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (ang. <i>Medicines and Healthcare products</i> )
<b>mg</b>	miligram
<b>mmol</b>	milimol
<b>N</b>	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania

<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NHS EED</b>	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii
<b>NNT</b>	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego,
<b>NPH</b>	Insulina o pośrednim czasie działania, ludzka insulina protaminowa, insulina izofanowa (ang. <i>neutral</i>
<b>NS</b>	Nieistotne statystycznie
<b>OAD</b>	Doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral antidiabetic drugs</i> )
<b>OBS</b>	Obserwacja
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>p</b>	<i>p-value</i>
<b>PAID</b>	<i>Problem Areas in Diabetes</i>
<b>PICOS</b>	Populacja (ang. <i>population</i> ), interwencja (ang. <i>intervention</i> ), komparator (ang. <i>comparator</i> ), wyniki
<b>PIO</b>	Pioglitazon (ang. <i>pioglitazone</i> )
<b>PPA</b>	Analiza zgodna z protokołem leczenia (ang. <i>per protocol analysis</i> )
<b>PPG</b>	Glikemia poposiłkowa (ang. <i>postprandial glucose</i> )
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>pts</b>	Pacjenci (ang. <i>patients</i> )
<b>QUOROM</b>	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>r.ż.</b>	Rok życia
<b>SAKS</b>	Saksagliptyna
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>SF-12</b>	Kwestionariusz skrócony SF-12 (ang. <i>The Short Form 12</i> )
<b>SITA</b>	Sitagliptyna
<b>SOC</b>	Klasyfikacja Układów i Narządów (ang. <i>System Organ Class</i> )
<b>SMPG</b>	Stężenie glukozy w osoczu w ocenie chorego (ang. <i>self-monitored plasma glucose</i> )
<b>SU</b>	Pochodne sulfonylomocznika (ang. <i>sulphonylurea</i> )
<b>T1DM</b>	Cukrzyca typu 1 (ang. <i>type 1 diabetes mellitus</i> )
<b>T2DM</b>	Cukrzyca typu 2 (ang. <i>type 2 diabetes mellitus</i> )
<b>TZD</b>	Tiazolidynodiony (ang. <i>thiazolidinediones</i> )
<b>URPLWMIpB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>µg (mcg)</b>	mikrogram (równy 0,000001 g)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WILD</b>	Wildagliptyna
<b>WK</b>	Wartość końcowa
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Vipidia (substancja czynna: alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym: metforminą lub pochodną sulfonylomocznika (ALO+MET albo ALO+SU) w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazania do monoterapii metforminą lub pochodną sulfonylomocznika ze wskazaniem do insulinoterapii, celem jej odsunięcia w czasie. Analiza obejmuje porównanie z:

- refundowanymi technologiami opcjonalnymi: insulina NPH w schemacie z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika;
- nierefundowanymi technologiami opcjonalnymi: inhibitory DPP-4 (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) w schemacie z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z cukrzycą typu 2, u których stosowanie OAD (metforminy lub pochodnej sulfonylomocznika) w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia dostatecznej kontroli glikemii i u których stosowanie tych produktów w skojarzeniu jest przeciwwskazane. Są to pacjenci wymagający zmiany leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, ze wskazaniem do insulinoterapii.

Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji. Wnioskowana populacja docelowa jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym z ChPL co wynika z pozycji połączenia leków w polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej leczenia chorych z cukrzycą typu 2.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Takeda Polska Sp. z o.o.*

### Metodyka

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Vipidia®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania ocenianej interwencji w innych krajach europejskich i leków finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Na bazie w/w informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, określono za pomocą skali Jadad (badania randomizowane), a siłę dowodów naukowych oceniono w skali GRADE. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *R 3.1.2*.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego w analizie ilościowej przeprowadzono metaanalizę sieciową (MTC, *Mixed Treatment Comparison*).

### Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań typu head to head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (ALO+MET, ALO+SU) z wybranym komparatorem podstawowym (NPH+MET, NPH+SU) oraz komparatorami dodatkowymi (LINA+MET, LINA+SU, SAKS+MET, SAKS+SU, SITA+MET, SITA+SU, WILD+MET, WILD+SU) w przedmiotowym wskazaniu.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono natomiast badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji z następującymi komparatorami:

- 1 badanie (*DeFronzo 2012*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) z PIO podawanym w dawce 30 mg raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) oraz z placebo w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg);
- 1 badanie (*Del Prato 2014*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) z SU (glibozyd) podawanym w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg);
- 1 badanie (*Nauck 2009*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) z placebo w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg);
- 1 badanie (*Pratley 2009*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z SU (gliburydem) w dawce  $\geq 10$  mg/dziennie (lub  $\geq 5$  mg jeżeli w okresie skringingu stwierdzono brak tolerancji dla dawki  $\geq 10$  mg/dziennie) z placebo w skojarzeniu z SU (gliburydem) w dawce  $\geq 10$  mg/dziennie (lub  $\geq 5$  mg jeżeli w okresie skringingu stwierdzono brak tolerancji dla dawki  $\geq 10$  mg/dziennie).

Zdecydowano, zatem o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC przez wspólne referencje. W analizie w ramach leczenia skojarzonego (ALO, NPH, LINA, SAKS, SITA, WILD) z OAD rozważano leczenie z udziałem metforminy i pochodnej sulfonylomocznika. Wspólną grupą referencyjną pomiędzy badaniami dla ALO+LOAD a wskazanymi komparatorami były: 2OAD (MET+SU, PIO+MET) oraz PL+LOAD. W tym celu zmodyfikowano kryteria włączenia pod kątem odnalezienia badań bezpośrednio porównujących: NPH+LOAD, LINA+LOAD, SAKS+LOAD, SITA+LOAD, WILD+LOAD z leczeniem skojarzonym (2OAD) lub z placebo skojarzonym z 1OAD. Ponadto w celu odzwierciedlenia w pełni dostępnego zakresu dowodów naukowych poszukiwano również badań, w których oceniano pomiędzy sobą komparatory dodatkowe.

Po modyfikacji kryteriów włączenia odnaleziono łącznie 26 randomizowanych prób klinicznych (*Gallwitz 2012, Haak 2012, Taskinen, 2011, Chacra 2009, DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009, GENERATION [Scherthner 2015], Göke 2010, PROMPT [Hermans 2012], AWARD-5 [Nauck 2014], Charbonnel 2006, Derosa 2012a, DURATION-2 [Bergenstal 2010], HARMONY-3 [Ahren 2014], Hermansen 2007, Lavallo-Gonzalez 2013, Nauck 2007, Raz 2008, T-EMERGE [Bergenstal 2012], Bolli 2009, Bosi 2007, Derosa 2012b, Derosa 2014, Ferrannini 2009, Filozof 2010, Garber 2008*) porównujących komparatory dodatkowe z 2OAD oraz PL+LOAD oraz 1 badanie (*Forst 2015*), w których porównywane są ze sobą komparatory dodatkowe.

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do lipca 2016 roku.

Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych. Na stronie *clinicaltrials.gov* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej oraz dane z przeglądów systematycznych skupiających się na bezpieczeństwie stosowania ALO w analizowanej populacji pacjentów. W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono również dane z badań RCT włączonych do analizy głównej, które zawierają dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania ALO w analizowanej populacji.

Nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych, na podstawie których możliwa byłaby ocena efektywności praktycznej.

Warto również mieć na uwadze, że porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Vipidia® stosowanego w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym: metforminą lub pochodną sulfonylomocznika dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w APD komparatory. Okres obserwacji ( $\geq 24$  tygodni) oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji w przedmiotowym wskazaniu.



### Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: porównanie pośrednie metodą MTC (ALO+1OAD vs NPH+1OAD, LINA+1OAD, SAKS+1OAD, SITA+1OAD oraz WILD+1OAD).

Czas trwania leczenia w badaniach włączonych do niniejszej analizy wynosił od 24 do 104 tygodni. Autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej dla dwóch okresów: od 24 do 52 tygodni oraz od 76 do 104 tygodni.

Porównanie pośrednie przeprowadzone metodą MTC (meta-analiza sieciowa) wykazało, iż ALO w dawce 25 mg raz dziennie w skojarzeniu z OAD jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z SAKS+OAD w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7% [OR = 1,70 (95% CI: 1,04; 2,59)] oraz w zakresie redukcji poziomu LDL [MD= -18,74 (95% CI: -28,24; -9,27)] po 24-52 tygodniach leczenia. Natomiast terapia ALO+OAD charakteryzowała się niższą skutecznością od terapii LINA+OAD w odniesieniu do wartości BMI w przypadku oceny po 24-52 tygodniach leczenia.

Natomiast dla 76-104 tygodni leczenia wyniki meta-analizy sieciowej (MTC) wykazały przewagę ocenianej interwencji (ALO+OAD) względem LINA+OAD w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>, w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7 [OR = 1,55 (95% CI: 1,16; 2,06)] oraz w zakresie redukcji poziomu cholesterolu całkowitego [MD = -3,60 (95% CI: -6,92; -0,27)]. Oprócz tego wśród pacjentów leczonych terapią ALO+OAD odnotowano większą redukcję poziomu BMI w porównaniu do terapii SAKS+OAD [MD = -0,87 (95% CI: -1,27; -0,47)]. Ponadto na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC wykazano, że po 76-104 tygodniach leczenia ALO+OAD cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu do WILD+OAD w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7% [OR = 1,34 (95% CI: 1,03; 1,74)], zmiany poziomu FPG [MD = -0,68 (95% CI: -0,97; -0,39)] oraz zmiany poziomu BMI [MD = -1,32 (95% CI: -1,69; -0,96)]. Natomiast terapia ALO+OAD charakteryzowała się niższą skutecznością od LINA+OAD w odniesieniu do zmiany poziomu BMI po 76-104 tygodniach leczenia.

Analiza pozostałych punktów końcowych dla 24-52 tygodni oraz 76-104 tygodni wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla 24-52 tygodni wykazała, iż ALO+OAD cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do komparatorów, za wyjątkiem mniejszej częstości występowania hipoglikemii ogółem w porównaniu do SITA+OAD [OR = 0,11 (95% CI: 0,01; 0,98)].

Na podstawie przeprowadzonej meta-analizy sieciowej dla 76-104 tygodni wykazano, że oceniana interwencja (ALO+OAD) jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do komparatorów. Częstość występowania hipoglikemii ogółem oraz hipoglikemii innych niż ciężkie była istotnie statystycznie niższa w przypadku stosowania ALO+OAD w porównaniu do następujących komparatorów: LINA+OAD [hipoglikemie ogółem: OR = 0,31 (95% CI: 0,15; 0,59); hipoglikemie inne niż ciężkie: OR = 0,31 (95% CI: 0,15; 0,58)], SITA+OAD [hipoglikemie ogółem: OR = 0,46 (95% CI: 0,22; 0,93); hipoglikemie inne niż ciężkie: OR = 0,48 (95% CI: 0,22; 0,95)] oraz WILD+OAD [hipoglikemie ogółem: OR = 0,43 (95% CI: 0,21; 0,85); hipoglikemie inne niż ciężkie: 0,45 (95% CI: 0,21; 0,87)].

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wykazały, iż alogliptyna podawana w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym: metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa zarówno dla 24-56, jak i 76-104 tygodni leczenia.

### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Vipidia® w dawce 25 mg jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

Zgodnie z informacjami zawartymi w CHPL nie stwierdzono bardzo częstego występowania jakiegokolwiek działania niepożądanego.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach internetowych EMA i FDA zidentyfikowano informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających alogliptynę. Informacje zidentyfikowane na stronie FDA wskazują, że wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych można wymienić zapalenie nosogardzieli, ból głowy oraz zapalenie górnych dróg oddechowych. Odnotowano również przypadki ostrego zapalenia trzustki, niewydolności wątroby oraz reakcji nadwrażliwości takich jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy i zaburzenia skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. EMA podaje, że wśród reakcji nadwrażliwości na alogliptynę jest rumień wielopostaciowy o nieznanym częstotliwości występowania. Ponadto, w związku z istniejącymi informacjami na temat możliwego związku inhibitorów DPP-4 z występowaniem bólu stawów PRAC zaleca, aby

podmioty odpowiedzialne za produkcję produktów zawierających alogliptynę, uwzględniały w raportach ryzyko wpływu na bóle stawów oraz ściśle je monitorowały. Na stronie EMA odnaleziono raport Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR), w którym jako najczęstsze zdarzenie niepożądane związane z zastosowaniem leku Vipidia® wskazano świąd. W raporcie podano, iż leku Vipidia® nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na substancje czynne lub którykolwiek składnik leku oraz poważne reakcje alergiczne na jakikolwiek inhibitor DPP-4. CHMP uznał profil bezpieczeństwa za podobny do profilu bezpieczeństwa innych inhibitorów DPP-4.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa opisano także profil bezpieczeństwa ALO, przedstawiony w badaniach włączonych do przeglądu oraz przeglądy systematyczne oceniające bezpieczeństwo stosowania ALO. Zaprezentowano także wyniki badania *EXAMINE* skupiającego się na ocenie wpływu ALO na zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2. Badanie *EXAMINE* zostało przeprowadzone w związku z wymogami FDA. W 2008 r. FDA wprowadził wymóg dotyczący konieczności przeprowadzania oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego dla wszystkich nowych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. Wprowadzenie tego zalecenia było podyktowane m.in. doniesieniami o działaniach niepożądanych leków stosowanych w cukrzycy typu 2 (zwłaszcza rozyglitazonu), doniesieniami o wysokiej częstotliwości występowania chorób sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą (stanowiących ok. 70% zgonów) oraz wzrostem śmiertelności przy leczeniu intensywnym, który zaobserwowano w badaniu *ACCORD*. W badaniu nie wykazano znamiennej statystycznej różnicy pomiędzy ALO a PL w przypadku wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów otrzymujących standardowe leczenie cukrzycy typu 2 i ostrego zespołu wieńcowego. Ponadto w przypadku częstotliwości występowania hipoglikemii, ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki, raka i konieczności dializy, uzyskane wyniki były porównywalne pomiędzy grupą pacjentów leczoną ALO a grupą komparatora.

Podsumowując, u pacjentów z cukrzycą typu 2 zastosowanie preparatu Vipidia® można uznać za bezpieczne oraz dobrze tolerowane.

## Wnioski

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

Alogliptyna jest silnym i wysoce wybiórczym inhibitorem DPP-4, który jest ponad 10 000-krotnie bardziej wybiórczy dla DPP-4 niż dla innych pokrewnych enzymów, w tym DPP-8 i DPP-9. Alogliptyna poprawia kontrolę glikemii za pośrednictwem mechanizmu glukozozależnego, w ramach którego następuje zwiększenie wydzielania insuliny i zmniejszenie stężeń glukagonu w przypadku dużego stężenia glukozy.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można stwierdzić, iż alogliptyna podawana w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym: metforminą lub pochodną sulfonylomocznika w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazania do monoterapii metforminą lub pochodną sulfonylomocznika ze wskazaniem do insulinoterapii, celem jej odsunięcia w czasie jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Ponadto należy podkreślić, że alogliptyna jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez analizowaną populację pacjentów.

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

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

## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

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



- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

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

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane, z lekiem refundowanym w Polsce: insulina izofanowa (NPH) oraz dodatkowo z nier refundowanymi technologiami opcjonalnymi: inhibitorami DPP-4 (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna oraz wildagliptyna).

Populację docelową stanowią zatem dorośli pacjenci (>18 roku życia) z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych – metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika (ang. oral antidiabetics, OAD) ze wskazaniem do insulinoterapii, celem jej odsunięcia w czasie. Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Takeda Polska Sp. z o.o.*

### 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci dorośli (&gt;18 roku życia)</li> <li>• Cukrzyca typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jeśli produkty lecznicze obniżające stężenie glukozy stosowane w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii [- czyli po niepowodzeniu stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych (ang. <i>oral antydiabetics agents</i>, OAD)]</li> <li>• Pacjenci ze wskazaniem do insulinoterapii, celem jej odsunięcia w czasie</li> <li>• Wielkość populacji w badaniu: ≥80 osób</li> <li>• Populacja A – chorzy, u których stosowanie metforminy w monoterapii nie zapewniło dostatecznej kontroli glikemii a metformina jest nadal stosowana w połączeniu z ocenianą interwencją lub jednym z wybranych komparatorów, oraz u których jednoczesne stosowanie pochodnej sulfonilomocznika jest przeciwwskazane</li> <li>• Populacja B – chorzy, u których stosowanie pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii nie zapewniło dostatecznej kontroli glikemii a pochodna sulfonilomocznika jest nadal stosowana w połączeniu z ocenianą interwencją lub jednym z wybranych komparatorów, oraz u których jednoczesne stosowanie metforminy jest przeciwwskazane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci pediatryczni i młodzież (osoby &lt;18 roku życia)</li> <li>• Inny typ cukrzycy (np. cukrzyca typu 1), terapia I linii lub terapia gdzie stosuje się już insulinę z OAD</li> <li>• Populacja Azjatów (badania przeprowadzone wyłącznie na populacji azjatyckiej)</li> <li>• Brak wskazania do insulinoterapii</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	Skojarzenie (terapia dwulekowa) alogliptyny z metforminą (u chorych, u których stosowanie pochodnej sulfonilomocznika jest przeciwwskazane) lub z pochodną sulfonilomocznika (u chorych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie niezgodne z zalecanym w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym</li> <li>• Alogliptyna + jakkolwiek inna substancja niebędąca metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika</li> </ul>
<b>Komparatory</b>	<p><u>Komparator podstawowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insulina NPH+ metformina</li> <li>▪ Insulina NPH+ pochodna sulfonilomocznika</li> </ul> <p><u>Komparatory dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sitagliptyna + metformina</li> <li>▪ Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika</li> <li>▪ Wildagliptyna + metformina</li> <li>▪ Wildagliptyna + pochodna sulfonilomocznika</li> <li>▪ Saksagliptyna + metformina</li> <li>▪ Saksagliptyna + pochodna sulfonilomocznika</li> <li>▪ Linagliptyna + metformina</li> <li>▪ Linagliptyna + pochodna sulfonilomocznika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym</li> <li>• Substancje inne niż wymienione powyżej</li> </ul>
	<p>Komentarz: z uwagi na zróżnicowaną istotność poszczególnych komparatorów dla oceny wnioskowanego leku przyjęto, że w przypadku braku poszukiwanych badań <i>head to head</i> dla zidentyfikowanych komparatorów na dalszym etapie zostanie przeprowadzone wyszukiwanie badań z randomizacją umożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator.</p>	
<b>Wyniki</b>	<p>1. <u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kontrola glikemiczna mierzona HbA1c (hemoglobina glikowana) – średnia zmiana</li> </ul>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>względem wartości wyjściowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7%;</li> <li>▪ Kontrola glikemiczna mierzona FPG (zmiana poziomu glukozy na czczo) – średnia zmiana względem wartości wyjściowych;</li> <li>▪ BMI;</li> <li>▪ Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, HDL, LDL.</li> </ul> <p>2. <u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipoglikemie;</li> <li>▪ Ciężkie hipoglikemie;</li> <li>▪ Hipoglikemie inne niż ciężkie;</li> <li>▪ Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>▪ Zgony (śmiertelność);</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane ogółem.</li> </ul>	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwotne badania z randomizacją (RCT);</li> <li>▪ Okres obserwacji: ≥24 tygodni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania wtórne,</li> <li>• Badania bez randomizacji,</li> <li>• Badania przedkliniczne</li> </ul>
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania opublikowane</li> <li>▪ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim</li> </ul>	<p>Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.)*, publikacje typu list, komentarz</p>

\*Dopuszczano możliwość korzystania z abstraktów lub posterów, do których istniały publikacje pełnotekstowe w celu uzupełnienia danych niedostępnych w publikacjach

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia leku Vipidia® z wybranym komparatorem podstawowym oraz komparatorami dodatkowymi w omawianym wskazaniu. Dlatego też kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu zostały zmodyfikowane, pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne komparatory.

Poniżej przedstawiono zmodyfikowane kryteria włączenia umożliwiające identyfikację badań do porównania pośredniego.

**Tabela 2. Zmodyfikowane kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego (dla celów przeprowadzenia porównania pośredniego)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci dorośli (&gt;18 roku życia)</li> <li>• Cukrzyca typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jeśli produkty lecznicze obniżające stężenie glukozy stosowane w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii [- czyli po niepowodzeniu stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych (ang. <i>oral antydiabetics agents</i>, OAD)]</li> <li>• Pacjenci ze wskazaniem do insulinoterapii, celem jej odsunięcia w czasie</li> <li>• Wielkość populacji w badaniu: ≥80 osób</li> <li>• Populacja A – chorzy, u których stosowanie metforminy w monoterapii nie zapewniło dostatecznej kontroli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci pediatryczni i młodzież (osoby &lt;18 roku życia)</li> <li>• Inny typ cukrzycy (np. cukrzyca typu 1), terapia I linii lub terapia gdzie stosuje się już insulinę z OAD</li> <li>• Populacja Azjatów (badania przeprowadzone wyłącznie na populacji azjatyckiej)</li> <li>• Brak wskazania do insulinoterapii</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>glikemii a metformina jest nadal stosowana w połączeniu z ocenianą interwencją lub jednym z wybranych komparatorów, oraz u których jednoczesne stosowanie pochodnej sulfonilomocznika jest przeciwwskazane</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja B – chorzy, u których stosowanie pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii nie zapewniło dostatecznej kontroli glikemii a pochodna sulfonilomocznika jest nadal stosowana w połączeniu z ocenianą interwencją lub jednym z wybranych komparatorów, oraz u których jednoczesne stosowanie metforminy jest przeciwwskazane</li> </ul>	
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alogliptyna + metformina</li> <li>▪ Alogliptyna + pochodna sulfonilomocznika</li> <li>▪ Insulina NPH + metformina</li> <li>▪ Insulina NPH+ pochodna sulfonilomocznika</li> <li>▪ Sitagliptyna + metformina</li> <li>▪ Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika</li> <li>▪ Wildagliptyna + metformina</li> <li>▪ Wildagliptyna + pochodna sulfonilomocznika</li> <li>▪ Saksagliptyna + metformina</li> <li>▪ Saksagliptyna + pochodna sulfonilomocznika</li> <li>▪ Linagliptyna + metformina</li> <li>▪ Linagliptyna + pochodna sulfonilomocznika</li> </ul>	<p>Inna dawki niż zdefiniowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych</p>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania, w których zastosowano odpowiednie interwencje w grupie komparatora, pozwalające na włączenie ich do metaanalizy sieciowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawki niezgodne z zalecanymi dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym</li> <li>• Substancje inne niż wymienione powyżej</li> </ul>
Wyniki	<p>3. <u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kontrola glikemiczna mierzona HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glikowana) – średnia zmiana względem wartości wyjściowych;</li> <li>▪ Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7%;</li> <li>▪ Kontrola glikemiczna mierzona FPG (zmiana poziomu glukozy na czczo) – średnia zmiana względem wartości wyjściowych;</li> <li>▪ BMI;</li> <li>▪ Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, HDL, LDL.</li> </ul> <p>4. <u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipoglikemie;</li> <li>▪ Ciężkie hipoglikemie;</li> <li>▪ Hipoglikemie inne niż ciężkie;</li> <li>▪ Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>▪ Zgony (śmiertelność);</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane ogółem.</li> </ul>	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwotne badania z randomizacją (RCT);</li> <li>▪ Okres obserwacji: ≥24 tygodni;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania wtórne,</li> <li>• Badania bez randomizacji,</li> <li>• Badania przedkliniczne</li> </ul>
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania opublikowane;</li> <li>▪ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim;</li> <li>▪ Badania, w których zastosowano odpowiednie</li> </ul>	<p>Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.)*, publikacje typu list, komentarz</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	interwencje w grupie komparatora, pozwalające na włączenie ich do metaanalizy sieciowej	

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

- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji, najbardziej aktualne: z lat 2014-2016;
- Dodatkowa analiza bezpieczeństwa:
  - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA MHRA;
  - badania RCT włączone do analizy głównej, które zawierają dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa stosowania ALO w analizowanej populacji;
  - badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego, oceniające bezpieczeństwo stosowania ALO;
  - dane z przeglądów systematycznych skupiających się na bezpieczeństwie stosowania ALO w analizowanej populacji pacjentów.

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

## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Vipidia® (alogliptyna).

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby (data ostatniego wyszukiwania: 21.07.2016):

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



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

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

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach CRD, Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w Załączniku 9.1

Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 21.07.2016. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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

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

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

#### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

W sytuacji nieodnalezienia prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji (ALO+OAD) z interwencją opcjonalną, stanowiącą odpowiedni komparator dla ocenianej interwencji (NPH+OAD, LINA+OAD, SAKS+OAD, SITA+OAD, WILD+OAD), przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla wymienionych komparatorów.

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

Przeszukano następujące zasoby:

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

- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>.

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

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: ■■■■■■■■■■).

Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 21.07.2016. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 9.1

### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

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

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [6].

### 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestr badań klinicznych: *Clinicaltrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) wpisano słowo kluczowe: alogliptin.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* odnaleziono 45 rekordów posiadających status badań zakończonych (*completed*), spośród których te spełniające kryteria włączenia do analizy pokrywały się z wcześniej odnalezionymi rekordami podczas wyszukiwania w bazach PubMed, Cochrane oraz Embase.



## 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

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

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

## 1.6. Ocena jakości danych

### 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

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

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

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

Według aktualnych standardów, badania eksperymentalne poddaje się ocenie w skali Jadad [8]. Natomiast ocena jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzana jest zgodnie z systemem GRADE [7].

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

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

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

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

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

### 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

## 1.7. Meta-analiza sieciowa (MTC)

Dla każdego z rozpatrywanych punktów końcowych oszacowano parametr OR lub MD. Dobór parametru był uwarunkowany typem danych (ciągłe lub dychotomiczne). W analizie ilościowej wykorzystywano meta-analizę sieciową (MTC, *Mixed Treatment Comparison*).

Idea tego, opartego na statystyce bayesowskiej, podejścia polega na jednoczesnym wykorzystaniu wyników wszystkich badań włączonych do analizy, choć poszczególne badania mogą raportować wyniki dla innych metod leczenia. Istotne jest tutaj założenie o przechodności prawdziwego efektu, tzn. efekt względny A vs B jest równy sumie efektów względnych A vs C i C vs B [11]. Zastosowane podejście bayesowskie wyznacza tu pewnego rodzaju kompromis uwzględniający wszystkie dane w kontekście owej przechodności efektu zachodzącej w całej strukturze sieci danych.

W niniejszej analizie zastosowano modele oparte na nie-informacyjnych rozkładach a priori, tzn. oszacowania parametrów (rozkłady a posteriori) dopasowywały się do informacji zawartej w zbiorze danych wejściowych.

Modele MTC, zgodne z powszechnie akceptowanym podejściem [9, 10], których szczegóły znajdują się w załączniku, zaimplementowano w programie R-3.1.2 z wykorzystaniem pakietu gemtc i symulacyjnego modułu JAGS<sup>1</sup>. Dla każdej sieci wygenerowano trzy niezależne łańcuchy o długości 30 000 iteracji, z czego odrzucono początkowe 20 000 (faza osiągnięcia zbieżności). Tym samym dla każdego parametru rozkład a posteriori był wynikiem realizacji 30 000 iteracji (3 x 10 000).

Charakter generowania rozkładów poszczególnych parametrów w oparciu o symulacje losowe powoduje możliwość pojawienia się pojedynczych bardzo odstających obserwacji. W związku z tym, aby zminimalizować ich wpływ na estymowany parametr, raportowane wyniki to mediana (zamiast średniej) oraz dolny i górny koniec 95% przedziału ufności. W przypadku parametru OR dodatkowym argumentem za raportowaniem mediany zamiast średniej jest skośność rozkładu prawdopodobieństwa, która powoduje, że mediana w naturalny sposób różni się od średniej i to właśnie mediana ma bardziej intuicyjną interpretację.

Dla każdego punktu końcowego z osobna przeprowadzono symulację według modelu efektów stałych i losowych. W celu pomiaru heterogeniczności statystycznej badań wyliczono wartość parametru  $I^2$  dla całej sieci. Niemniej jednak, mając na uwadze podejście bardziej konserwatywne, o ostatecznym wyborze modelu decydowała wartość statystyki  $I^2$  dla każdego z porównań w sieci. Jeśli dla któregośkolwiek porównania parametr ten przekroczył 40%, to wybierano model efektów losowych [12, 13].

Badano także wartość parametru DIC (Deviance Information Criterion) - miary jakości dopasowania modelu do danych z uwzględnieniem stopnia złożoności modelu (im mniejsza wartość, tym lepiej). Ostatecznie kryterium to nie miało zastosowania, gdyż różnice między wartościami DIC dla modeli efektów stałych i losowych były bardzo niewielkie lub wskazywały na model, który i tak zostałby wybrany stosując kryterium heterogeniczności statystycznej.

Cały proces dotyczący meta-analizy sieciowej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi ISPOR z 2014 roku [14].

### Weryfikacja zgodności danych w meta-analizie sieciowej

Dla niektórych par metod leczenia istniały zarówno badania porównujące je bezpośrednio jak i możliwości porównania pośredniego. Dla weryfikacji zgodności tych dwóch źródeł danych przeprowadzono weryfikację metodą back calculation [15]. W przypadku stwierdzenia istotnej statystycznie niezgodności wyników analizy głównej przeprowadzono analizę wrażliwości polegającą na usunięciu z sieci badań odpowiadających za porównania, dla których tę niezgodność stwierdzono (każdorazowo usuwane było jedno porównanie). W razie wystąpienia rozbieżności (co do istotności statystycznej wyników) między wnioskowaniem z analizy głównej a wnioskowaniem z analizy wrażliwości wyniki tej drugiej zostały również uwzględnione w raporcie.

<sup>1</sup> <http://mcmc-jags.sourceforge.net/>

## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*);
- *CRD* (ang. *Center for Reviews and Dissemination*),

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 21.07.2016 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W związku ze zidentyfikowaniem i uwzględnieniem w niniejszej analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych pochodzących również z ostatnich lat (m.in. lata 2014-2016) odnoszenie się do wyników opracowań wtórnych pochodzących sprzed roku 2014 jest bezzasadne (zbyt duża rozbieżność pomiędzy zakresem czasowym przeprowadzonego wyszukiwania).

W związku z powyższym, poniżej zostaną przedstawione rezultaty najbardziej aktualnych analiz (trzy ostatnie lata tj. 2014 r. - 2016 r.) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO.

Dla określonego przedziału czasowego (2014-2016) w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 opracowanie wtórne oceniające efektywność kliniczną ocenianej interwencji ALO w połączeniu z MET lub SU.

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.



Tabela 3. Tabełaryczne zestawienie wyników przeglądów systematycznych (Esposito 2015, Esposito 2014, Craddy 2014)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Esposito 2015</b> [1] <b>Źródło</b> <b>finansowania:</b> Badanie było częściowo refundowane przez Second University of Naples i Stowarzyszenie 'Salute con Stile' <b>Podtyp badania:</b> IA</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena wpływu inhibitorów DPP-4 na zmianę poziomu HbA1c u pacjentów z cukrzycą typu II. Przygotowanie nomogramu.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> lipiec 2013 – grudzień 2013.</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z cukrzycą typu II, którzy nie byli wcześniej leczeni, lub którzy przyjmowali wcześniej metforminę lub inne OADs;</p> <p><b>Interwencja:</b> jakikolwiek inhibitor DPP-4 (wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna lub alogliptyna);</p> <p><b>Komparator:</b> placebo lub jakikolwiek inny komparator;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmiana poziomu HbA1c po roku terapii;</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>typ badania:</b> badania RCT trwające co najmniej 12 tygodni, w których uczestniczyło co najmniej 30 pacjentów;</li> <li><b>przeszukiwane bazy:</b> MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via OVID), Cochrane Library, Google Scholar and ClinicalTrials.gov;</li> <li><b>kryteria wykluczenia:</b> inne rodzaje publikacji niż badania RCT;</li> </ul> <p><b>Język:</b> brak ograniczeń.</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego Esposito 2015 zidentyfikowano 98 badań, w których uczestniczyło łącznie 24 163 pacjentów. Wszystkie próby porównywały inhibitor DPP-4 vs placebo lub jakikolwiek inny komparator. Wykluczono natomiast badania, w których stosowano dwie interwencje jednocześnie lub takie, w których leczenie otrzymywała wybrana grupa pacjentów, np. osoby z niewydolnością nerek. Łącznie w 98 wybranych badaniach zidentyfikowano 100 ramion terapeutycznych: 26 ramion dla wildagliptyny, 37 ramion dla sitagliptyny, 13 dla saksagliptyny, 13 dla linagliptyny oraz 11 dla alogliptyny. 88 z analizowanych badań było podwójnie zaślepienie, a pozostałe 10 było zaprojektowane jako <i>open-label</i>.</p> <p><b>Wyniki:</b> Zmiana poziomu HbA1c obliczona dla wszystkich 100 ramion terapeutycznych, wyniosła -0,77% (95% CI: -0,82; -0,72). Największy spadek poziomu HbA1c względem <i>baseline</i> zaobserwowano kolejno dla: Wildagliptyny: -0,88% (-1,00; -0,75); Sitagliptyny: -0,79% (-0,87; -0,71); Alogliptyny: -0,76% (-0,86; -0,66); Saksagliptyny: -0,70 (-0,79; -0,62); Linagliptyny: -0,55 (-0,65; -0,45).</p> <p>W każdym przypadku wartość p wyniosła &lt;0,0001.</p> <p>W omawianym przeglądzie systematycznym nie analizowano innych punktów końcowych.</p>
<p><b>Esposito 2014</b> [2] <b>Źródło</b> <b>finansowania:</b> Badanie było częściowo refundowane przez grant z Second University of Naples we</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena wpływu inhibitorów DPP-4 na zmianę poziomu HbA1c u pacjentów z cukrzycą typu II. Ocena cech klinicznych, które mogą wpływać na redukcję poziomu HbA1c po zastosowaniu inhibitorów DPP-4.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do 31 marca</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z cukrzycą typu II, którzy nie byli wcześniej leczeni, lub którzy przyjmowali wcześniej metforminę lub inne OADs;</p> <p><b>Interwencja:</b> jakikolwiek inhibitor DPP-4 (wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna lub alogliptyna);</p> <p><b>Komparator:</b> placebo lub jakikolwiek inny komparator;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmiana poziomu HbA1c;</p> <p><b>Metodyka:</b></p>	<p><b>Wnioski:</b> Oceniana w niniejszym raporcie interwencja – alogliptyna, okazała się bardziej skuteczna od saksagliptyny i linagliptyny, w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego.</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego Esposito 2014 (2) spośród badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia zidentyfikowano i omówiono 78 prac, w których zidentyfikowano 79 ramion dotyczących oceny inhibitorów DPP-4: 24 ramiona terapeutyczne dla wildagliptyny, 24 dla sitagliptyny, 12 dla saksagliptyny, 8 dla linagliptyny oraz 11 dla alogliptyny. Łącznie w badaniach uczestniczyło 20 503 pacjentów. Większość badań była podwójnie zaślepienie, a tylko 4 z nich były zaprojektowane jako <i>open-label</i>. Czas trwania badań wyniósł od 12 do 104 tygodni. 17 badań dotyczyło pacjentów wcześniej nieleczonych, 52 badania dotyczyły pacjentów, u których stosowano wcześniej 1 lub więcej OADs, a w 9 badaniach włączano pacjentów, którzy przerwali stosowanie OADs przed randomizacją.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Włoszech</b> <b>Podtyp badania:</b> <b>IA</b></p>	<p>2013.</p>	<p><b>Kryteria selekcji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> badania RCT trwające co najmniej 12 tygodni, w których uczestniczyło co najmniej 30 pacjentów;</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> Medline, ISI Web of Knowledge, Scopus;</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> inne rodzaje publikacji niż badania RCT; badania, w których stosowano dwie interwencje jednocześnie; badania, w których stosowano dawki inhibitorów DPP-4 niezgodne z praktyką kliniczną; badania będące kontynuacją wcześniejszych RCTs;</li> <li>• <b>język:</b> brak ograniczeń.</li> </ul>	<p><b>Wyniki i wnioski</b></p> <p><b>Wyniki:</b> Zmiana poziomu HbA1c obliczona dla wszystkich 79 ramion terapeutycznych, wyniosła -0,74% (95% CI: -0,80; -0,67). Największy spadek poziomu HbA1c względem <i>baseline</i> zaobserwowano kolejno dla:</p> <p>Wildagliptyny: -0,85% (-1,00; -0,70);  Alogliptyny: -0,76% (-0,86; -0,66);  Sitagliptyny: -0,71% (-0,80; -0,61);  Saksagliptyny: -0,70 (-0,79; -0,61);  Linagliptyny: -0,51 (-0,69; -0,33).</p> <p>W każdym przypadku wartość p wynosiła &lt;0,0001.</p> <p>W omawianym przeglądzie systematycznym nie analizowano innych punktów końcowych.</p> <p><b>Wnioski:</b> Oceniana w niniejszym raporcie interwencja – alogliptyna, okazała się bardziej skuteczna od sitagliptyny, saksagliptyny i linagliptyny, w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego.</p>
<p><b>Craddy 2014 [3]</b> <b>Źródło</b> <b>finansowania:</b> <b>Takeda Pharmaceuticals International GmbH</b> <b>Podtyp badania:</b> <b>IA</b></p>	<p><b>Cel:</b> porównanie bezpieczeństwa i skuteczności inhibitorów DPP-4 u pacjentów z cukrzycą typu II z nieprawidłową kontrolą glikemii.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> 30 listopad 2012 rok.</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z cukrzycą typu II, i z nieprawidłową kontrolą glikemii, którzy otrzymywali jakiegokolwiek leczenie farmakologiczne;</p> <p><b>Interwencja:</b> inhibitor DPP-4 (alogliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna i wildagliptyna), inhibitor GLP-1 lub SGLT-2 lub pioglitazon, stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z jednym lub dwoma lekami (w terapii dwu- lub trójlekowej);</p> <p><b>Komparator:</b> jakiegokolwiek leki stosowane w cukrzycy, placebo lub standardowa opieka medyczna stosowana w przypadku cukrzyków;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> HbA1c (średnia zmiana względem <i>baseline</i> oraz % pacjentów uzyskujących pożądany poziom HbA1c); FPG; poziom LDL, poziom HDL; trójlicerydy; masa ciała; hipoglikemia,</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego Schlueter 2016 zidentyfikowano 83 badania spełniające kryteria włączenia, z których 82 porównywały leczenie inhibitorami DPP-4 z placebo, metforminą, sulfonilomocznikiem, pioglitazonem lub insuliną, a jedno z nich bezpośrednio porównywało leczenie SITA+MET z SAKS+MET. Wszystkie RCTs były włączone w co najmniej jedną analizę.</p> <p><b>Wyniki i wnioski:</b> Po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego oraz MTC, otrzymano wyniki, na podstawie których można wnioskować, że w przypadku oceny głównych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, tj.: zmiana poziomu HbA1c względem <i>baseline</i>; odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom HbA1c&lt;7%; średnia zmiana masy ciała względem <i>baseline</i>; hipoglikemie, osiągnięto porównywalne efekty pomiędzy: ALO, LIN, SAKS, SITA oraz WILD, rozpatrywanych zarówno jako monoterapia, jak i terapia dwulekowa - w kombinacji z MET lub SU; ALO, LINA, SITA i WILD rozpatrywanych jako terapie dwulekowe – w połączeniu z PIO; SITA i WILD rozpatrywanych jako terapie dwulekowe – w połączeniu z insuliną; LINA, SITA i WILD rozpatrywanych jako terapie trójlekowe - w połączeniu z MET i SU. Jedynym porównaniem, dla którego uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ramionami terapeutycznymi, było ALO + MET vs SAKS + MET w przypadku punktu końcowego: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom HbA1c&lt;7%. Wyniki wyniosły odpowiednio:</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>SAEs;</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>typ badania:</b> badania RCT; badania z zakresu ekonomii zdrowia; przeglądy systematyczne; metaanalizy;</li> <li><b>przeszukiwane bazy:</b> MEDLINE, MEDLINE-IN-PROCESS, EMBASE, BIOSIS via Dialog ProQuest; Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews via EBSCO, strony internetowe organizacji HTA;</li> <li><b>kryteria wykluczenia:</b> badania obserwacyjne i analizy retrospektywne;</li> <li><b>język:</b> brak.</li> </ul>		<p>OR: 6,41 (95%CI: 3,15-11,98) vs 2,17 (95%CI: 1,56-2,95), jednak należy zwrócić uwagę, że w przypadku wyniku dla ramienia ALO + MET uzyskano bardzo szeroki przedział ufności. W większości przypadków inhibitory DPP-4, zarówno w monoterapii, jak i w terapii dwu- oraz trójlekowej, były znacząco bardziej efektywne od komparatorów w przypadku redukcji poziomu HbA1c. Wyjątek stanowiła SITA w kombinacji z MET+SU vs MET+SU oraz SITA+insulina lub WILD+insulina vs insulina w monoterapii.</p>



### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (ALO+MET, ALO+SU) z wybranym komparatorem podstawowym (NPH+MET, NPH+SU) oraz komparatorami dodatkowymi (LINA+MET, LINA+SU, SAKS+MET, SAKS+SU, SITA+MET, SITA+SU, WILD+MET, WILD+SU) w przedmiotowym wskazaniu.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono natomiast badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji z następującymi komparatorami:

- 1 badanie (*DeFronzo 2012*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) z PIO podawanym w dawce 30 mg raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) oraz z placebo w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg);
- 1 badanie (*Del Prato 2014*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) z SU (glipizyd) podawanym w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg);
- 1 badanie (*Nauck 2009*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) z placebo w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg);
- 1 badanie (*Pratley 2009*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z SU (gliburydem) w dawce  $\geq 10$  mg/dziennie (lub  $\geq 5$  mg jeżeli w okresie skriningu stwierdzono brak tolerancji dla dawki  $\geq 10$  mg/dziennie) z placebo w skojarzeniu z SU (gliburydem) w dawce  $\geq 10$  mg/dziennie (lub  $\geq 5$  mg jeżeli w okresie skriningu stwierdzono brak tolerancji dla dawki  $\geq 10$  mg/dziennie).

Zdecydowano, zatem o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC przez wspólne referencje. W analizie w ramach leczenia skojarzonego (ALO, NPH, LINA, SAKS, SITA, WILD) z OAD rozważano leczenie z udziałem metforminy i pochodnej sulfonylomocznika. Wspólną grupą referencyjną pomiędzy badaniami dla ALO+1OAD a wskazanymi komparatorami były: 2OAD (MET+SU, PIO+MET) oraz PL+1OAD. W tym celu zmodyfikowano kryteria włączenia pod kątem odnalezienia badań bezpośrednio porównujących: NPH+1OAD, LINA+1OAD, SAKS+1OAD, SITA+1OAD, WILD+1OAD z leczeniem skojarzonym (2OAD) lub z placebo skojarzonym z 1OAD. Ponadto w celu odzwierciedlenia w pełni dostępnego zakresu dowodów naukowych poszukiwano również badań, w których oceniano pomiędzy sobą komparatory dodatkowe.

Po modyfikacji kryteriów włączenia odnaleziono łącznie 26 randomizowanych prób klinicznych (*Gallwitz 2012, Haak 2012, Taskinen, 2011, Chacra 2009, DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009, GENERATION [Scherthner 2015], Göke 2010, PROMPT [Hermans 2012], AWARD-5 [Nauck 2014], Charbonnel 2006, Derosa 2012a, DURATION-2 [Bergental 2010], HARMONY-3 [Ahren 2014], Hermansen 2007, Lavallo-Gonzalez 2013, Nauck 2007, Raz 2008, T-EMERGE [Bergental 2012], Bolli 2009, Bosi 2007, Derosa 2012b, Derosa 2014, Ferrannini 2009, Filozof 2010, Garber 2008*) porównujących komparatory dodatkowe z 2OAD oraz PL+1OAD oraz 1 badanie (*Forst 2015*), w których porównywane są ze sobą komparatory dodatkowe.

Czas trwania leczenia w badaniach włączonych do niniejszej analizy wynosił od 24 do 104 tygodni. Autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej dla dwóch okresów: od 24 do 52 tygodni oraz od 76 do 104 tygodni.

## 4. PORÓWNANIE POŚREDNIE METODĄ SIECIOWĄ (MTC)

### 4.1. Wyszukiwanie i uwzględnione badania włączone do porównania pośredniego

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranymi w drodze analizy problemu decyzyjnego komparatorami. Zdecydowano, zatem o próbie porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC poprzez wspone referencje.

W procesie wyszukiwania odnaleziono 31 randomizowanych badań klinicznych (po stronie ocenianej interwencji oraz komparatorów) spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Badania włączone do analizy klinicznej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Referencja
<i>DeFronzo 2012</i>	ALO+1OAD vs PL+1OAD vs 2OAD	[1, 2]
<i>Del Prato 2014</i>	ALO+1OAD vs 2OAD	[3, 4, 5, 6]
<i>Nauck 2009</i>	ALO+1OAD vs PL+1OAD	[7, 8, 9]
<i>Pratley 2009</i>	ALO+1OAD vs PL+1OAD	[10, 11]
<i>Forst 2015</i>	WILD+1OAD vs NPH+1OAD	[1]
<i>Gallwitz 2012</i>	LINA+1OAD vs 2OAD	[1, 2]
<i>Haak 2012</i>	LINA+1OAD vs PL+1OAD	[3]
<i>Taskinen 2011</i>	LINA+1OAD vs PL+1OAD	[4, 5]
<i>Chacra 2009</i>	SAKS+1OAD vs PL+1OAD	[1, 2]
<i>DeFronzo 2009</i>	SAKS+1OAD vs PL+1OAD	[3]
<i>Jadzinsky 2009</i>	SAKS+1OAD vs PL+1OAD	[4]
<i>GENERATION (Scherthner 2015)</i>	SAKS+1OAD vs 2OAD	[5, 6]
<i>Göke 2010</i>	SAKS+1OAD vs 2OAD	[7, 8, 9]
<i>PROMPT (Hermans 2012)</i>	SAKS+1OAD vs PL+1OAD	[10]
<i>AWARD-5 (Nauck 2014)</i>	SITA+1OAD vs PL+1OAD	[1, 2]
<i>Charbonnel 2006</i>	SITA+1OAD vs PL+1OAD	[3]
<i>Derosa 2012a</i>	SITA+1OAD vs PL+1OAD	[4, 5, 6]
<i>DURATION-2 (Bergenstal 2010)</i>	SITA+1OAD vs 2OAD	[78]
<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)</i>	SITA+1OAD vs PL+1OAD	[9, 10]

<i>Hermansen 2007</i>	SITA+1OAD vs PL+1OAD	[11]
<i>Lavalle-Gonzalez 2013</i>	SITA+1OAD vs PL+1OAD	[12, 13]
<i>Nauck 2007</i>	SAKS+1OAD vs 2OAD	[14 15, 16]
<i>Raz 2008</i>	SITA+1OAD vs PL+1OAD	[17]
<i>T-EMERGE (Bergental 2012)</i>	SITA+1OAD vs PL+1OAD	[18]
<i>Bolli 2009</i>	WILD+1OAD vs 2OAD	[12]
<i>Bosi 2007</i>	WILD+1OAD vs PL+1OAD	[3]
<i>Derosa 2012b</i>	WILD+1OAD vs PL+1OAD	[456]
<i>Derosa 2014</i>	WILD+1OAD vs 2OAD	[7]
<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD vs 2OAD	[89]
<i>Filozof 2010</i>	WILD+1OAD vs 2OAD	[10]
<i>Garber 2008</i>	WILD+1OAD vs PL+1OAD	[11]

Wszystkie prace dla ocenianej interwencji oraz komparatorów omówiono poniżej oraz przeprowadzono analizę ich homogeniczności pod kątem oceny możliwości porównania pośredniego.

#### 4.1.1. Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego metodą MTC

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 9.4.)

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC.

Tabela 5. Metodologia badań włączonych do analizy pośredniej (ocena heterogeniczności metodologicznej)

Badanie	Randomizowane badania kliniczne	Zasłepienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji*	Czas trwania leczenia (tyg.)	Okres raportowanych danych (tyg.)*	Testowana hipoteza (dla uwzględnionych porównań)	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
<b>Badania dotyczące porównania: ALO+1OAD vs PL+1OAD, ALO+1OAD vs 2OAD</b>									
<b>DeFronzo 2012</b>	TAK	TAK	równoległe	ALO+1OAD: 129 PL+1OAD: 129 2OAD: 129	26	26	Niedefiniowano	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa	5/5
<b>Del Prato 2014</b>	TAK	TAK	równoległe	ALO+1OAD: 885 2OAD: 874	104	52, 104	Non-inferiority Superiority	Niezachowana	5/5
<b>Nauck 2009</b>	TAK	TAK	równoległe	ALO+1OAD: 210 PL+1OAD: 104	26	26	Wykazanie braku różnic	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa	5/5
<b>Pratley 2009</b>	TAK	TAK	równoległe	ALO+1OAD: 128 PL+1OAD: 99	26	26	Wykazanie braku różnic	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (za wyjątkiem punktów: cholesterol całkowity, trójglicerydy, HDL, LDL)	5/5
<b>Badania dotyczące porównania: LINA+1OAD vs PL+1OAD, LINA+1OAD vs 2OAD</b>									
<b>Gallwitz 2012</b>	TAK	TAK	równoległe	LINA+1OAD: 776 2OAD: 775	104	52, 104	Non-inferiority	Niezachowana w ocenie skuteczności dla 52 i 104 tygodni, niezachowana w ocenie bezpieczeństwa dla 52 tygodni, zachowana w ocenie bezpieczeństwa dla 104 tygodni	5/5
<b>Haak 2012</b>	TAK	TAK	równoległe	LINA+1OAD: 143 PL+1OAD: 144	24	24	Superiority	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa	4/5
<b>Taskinen 2011</b>	TAK	TAK	równoległe	LINA+1OAD: 523 PL+1OAD: 177	24	24	Superiority	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana	4/5

Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zasłepienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji§	Czas trwania leczenia (tyg.)	Okres raportowanych danych (tyg.)*	Testowana hipoteza (dla uwzględnionych porównań)	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
<b>Badania dotyczące porównania: SAKS+1OAD vs PL+1OAD, SAKS+1OAD vs 2OAD</b>									
<b>Chacra 2009</b>	TAK	TAK	równoległe	SAKS+1OAD: 253 PL+1OAD: 267	76	24, 76	Superiority	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa	5/5
<b>DeFronzo 2009</b>	TAK	TAK	równoległe	SAKS+1OAD: 191 PL+1OAD: 179	24	24	Superiority	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa	5/5
<b>Jadzinsky 2009</b>	TAK	TAK	równoległe	SAKS+1OAD: 320 PL+1OAD: 328	24	24	Superiority	Niezachowana w ocenie skuteczności (za wyjątkiem zmiany masy ciała), zachowana w ocenie bezpieczeństwa	4/5
<b>GENERATION (Scherthaner 2015)</b>	TAK	TAK	równoległe	SAKS+1OAD: 360 2OAD: 360	52	52	Superiority	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (za wyjątkiem utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych)	4/5
<b>Göke 2010</b>	TAK	TAK	równoległe	SAKS+1OAD: 428 2OAD: 430	104	52, 104	Non-inferiority	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa	4/5
<b>PROMPT (Hermans 2012)</b>	TAK	TAK	równoległe	SAKS+1OAD: 147 PL+1OAD: 139	24	24	Superiority	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa	4/5
<b>Badania dotyczące porównania: SITA+1OAD, SITA vs 2OAD</b>									
<b>AWARD-5 (Nauck 2014)</b>	TAK	TAK	równoległe	SITA+1OAD: 315 PL+1OAD: 177	104 <sup>^</sup>	26 <sup>^</sup>	Non-inferiority <sup>^^</sup>	Niezachowana w ocenie skuteczności (za wyjątkiem punktu	4/5

Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zaślepienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji\$	Czas trwania leczenia (tyg.)	Okres raportowanych danych (tyg.)*	Testowana hipoteza (dla uwzględnionych porównań)	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
							końcowego HbA <sub>1c</sub> , zachowana w ocenie bezpieczeństwa		
<b>Charbonnel 2006</b>	TAK	TAK	równoległe	SITA+1OAD: 464 PL+1OAD: 237	24	24	Niezachowana w ocenie skuteczności; zachowana w ocenie bezpieczeństwa		4/5
<b>Derosa 2012a</b>	TAK	TAK	równoległe	SITA+1OAD: 91 PL+1OAD: 87	52	52	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa		5/5
<b>DURATION-2 (Bergental 2010)</b>	TAK	TAK	równoległe	SITA+1OAD: 172 2OAD: 172	26	26	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa		5/5
<b>HARMONY-3 (Ahren 2014)</b>	TAK	TAK	równoległe	SITA+1OAD: 313 PL+1OAD: 104	104	52, 104	Niezdefiniowana względem SITA+1OAD vs PL+1OAD		4/5
<b>Hermansen 2007</b>	TAK	TAK	równoległe	SITA+1OAD: 106 PL+1OAD: 106	24	24	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa		4/5
<b>Lavalle-Gonzalez 2013</b>	TAK	TAK	równoległe	SITA+1OAD: 366 PL+1OAD: 183	52 <sup>^</sup>	26 <sup>^</sup>	Niezdefiniowana względem SITA+1OAD vs PL+1OAD		4/5
<b>Nauck 2007</b>	TAK	TAK	równoległe	SITA+1OAD: 588 2OAD: 584	104	52, 104	Non-inferiority		4/5
<b>Raz 2008</b>	TAK	TAK	równoległe	SITA+1OAD: 96 PL+1OAD: 94	30	30	Superiority		4/5
<b>T-EMERGE</b>	TAK	TAK	równoległe	SITA+1OAD: 185	156**	24**	Niezdefiniowana		5/5

Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zasłепienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji\$	Czas trwania leczenia (tyg.)	Okres raportowanych danych (tyg.)*	Testowana hipoteza (dla uwzględnionych porównań)	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
<b>(Bergental/2012)</b>				PL+10AD: 93				skuteczności&	
<b>Badania dotyczące porównania: WILD+10AD vs PL+10AD, WILD+10AD vs 2OAD, WILD+10AD vs NPH+10AD</b>									
<b>Bolli 2009</b>	TAK	NIE#	równoległe	WILD+10AD: 295 2OAD: 281	52	52	Non-inferiority	Zachowana w ocenie skuteczności, niezachowana w ocenie bezpieczeństwa	3/5
<b>Bosi 2007</b>	TAK	TAK	równoległe	WILD+10AD: 185 PL+10AD: 182	24	24	Niezdefiniowana	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	3/5
<b>Derosa 2012b</b>	TAK	TAK	równoległe	WILD+10AD: 84 PL+10AD: 83	52	52	Niezdefiniowana	Niezachowana w ocenie skuteczności; zachowana w ocenie bezpieczeństwa	5/5
<b>Derosa 2014</b>	TAK	TAK	równoległe	WILD+10AD: 86 2OAD: 81	24	24	Niezdefiniowana	Zachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa	5/5
<b>Ferrannini 2009</b>	TAK	TAK	równoległe	WILD+10AD: 1396 2OAD: 1393	104	52, 104	Non-inferiority	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (za wyjątkiem utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych)	4/5
<b>Filozof 2010</b>	TAK	TAK	równoległe	WILD+10AD: 513 2OAD: 494	52	52	Non-inferiority	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (za wyjątkiem zmiany masy ciała oraz utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń	5/5



Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zaslepienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji\$	Czas trwania leczenia (tyg.)	Okres raportowanych danych (tyg.)*	Testowana hipoteza (dla uwzględnionych porównań)	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
<b>Forst 2015</b>	TAK	TAK	równoległe	WILD+1OAD: 83 NPH+1OAD: 79	24	24	Superiority	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (za wyjątkiem utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych)	4/5
<b>Garber 2008</b>	TAK	TAK	równoległe	WILD+1OAD: 170 PL+1OAD: 176	24	24	Superiority	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa (za wyjątkiem utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych)	5/5

\* Wyszczególnione zostały wyłącznie okresy uwzględnione w niniejszej analizie

^ W niniejszej analizie zostały uwzględnione wyniki dla 26 tygodni leczenia ponieważ tylko w tym okresie analizowana była grupa PL+1OAD

^^ Dla 26 tygodni leczenia

\*\* W niniejszej analizie zostały uwzględnione wyniki dla 24 tygodni leczenia ponieważ tylko w tym okresie analizowana była grupa PL+1OAD

& W badaniu T-EMERGE (Bergental 2012) nie przedstawiono informacji na temat zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniach leczenia

\$ Liczba pacjentów zrandomizowanych

# W badaniu Boili 2009 podwójnemu zaslepieniu (double-blind) podlegał początkowy 24-tygodniowy okres

Wszystkie zakwalifikowane prace były randomizowanymi badaniami klinicznymi (*podtyp IIA* według klasyfikacji AOTMiT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Większość badań przeprowadzona z zastosowaniem podwójnej ślepej próby (*double-blind*) z wyjątkiem 1 badania (*Bolli 2009*), w którym podwójnemu zaślepieniu (*double-blind*) podlegał początkowy 24-tygodniowy okres leczenia.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy skali Jadad. Maksymalna możliwa liczba punktów do uzyskania wynosiła 5. Jakość większości badań została oceniona na bardzo wysoką lub wysoką – 14 badań uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5), 15 badań uzyskało ocenę 4/5 w skali Jadad świadcząca o wysokiej wiarygodności. Natomiast 2 badania otrzymały ocenę 3/5 w skali Jadad świadcząca o umiarkowanej wiarygodności.

11 włączonych prób klinicznych została zaprojektowana w metodyce typu *superiority*, natomiast 7 badań było badaniami typu *non-inferiority*. Natomiast 2 badania (*Nauck 2009, Pratley 2009*) zostały zaprojektowane w celu wykazania braku różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami. Z kolei w badaniu Del Prato 2009 testowano zarówno hipotezę *superiority*, jak i *non-inferiority*. W pozostałych badaniach rodzaj zastosowanej hipotezy badawczej był niejasny.

Okres leczenia w poszczególnych badaniach wynosił: od 24/26 do 30 tygodni (19 badań), 52 tygodnie (5 badań) oraz 76-104 tygodnie (7 badań).

W badaniach z długim okresem obserwacji (*Del Prato 2014, Gallwitz 2012, Göke 2010, HARMONY-3 [Ahren 2014], Nauck 2007, Ferannini 2009 -104 tygodnie, Chacra 2009 – 76 tygodni*) podano również wyniki we wcześniejszych punktach czasowych.

Liczebności populacji w większości włączonych badaniach były wysokie, przekraczające 70 pacjentów w jednej z analizowanych grup.

W większości badań włączonych do porównania pośredniego zdaniem autorów przeglądu w ocenie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT. W analizie skuteczności reguła ITT została zachowana w 5 próbach klinicznych. Natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa reguła ITT została zachowana w ok. 20 badaniach włączonych do porównania pośredniego.

#### **4.1.2. Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego metodą MTC**

Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów oraz kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 9.4).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC.

Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Populacja	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup>	Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach	HbA <sub>1c</sub> , średnia w %	FPG, średnia w mmol/l
<b>Badania dotyczące porównania: ALO+1OAD vs PL+1OAD, ALO+1OAD vs 2OAD</b>							
<b>DeFronzo 2012</b>	TZDM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	ALO+1OAD: 53,7 PL+1OAD: 55,2 2OAD: 56,1	ALO+1OAD: 38,8 PL+1OAD: 47,3 2OAD: 48,8	ALO+1OAD: 31,5 PL+1OAD: 30,6 2OAD: 31,4	ALO+1OAD: 5,6 PL+1OAD: 6,0 2OAD: 7,6	ALO+1OAD: 8,6 PL+1OAD: 8,5 2OAD: 8,5	ALO+1OAD: 10,2 PL+1OAD: 9,8 2OAD: 9,7
	TZDM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	ALO+1OAD: 55,5 2OAD: 55,4	ALO+1OAD: 51,1 2OAD: 50,5	ALO+1OAD: 31,3 2OAD: 31,1	ALO+1OAD: 5,4 2OAD: 5,5	ALO+1OAD: 7,6 2OAD: 7,6	bd
<b>Nauck 2009</b>	TZDM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	ALO+1OAD: 54 PL+1OAD: 56	ALO+1OAD: 45,7 PL+1OAD: 48	ALO+1OAD: 32 PL+1OAD: 32	ALO+1OAD: 6 PL+1OAD: 6	ALO+1OAD: 7,9 PL+1OAD: 8,0	ALO+1OAD: 9,5 PL+1OAD: 10,0
	TZDM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu SU w monoterapii	ALO+1OAD: 56,5 PL+1OAD: 57,1	ALO+1OAD: 50,0 PL+1OAD: 51,5	ALO+1OAD: 30,0 PL+1OAD: 30,0	ALO+1OAD: 7,6 PL+1OAD: 7,7	bd	bd
<b>Badania dotyczące porównania: LINA+1OAD vs PL+1OAD, LINA+1OAD vs 2OAD</b>							
<b>Gallwitz 2012</b>	TZDM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii lub MET w skojarzeniu z innym OAD	LINA+1OAD: 59,8 2OAD: 59,8	LINA+1OAD: 60 2OAD: 61	LINA+1OAD: 30,2 2OAD: 30,3	bd	LINA+1OAD: 7,7 2OAD: 7,7	LINA+1OAD: 9,1 2OAD: 9,2
	TZDM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy braku wcześniejszego leczenia lub	LINA+1OAD: 55,6 PL+1OAD: 52,9	LINA+1OAD: 51,0 PL+1OAD: 56,9	LINA+1OAD: 29,7 PL+1OAD: 28,9	LINA+1OAD: bd PL+1OAD: bd	LINA+1OAD: 8,7 PL+1OAD: 8,7	LINA+1OAD: 11,0 PL+1OAD: 10,6

Badanie	Populacja	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup>	Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach	HbA <sub>1c</sub> , średnia w %	FPG, średnia w mmol/l
	zastosowanie nie więcej niż 1 OAD						
<b>Taskinen 2011</b>	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii lub MET w skojarzeniu z innym OAD (nie więcej niż 1 OAD)	LINA+1OAD: 56,5 PL+1OAD: 56,6	LINA+1OAD: 53 PL+1OAD: 57	LINA+1OAD: 29,85 PL+1OAD: 30,05	LINA+1OAD: bd PL+1OAD: bd	LINA+1OAD: 8,02 PL+1OAD: 8,09	LINA+1OAD: 9,4 PL+1OAD: 9,2
<b>Badania dotyczące porównania: SAKS+1OAD vs PL+1OAD, SAKS+1OAD vs ZOAD</b>							
<b>Chacra 2009</b>	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu SU w monoterapii (submaksymalna dawka)	SAKS+1OAD: 54,9 PL+1OAD: 55,1	SAKS+1OAD: 43,5 PL+1OAD: 46,1	SAKS+1OAD: 29,2 PL+1OAD: 28,8	SAKS+1OAD: 6,8 PL+1OAD: 6,8	SAKS+1OAD: 8,5 PL+1OAD: 8,4	SAKS+1OAD: 9,72* PL+1OAD: 9,72*
<b>DeFronzo 2009</b>	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	SAKS+1OAD: 54,7 PL+1OAD: 54,8	SAKS+1OAD: 53,9 PL+1OAD: 53,6	SAKS+1OAD: 31,2 PL+1OAD: 31,6	SAKS+1OAD: 6,4 PL+1OAD: 6,7	SAKS+1OAD: 8,1 PL+1OAD: 8,1	SAKS+1OAD: 10* PL+1OAD: 9,67
<b>Jadzinsky 2009</b>	T2DM; brak wcześniejszego leczenia lub stosowanie terapii przeciwcukrzycowej przez <1 mies. od momentu diagnozy i niestosowanie terapii hipoglikemizującej przez > niż 3 kolejne dni lub ogółem 7 dni w ciągu 8 tyg. przed skriningiem.	SAKS+1OAD: 52,0 PL+1OAD: 51,8	SAKS+1OAD: 51,6 PL+1OAD: 49,7	SAKS+1OAD: 29,9 PL+1OAD: 30,2	SAKS+1OAD: 2,0 PL+1OAD: 1,7	SAKS+1OAD: bd PL+1OAD: bd	SAKS+1OAD: 11,06* PL+1OAD: 11*
<b>GENERATION (Scherthauer 2015)</b>	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	SAKS+1OAD: 72,5 ZOAD: 72,7	SAKS+1OAD: 60,3 ZOAD: 63,3	SAKS+1OAD: 29,9 ZOAD: 29,3	SAKS+1OAD: 7,6 ZOAD: 7,6	SAKS+1OAD: 7,58 ZOAD: 7,62	SAKS+1OAD: bd ZOAD: bd

Badanie	Populacja	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup>	Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach	HbA <sub>1c</sub> , średnia w %	FPG, średnia w mmol/l
<b>Göke 2010</b>	TZDM niewłaściwie kontrolowana (nieodstępczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	SAKS+1OAD: 57,5 2OAD: 57,6	SAKS+1OAD: 49,5 2OAD: 54,0	SAKS+1OAD: 31,5 2OAD: 31,3	SAKS+1OAD: 5,4 2OAD: 5,5	SAKS+1OAD: 7,7 2OAD: 7,7	SAKS+1OAD: 9,06* 2OAD: 8,94*
	TZDM niewłaściwie kontrolowana (nieodstępczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii (submaksymalna dawka)	SAKS+1OAD: 58,7 PL+1OAD: 58,6	SAKS+1OAD: 59,9 PL+1OAD: 54,7	SAKS+1OAD: 32,1 PL+1OAD: 31,2	SAKS+1OAD: 6,0 PL+1OAD: 6,9	SAKS+1OAD: 7,7 PL+1OAD: 7,8	SAKS+1OAD: 9,26 PL+1OAD: 9,51
<b>Badania dotyczące porównania: SITA+1OAD, SITA vs 2OAD</b>							
<b>AWARD-5 (Nauck 2014)</b>	TZDM niewłaściwie kontrolowana (nieodstępczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu: a) ćwiczeń i diety b) lub przy zastosowaniu OAD monoterapii c) lub przy zastosowaniu leczenia skojarzonego (MET + inny OAD)	SITA+1OAD: 54 PL+1OAD: 55	SITA+1OAD: 48 PL+1OAD: 51	SITA+1OAD: 31,0 PL+1OAD: 31,0	SITA+1OAD: 7,0 PL+1OAD: 7,0	SITA+1OAD: 8,1 PL+1OAD: 8,1	SITA+1OAD: bd PL+1OAD: bd
	TZDM niewłaściwie kontrolowana (nieodstępczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET lub innego OAD w monoterapii lub MET w skojarzeniu z innym OAD	SITA+1OAD: 54,4 PL+1OAD: 54,7	SITA+1OAD: 55,8 PL+1OAD: 59,5	SITA+1OAD: 30,9 PL+1OAD: 31,5	SITA+1OAD: 6,0 PL+1OAD: 6,6	SITA+1OAD: 8,0 PL+1OAD: 8,0	SITA+1OAD: 9,4 PL+1OAD: 9,7
<b>Derosa 2012a</b>	TZDM; brak wcześniejszego leczenia oraz nieodpowiednia kontrola glikemii	SITA+1OAD: 55,9 PL+1OAD: 54,8	SITA+1OAD: 46,2 PL+1OAD: 50,6	SITA+1OAD: 28,1 PL+1OAD: 28,9	SITA+1OAD: 5,8 PL+1OAD: 5,4	SITA+1OAD: 8,1 PL+1OAD: 8,0	SITA+1OAD: 7,94* PL+1OAD: 7,83*
	TZDM niewłaściwie kontrolowana (nieodstępczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w	SITA+1OAD: 52 2OAD: 53	SITA+1OAD: 52 2OAD: 48	SITA+1OAD: 32,0 2OAD: 32,0	SITA+1OAD: 5,0 2OAD: 6,0	SITA+1OAD: 8,5 2OAD: 8,5	SITA+1OAD: 9,1 2OAD: 9,1



Badanie	Populacja	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup>	Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach	HbA <sub>1c</sub> , średnia w %	FPG, średnia w mmol/l
<b>HARMONY-3</b> (Ahren 2014)	monoterapii						
	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	SITA+1OAD: 54,3 PL+1OAD: 56,1	SITA+1OAD: 46,0 PL+1OAD: 49,5	SITA+1OAD: 32,5 PL+1OAD: 32,8	SITA+1OAD: 5,8 PL+1OAD: 6,7	SITA+1OAD: 8,1 PL+1OAD: 8,2	SITA+1OAD: 9,2 PL+1OAD: 9,0
<b>Hermansen</b> <b>2007</b>	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu SU (glimepiryd) w monoterapii lub SU (glimepiryd) skojarzonego z MET, zastosowaniu innego OAD w monoterapii lub w podwójnej lub potrójnej kombinacji, lub przy nieprzyjmowaniu żadnych leków z grupy OAD	SITA+1OAD: 54,4 PL+1OAD: 55,2	SITA+1OAD: 52,8 PL+1OAD: 54,7	SITA+1OAD: 31,0 PL+1OAD: 30,7	SITA+1OAD: 7,2 PL+1OAD: 8,0	SITA+1OAD: 8,42 PL+1OAD: 8,43	SITA+1OAD: 10,14* PL+1OAD: 10,27*
	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	SITA+1OAD: 55,5 PL+1OAD: 55,3	SITA+1OAD: 47,0 PL+1OAD: 51,4	SITA+1OAD: 32,0 PL+1OAD: 31,1	SITA+1OAD: 6,8 PL+1OAD: 6,8	SITA+1OAD: 7,9 PL+1OAD: 8,0	SITA+1OAD: 9,4 PL+1OAD: 9,1
<b>Lavalle-</b> <b>Gonzalez 2013</b>	monoterapii						
	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	SITA+1OAD: 56,8 2OAD: 56,6	SITA+1OAD: 57,1 2OAD: 61,3	SITA+1OAD: 31,2 2OAD: 31,3	SITA+1OAD: 6,5 2OAD: 6,1	SITA+1OAD: 7,7 2OAD: 7,6	SITA+1OAD: 9,2 2OAD: 9,1
<b>Nauck 2007</b>	monoterapii						
	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu OAD w monoterapii lub MET w skojarzeniu z innym OAD, lub przy nieprzyjmowaniu żadnych leków z grupy OAD	SITA+1OAD: 53,6 PL+1OAD: 56,1	SITA+1OAD: 51 PL+1OAD: 41,5	SITA+1OAD: 30,1 PL+1OAD: 34,4	SITA+1OAD: 8,4 PL+1OAD: 7,3	SITA+1OAD: 9,3 PL+1OAD: 9,1	SITA+1OAD: 11,2 PL+1OAD: 11,0
<b>Raz 2008</b>	monoterapii						
	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy						

Badanie	Populacja	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup>	Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach	HbA <sub>1c</sub> , średnia w %	FPG, średnia w mmol/l
	zastosowaniu MET lub innego OAD w monoterapii lub MET w skojarzeniu z innym OAD						
<b>T-EMERGE (Bergental 2012)</b>	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	SITA+1OAD: 55,5 PL+1OAD: 56,1	SITA+1OAD: 59 PL+1OAD: 52	SITA+1OAD: 32,4 PL+1OAD: 32,5	SITA+1OAD: 6,0 PL+1OAD: 5,5	SITA+1OAD: 7,94 PL+1OAD: 8,03	SITA+1OAD: 9,40 PL+1OAD: 9,66
<b>Badania dotyczące porównania: WILD+1OAD vs PL+OAD, WILD+1OAD vs 2OAD, WILD+1OAD vs NPH+1OAD</b>							
<b>Bolli 2009</b>	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	WILD+1OAD: 56,3 2OAD: 57,0	WILD+1OAD: 61,7 2OAD: 64,1	WILD+1OAD: 32,2 2OAD: 32,1	WILD+1OAD: 6,4 2OAD: 6,4	WILD+1OAD: 8,4 2OAD: 8,4	WILD+1OAD: 10,9 2OAD: 11,0
<b>Bosi 2007</b>	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	WILD+1OAD: 53,9 PL+1OAD: 54,5	WILD+1OAD: 61,5 PL+1OAD: 53,1	WILD+1OAD: 32,9 PL+1OAD: 33,2	WILD+1OAD: 5,8 PL+1OAD: 6,2	WILD+1OAD: 8,4 PL+1OAD: 8,3	WILD+1OAD: 9,9 PL+1OAD: 10,1
<b>Derosa 2012b</b>	T2DM; brak wcześniejszego leczenia oraz nieodpowiednia kontrola glikemii	WILD+1OAD: 54,2 PL+1OAD: 52,4	WILD+1OAD: 50 PL+1OAD: 52	WILD+1OAD: 27,9 PL+1OAD: 27,8	WILD+1OAD: 6,1 PL+1OAD: 6,3	WILD+1OAD: 8,1 PL+1OAD: 8,2	WILD+1OAD: 7,72* PL+1OAD: 7,83*
<b>Derosa 2014</b>	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	WILD+1OAD: 59,8 2OAD: 57,2	WILD+1OAD: 48,8 2OAD: 49,4	WILD+1OAD: 27,9 2OAD: 27,6	WILD+1OAD: 6,9 2OAD: 6,8	WILD+1OAD: 7,9 2OAD: 7,7	WILD+1OAD: 7,78* 2OAD: 10,17
<b>Ferrannini 2009</b>	T2DM niewłaściwie kontrolowana (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	WILD+1OAD: 57,50 2OAD: 57,46	WILD+1OAD: 52,8 2OAD: 54,1	WILD+1OAD: 31,80 2OAD: 31,69	WILD+1OAD: 5,71 2OAD: 5,75	WILD+1OAD: 7,31 2OAD: 7,30	WILD+1OAD: 9,16 2OAD: 9,16

## Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Badanie	Populacja	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup>	Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach	HbA <sub>1c</sub> , średnia w %	FPG, średnia w mmol/l
<b>Filozof 2010</b>	TZDM niewłaściwie kontrolowana (niedostateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu MET w monoterapii	WILD+1OAD: 59,2	WILD+1OAD: 52,2	WILD+1OAD: 31,2	WILD+1OAD: 6,4	WILD+1OAD: 8,5	WILD+1OAD: 10,8
		ZOAD: 59,7	ZOAD: 51,8	ZOAD: 30,8	ZOAD: 6,8	ZOAD: 8,5	ZOAD: 10,6
<b>Forst 2015</b>	TZDM niewłaściwie kontrolowana (niedostateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu SU w monoterapii	WILD+1OAD: 65,9	WILD+1OAD: 56,1	WILD+1OAD: 29,7	WILD+1OAD: 7,3	WILD+1OAD: 7,6	bd
		NPH+1OAD: 67,6	NPH+1OAD: 60,8	NPH+1OAD: 31,4	NPH+1OAD: 8,6	NPH+1OAD: 7,7	
<b>Garber 2008</b>	TZDM niewłaściwie kontrolowana (niedostateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu SU w monoterapii	WILD+1OAD: 58,6	WILD+1OAD: 59,1	WILD+1OAD: 32,2	WILD+1OAD: 6,9	WILD+1OAD: 8,5	WILD+1OAD: 10,5
		PL+1OAD: 57,9	PL+1OAD: 58,3	PL+1OAD: 31,0	PL+1OAD: 7,8	PL+1OAD: 8,5	PL+1OAD: 10,3

\* Przeliczono z mg/dl na mmol/l

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z cukrzycą typu 2. W 16 badaniach (*DeFronzo 2012*, *Del Prato 2014*, *Nauck 2009*, *DeFronzo 2009*, *GENERATION [Scherthaner 2015]*, *Göke 2010*, *PROMPT [Hermans 2012]*, *DURATION-2 [Bergenstal 2010]*, *HARMONY-3 [Ahren 2014]*, *Lavalle-Gonzalez 2013*, *T-EMERGE [Bergenstal 2012]*, *Bolli 2009*, *Bosi 2007*, *Derosa 2014*, *Ferrannini 2009*, *Filozof 2010*) populację docelową stanowili pacjenci z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (niedostateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu metforminy w monoterapii. W 4 badaniach (*Pratley 2009*, *Chacra 2009*, *Forst 2015*, *Garber 2008*) populację docelową stanowili pacjenci z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (niedostateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu pochodnych sulfonylomocznika w monoterapii. W 4 badaniach (*Gallwitz 2012*, *Taskinen 2011*, *Charbonnel 2006*, *Raz 2008*) skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniano u chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności metforminy lub innego OAD w monoterapii lub po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z innym OAD. W próbach klinicznych *Derosa 2012a* oraz *Derosa 2012b* uczestniczyli pacjenci z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 niepoddani wcześniej leczeniu. Jednakże autorzy analizy założyli, iż badania, w których w okresie *run-in* stosowane są doustne leki przeciwcukrzycowe przez co najmniej 2 tygodnie, spełniają kryteria włączenia do analizy. Do pozostałych 5 badań włączano pacjentów: z niedostateczną kontrolą glikemii przy braku wcześniejszego leczenia lub zastosowaniu nie więcej niż jednego OAD (*Haak 2012*), niepoddanych wcześniej leczeniu lub stosujących terapię przeciwcukrzycową przez <1 mies. od momentu diagnozy i niestosujących terapii hipoglikemizującej przez > niż 3 kolejne dni lub ogółem 7 dni w ciągu 8 tyg. przed skriningiem (*Jadzinsky 2009*), z niedostateczną kontrolą glikemii przy zastosowaniu: a) ćwiczeń i diety b) lub przy zastosowaniu OAD monoterapii c) lub przy zastosowaniu leczenia skojarzonego (metformina + inny OAD) [*AWARD-5*], z niedostateczną kontrolą glikemii przy zastosowaniu pochodnej sulfonylomocznika w monoterapii lub pochodnej sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą, zastosowaniu innego OAD w monoterapii lub w podwójnej lub potrójnej kombinacji, lub przy nieprzyjmowaniu żadnych leków z grupy OAD (*Hermansen 2007*), z niedostateczną kontrolą glikemii przy zastosowaniu OAD w monoterapii lub metforminy w skojarzeniu z innym OAD, lub przy nieprzyjmowaniu żadnych leków z grupy OAD (*Nauck 2007*).

Średnia wieku w większości badań była podobna i wynosiła 52-52 lat. Jedynie w badaniach *GENERATION [Scherthaner 2015]* oraz *Forst 2015* średnia wieku była wyższa i wahała się w zakresie 66-73 lat. Czas trwania cukrzycy typu 2 w większości prac był zbliżony i 5,0-8,6 lat. Wyjątek stanowiło badanie *Jadzinsky 2009*, w którym czas trwania choroby wynosił ok. 2 lat.

Średnia wartość BMI we wszystkich włączonych badaniach była zbliżona i wynosiła 27,6-34,4 kg/m<sup>2</sup>. Średni poziom HbA<sub>1c</sub> wynosił 7,3-9,3%. Najwyższy poziom HbA<sub>1c</sub> odnotowano w badaniu *Raz 2008*, gdzie wynosił 9,1-9,3%. Natomiast średni poziom FPG wynosił 7,72-11,2 mmol/l.

Badania zostały przeprowadzone w populacji, w której większość stanowili pacjenci o rasie kaukaskiej.

#### 4.1.3. Opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą MTC

Szczegółowe charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 9.4).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące interwencji zastosowanych w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC.

Tabela 7. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podanie leku	Leczenie ratunkowe
<b>DeFronzo 2012</b>	ALO+MET	ALO: 25 mg raz dziennie	Doustnie w formie tabletki	-
	PL+MET PIO+MET	MET: w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg) PIO: 30 mg raz dziennie		
<b>Del Prato 2014</b>	ALO+MET	ALO: 25 mg raz dziennie	Doustnie w formie tabletki	-
	SU+MET	MET: w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg lub maksymalnie tolerowanej) Glipizyd (SU): po upływie co najmniej 2 tyg. leczenia, ale przed 20 tyg., uczestnicy z utrzymującą się hiperglikemią (stężenie glukozy na czczo ≥250 mg/dl) otrzymywali zwiększoną dawkę glipizydu do max. 20 mg (miareczkowana w odstępach 4 tyg. po 5 mg)		
<b>Nauck 2009</b>	ALO+MET	ALO: 25 mg raz dziennie	Doustnie w formie tabletki	-
	PL+MET	MET: w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg)		
<b>Pratley 2009</b>	ALO+SU	ALO: 25 mg raz dziennie	Doustnie w formie tabletki	-
	PL+SU	Glitburyd (SU): w dawce ≥10 mg/dziennie (lub ≥5 mg, jeżeli w okresie skriningu stwierdzono brak tolerancji dla dawki ≥10 mg/dziennie)		
<b>Badania dotyczące porównania: LINA+10AD vs PL+10AD, LINA+10AD vs 2OAD</b>				
<b>Gallwitz 2012</b>	LINA+MET	LINA: 5 mg raz dziennie	Doustnie w formie tabletki	Dozwolone było rozpoczęcie terapii ratunkowej (pioglitazon), jeżeli FPG >13,3 mmol/L lub HbA <sub>1c</sub> >8,5% w okresie od 28 tyg. do 104 tyg. leczenia
	SU+MET	MET: w dawce sprzed badania Glimepiryd (SU): 1 mg raz dziennie, dawka glimepirydu była miareczkowana stopniowo (o 1 mg) w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 12 tyg. leczenia do maksymalnej dawki 4 mg/dzień. Dawka była zwiększana przez badaczy, jeżeli FPG > 6,1 mmol/L.		
<b>Haak 2012</b>	LINA+MET	LINA: 2,5 mg dwa razy dziennie	Doustnie w formie tabletki	-
	PL+MET	MET: 500 mg dwa razy dziennie		
<b>Taskinen 2011</b>	LINA+MET	LINA: 5 mg raz dziennie	Doustnie w formie tabletki	Terapia ratunkowa (SU) mogła być rozpoczęta pomiędzy 3 i 7 wizytą w ciągu pierwszych 12 tyg. leczenia,
	PL+MET	MET: w dawce sprzed badania		



				jeżeli poziom glukozy >13,3 mmol/l lub 11,1 mmol/l (całonocny pomiar) lub >22,2 mmol/l (podczas losowo dokonanego pomiaru) w ostatnich 12 tyg. leczenia.
<b>Badania dotyczące porównania: SAKS+10AD vs PL+10AD, SAKS+10AD vs ZOAD</b>				
<b>Chacra 2009</b>	SAKS+SU PL+SU	SAKS: 5 mg raz dziennie Gliburyd (SU): 7,5 mg/dzień. W grupie PL+SU: gliburzyd mierzczowano od dawki 2,5 mg do 15 mg/dzień	Doustnie w formie tabletki	Pacjenci otrzymywali leczenie ratunkowe, jeżeli średnie FPG wynosilo: >240 mg/dl (tydzień 4 i 6), >220 mg/dl (tydzień 8), >200 mg/dl (tydzień 12, 16, 20 i 24) lub gdy całkowite średnie stężenie glukozy na czczo wynosilo: >221 mg/dl (tydzień 4 i 6), >203 mg/dl (tydzień 8) lub >185 mg/dl (tydzień 12, 16, 20 i 24).
<b>DeFranzo 2009</b>	SAKS+MET PL+MET	SAKS: 5 mg raz dziennie MET: w stabilnej dawce 1500-2500 mg	Doustnie w formie tabletki	-
<b>Jadzinsky 2009</b>	SAKS+MET PL+MET	SAKS: 5 mg raz dziennie MET: 500 mg W 1 tyg. dawka MET była mierzczowana do 1000 mg/dzień. Od 2-5 tyg. dawka MET była zwiększana w oparciu o poziom FPG (>110 mg/dl) od 500 mg/dzień do maksymalnej tolerowanej dawki 2000 mg/dzień	Doustnie w formie tabletki	Terapia ratunkowa (pioglitazon) stosowana, jeżeli FPG > 240 mg/dl (tydzień 6); >220 mg/dl (tydzień 8), >200 mg/dl (w tygodniu 12, 16, 20 i 24).
<b>GENERATION (Schernthaler 2015)</b>	SAKS+MET SU+MET	SAKS: 5 mg raz dziennie MET: w stabilnej dawce sprzed badania Glimepiryd (SU): 1-6 mg raz dziennie Dawka glimepirydu była mierzczowana co 3 tyg. w dawce 1 lub 2 mg/dzień aż do max. Dawki 6 mg/dzień (do osiągnięcia optymalnego FPG ≤6,1 mmol/L)	Doustnie w formie tabletki	-
<b>Göke 2010</b>	SAKS+MET SU+MET	SAKS: 5 mg raz dziennie MET w stabilnej dawce 1500-3000 mg/dzień Glipizyd (SU): 5-20 mg raz dziennie Dawka glipizydu była mierzczowana do uzyskania	Doustnie w formie tabletki	-

	<p>optymalnego efektu FPG <math>\leq 110</math> mg/dl lub do najwyższej tolerowanej dawki w trakcie 18 tyg. okresu miareczowania</p> <p>SAKS: 5 mg raz dziennie +MET w dawce sprzed badania                  PL+MET: w dawce sprzed badania oraz w dawce 500 mg raz lub dwa razy dziennie (w zależności od ostatecznie zdeterminowanego poziomu miareczowania). Dawka MET mogła być miareczkowana przez dodanie tabletki MET lub placebo (dla pacjentów z grupy SAKS+MET) pomiędzy 2 i 12 tyg. leczenia, na podstawie pomiaru poziomu glukozy przed 2 tyg. tolerancji GI i FPG. Dla 200 mg MET dawkowanie wynosiło 2x500 mg rano i 2x500 mg wieczorem; dla 2500 mg MET dodatkowe 500 mg było dodawane w czasie lunchu. Miareczkowanie MET lub placebo dokonywano w celu osiągnięcia FPG <math>\leq 6,1</math> mmol/L lub wyższej, tolerowanej dawki podczas pierwszych 12 tyg. (poza 12 tyg. leczenia miareczkowanie nie było dozwolone).</p>	
<b>PROMPT (Hermans 2012)</b>	<p>SAKS+MET                  PL+MET</p>	<p>Doustnie w formie tabletki</p>
<b>Badania dotyczące porównania: SITA+1OAD, SITA vs 2OAD</b>		
<b>AWARD-5 (Nauck 2014)</b>	<p>SITA+MET                  PL+MET</p> <p>MET: w stałej dawce sprzed badania (<math>\geq 1500</math> mg/dzień)                  Przed badaniem 11 tygodniowy okres wprowadzenia (terapia metforminą)</p>	<p>SITA: 100 mg raz dziennie</p> <p>Doustnie w formie tabletki</p>
<b>Charbonnel 2006</b>	<p>SITA+MET                  PL+MET</p> <p>SITA: 100 mg raz dziennie                  MET: w stałej dawce <math>\geq 1500</math> mg/dzień</p>	<p>Terapia ratunkowa (pioglitazon) była dozwolona, gdy FPG <math>&gt; 15</math> mmol/l do 6 tyg. leczenia, <math>&gt; 13,3</math> mmol/l po 6-12 tyg., <math>&gt; 11,1</math> mmol/l po 12 tyg.</p> <p>Doustnie w formie tabletki</p>
<b>Derosa 2012a</b>	<p>SITA+MET                  PL+MET</p> <p>MET: w dawce sprzed badania (2500±500 mg/dobę)</p>	<p>Doustnie w formie tabletki</p>
<b>DURATION-2 (Bergental 2010)</b>	<p>SITA+MET+PL                  PIO+MET+PL</p> <p>MET w stałej dawce sprzed badania                  Pioglitazon: 45 mg raz dziennie                  PL raz w tygodniu</p>	<p>SITA, MET: doustnie w formie tabletki                  PL: iniekcja podskórna</p>
<b>HARMONY-3 (Ahren 2014)</b>	<p>SITA+MET                  PL+MET</p> <p>SITA: 100 mg raz dziennie                  MET: w stałej dawce sprzed badania</p>	<p>Doustnie w formie tabletki</p> <p>Po 4 tyg. zwiększenia dawki leku, pacjenci spełniający kryteria, w tym dotyczące progu FPG i HbA1c mogli</p>

				otrzymywać terapię ratunkową, gdy FPG $\geq 280$ mg/dL (2-4 tyg.), $\geq 250$ mg/dL (4-12 tyg.) oraz HbA1c $\geq 8,5\%$ i $\leq 0,5\%$ redukcji od wartości początkowej do 12 tyg. i do 24 tyg.; $\geq 8,5\%$ od 24 tyg. do 104 tyg.
<b>Hermansen 2007</b>	SITA+SU PL+SU	Glimepiryd (SU): w stabilnej dawce ( $\geq 4$ mg/dzień do max. dawki 8 mg/dzień)	SITA: 100 mg raz dziennie	Pacjenci mogli otrzymywać terapię ratunkową (pioglitazon 30 mg/dzień) jeżeli FPG wynosiło $>270$ mg/dl w okresie od 1 dnia do 6 tyg., $>240$ mg/dl w okresie od 6 do 12 tyg., $>$ mg/dl w okresie od 12 do 24 tyg.
<b>Lavalle-Gonzalez 2013</b>	SITA+MET PL+MET	MET: w stabilnej dawce, zgodnej z protokołem badania	SITA: 100 mg raz dziennie	Dopuszczone tylko w II fazie nie będącej przedmiotem analizy
<b>Nauck 2007</b>	SITA+MET SU+MET	MET: w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$ mg) Glipizyd (SU): 5 mg raz dziennie Dawka glipizydu była miarczkowana zgodnie z protokołem badania, do maksymalnej dawki 20 mg/dzień (4 tabletki dziennie). W pierwszych 18 tyg. leczenia dawka była zwiększana, jeżeli poziom glukozy przed posiłkiem $>6,1$ mmol/l ( $110$ mg/dl).	SITA: 100 mg raz dziennie	
<b>Raz 2008</b>	SITA+MET PL+MET	MET: w stabilnej dawce $\geq 1500$ mg/dzień	SITA: 100 mg raz dziennie	
<b>T-EMERGE (Bergental 2012)</b>	SITA+MET PL+MET	MET: w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$ mg)	SITA: 100 mg raz dziennie	
<b>Badania dotyczące porównania: WILD+10AD vs PL+OAD, WILD+10AD vs 20AD, WILD+10AD vs NPH+10AD</b>				
<b>Bolli 2009</b>	WILD+MET PIO+MET	MET: w dawce sprzed badania (MET w stabilnej dawce $\geq 1500$ mg/dzień) PIO: 30 mg raz dziennie	WILD: 50 mg dwa razy dziennie	
<b>Bosfi 2007</b>	WILD+MET PL+MET	MET: w dawce sprzed badania ( $\geq 1500$ mg/dzień)	WILD: 50 mg dwa razy dziennie	

<b>Derosa 2012b</b>	WILD+MET PL+MET	WILD: 50 mg dwa razy dziennie MET: w dawce sprzed badania (2500±500 mg/dobę)	Doustnie w formie tabletki	-
<b>Derosa 2014</b>	WILD+MET SU+MET	WILD: 50 mg dwa razy dziennie MET w dawce sprzed badania Glimepiryd (SU): 2mg trzy razy dziennie	Doustnie w formie tabletki	-
<b>Ferrannini 2009</b>	WILD+MET SU+MET	WILD: 50 mg dwa razy dziennie MET: w dawce sprzed badania Glimepiryd (SU): w początkowej dawce 2 mg raz dziennie (końcowa 6 mg/dzień)	Doustnie w formie tabletki	-
<b>Filozof 2010</b>	WILD+MET SU+MET	WILD: 50 mg dwa razy dziennie MET: w stabilnej dawce 1500 mg dziennie Gliklazyd (SU): 80 mg raz dziennie Początkowa dawka gliklazylu wynosiła 80 mg/dzień i była zwiększona do 320 mg/dzień jeżeli poziom FPG wynosił >7,0 mmol/l lub glukozy we krwi na czczo > 6,3 mmol/l (podczas wizyty 3, 4 i 5).	Doustnie w formie tabletki	-
<b>Forst 2015</b>	WILD-SU NPH+SU	WILD: 50 mg raz dziennie Glimepiryd (SU): w dawce sprzed badania NPH: przed snem; dawka insuliny była mierzona przez okres pierwszych 4 tyg. badania w celu uzyskania stężenia glukozy w osoczu na czczo <5,5 mmol/L. Dawki WILD+SU były stałe przez cały okres badania.	Doustnie w formie tabletki	-
<b>Garber 2008</b>	WILD-SU PL+SU	WILD: 50 mg raz dziennie Glimepiryd (SU): 4 mg raz dziennie Dawka glimepirylu mogła zostać zmniejszona do 2 mg/dzień w przypadku wystąpienia hipoglikemii	Doustnie w formie tabletki	-

Wspólną grupą referencyjną pomiędzy badaniami dla ALO+1OAD a wskazanymi komparatorami były: 2OAD oraz PL+1OAD.

W analizie w ramach leczenia skojarzonego z OAD rozważano leczenie z udziałem metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

W 10 włączonych badaniach komparatorem była terapia dwulekowa (metformina + pochodna sulfonilomocznika, pioglitazon + metformina). W 28 badaniach komparatorem było placebo podawane w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. W jednym z włączonych badań komparatorem była zarówno terapia skojarzona (pioglitazon + metformina), jak i placebo podawane w skojarzeniu z metforminą. Zidentyfikowano również 1 próbę kliniczną uwzględniającą połączenia pomiędzy komparatorami (WILD+1OAD vs NPH+1OAD). Uwzględnienie takiego badania umożliwi rozbudowanie sieci połączeń pomiędzy poszczególnymi interwencjami w ramach porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC. Prowadzi to do zwiększenia stabilności oraz zwiększenia precyzji wyników.

W 3 badaniach (*DeFronzo 2012, Del Prato 2014, Nauck 2009*) oceniano ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg), natomiast w jednym badaniu (*Pratley 2009*) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (gliburydem) w dawce  $\geq 10$  mg/dziennie (lub  $\geq 5$  mg jeżeli w okresie skriningu stwierdzono brak tolerancji dla dawki  $\geq 10$  mg/dziennie).

W 3 badaniach (*Gallwitz 2012, Haak 2012, Taskinen 2012*), których zastosowano terapię skojarzoną LINA+MET, preparaty podawane były w następującym schemacie: LINA w dawce 5 mg+MET w dawce sprzed badania. W przypadku porównania SAKS+1OAD vs PL+1OAD, SAKS+1OAD vs 2OAD w 5 badaniach (*DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009, GENERATION (Scherthaner 2015), Göke 2010, PROMPT (Hermans 2012)*) SAKS w dawce 5 mg raz dziennie podawana była w skojarzeniu z MET w dawkach zdefiniowanych w poszczególnych badaniach, natomiast w jednym badaniu (*Chacra 2009*) SAKS w dawce 5 mg raz dziennie podawana była w skojarzeniu z SU (gliburyd) w dawce 7,5 mg/dzień.

W próbach klinicznych dotyczących porównania SITA+1OAD vs PL+1OAD, SITA+1OAD vs 2OAD, SITA w dawce 100 mg raz dziennie podawana była w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania (9 badań: *AWARD-5 [Nauck 2014], Charbonnel 2006, Derosa 2012a, DURATION-2 [Bergental 2010], HARMONY-3 [Ahren 2014], Lavallo-Gonzalez 2013, Nauck 2007, Raz 2008, T-EMERGE [Bergental 2012]*), natomiast w jednym badaniu *Hermansen 2007* SITA w dawce 100 mg raz dziennie podawana była w skojarzeniu z SU.

W badaniach: *Bolli 2009, Bosi 2007, Derosa 2012b, Derosa 2014, Ferrannini 2009, Filozof 2010* WILD podawana była w dawce 50 mg raz dziennie w skojarzeniu z metforminą w stabilnej dawce sprzed badania. Natomiast w badaniu *Garber 2008* WILD podawana była w dawce 50 mg raz dziennie w skojarzeniu z SU (glimpirydem) w dawce sprzed badania.

W przypadku badania (*Forst 2010*) dotyczącego porównania WILD z NPH, oba leki podawane były w skojarzeniu z SU w dawce sprzed badania. W badaniu *Forst 2010* WILD podawana była w dawce 50 mg raz dziennie, natomiast w przypadku NPH dawka insuliny była miareczkowana przez okres pierwszych 4 tyg. badania w celu uzyskania stężenia glukozy w osoczu na czczo  $< 5,5$  mmol/L.

#### 4.1.4. Opis punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą MTC

Należy podkreślić, że w badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach włączonych do bezpośredniego porównania ocenianej interencji (ALO+1OAD) z PL+1OAD lub 2OAD.



Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC w zakresie następujących punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną:

- Zmiana (redukcja) HbA<sub>1c</sub> [%] (analiza w dwóch punktach czasowych: 24-52, 76-104 tyg.);
- Odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> ≤7% (analiza w dwóch punktach czasowych: 24-52, 76-104 tyg.);
- Zmiana (redukcja) FPG [mmol/l] (analiza w dwóch punktach czasowych: 24-52, 76-104 tyg.);
- Zmiana BMI [kg/m<sup>2</sup>] (analiza w dwóch punktach czasowych: 24-52, 76-104 tyg.). W większości badań oceniano wpływ porównywanych interwencji na masę ciała pacjentów, jednak nie przedstawiono danych dotyczących zmiany wskaźnika masy ciała (BMI). Kalkulacje zmiany wskaźnika masy ciała oparto na założeniu, że średnia procentowa zmiana BMI jest równa średniej procentowej zmianie masy ciała. Wartość BMI obliczono na podstawie wzoru BMI=waga/wzrost<sup>2</sup> uwzględniając dane na temat zmiany wagi ciała i przyjmując wzrost na poziomie 170 cm.;
- Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego [mg/dl] (analiza w dwóch punktach czasowych: 24-52, 76-104 tyg.);
- Zmiana poziomu trójglicerydów [mg/dl] (analiza w dwóch punktach czasowych: 24-52, 76-104 tyg.);
- Zmiana poziomu LDL [mg/dl] (analiza w dwóch punktach czasowych: 24-52, 76-104 tyg.);
- Zmiana poziomu HDL [mg/dl] (analiza w dwóch punktach czasowych: 24-52, 76-104 tyg.).

W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa meta-analiza sieciowa została przeprowadzona dla kluczowych punktów końcowych pozwalających wnioskować o bezpieczeństwie porównywanych interwencji:

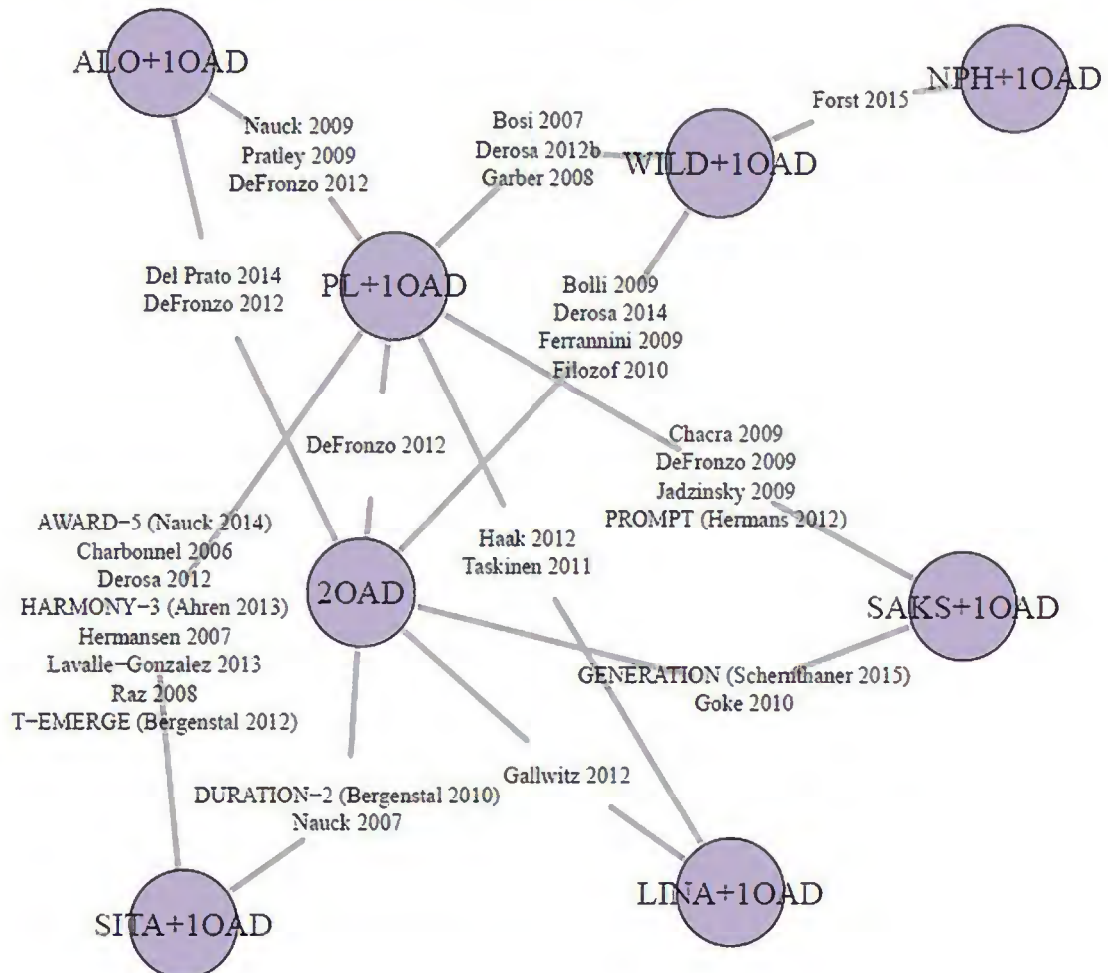
- hipoglikemie ogółem (analiza w dwóch punktach czasowych: 24-52, 76-104 tyg.);
- ciężkie hipoglikemie (analiza w dwóch punktach czasowych: 24-52, 76-104 tyg.);
- hipoglikemie inne niż ciężkie (analiza w dwóch punktach czasowych: 24-52, 76-104 tyg.). Liczbę epizodów hipoglikemii innych niż ciężkie obliczono jako różnicę liczby wszystkich epizodów oraz ciężkich epizodów.

Ponadto w celu uzupełnienia porównania profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorem podstawowym (NPH+OAD) dla 24-52 tygodni przeprowadzono również porównanie pośrednie metodą MTC dla następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzenia niepożądane ogółem.

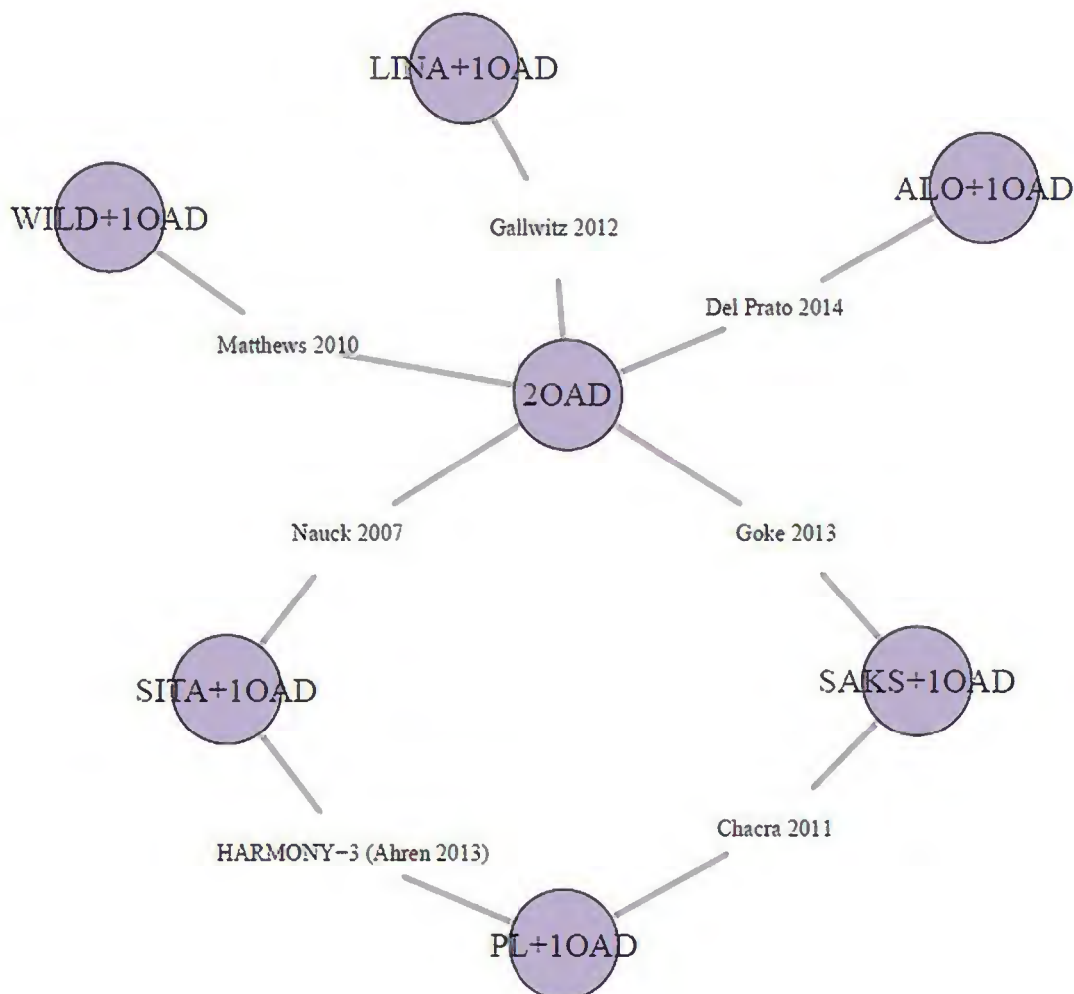
#### 4.2. Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC

Na poniższych rysunkach przedstawiono diagramy potencjalnych sieci przejść dla badań włączonych do porównania pośredniego w dwóch okresach obserwacji (24-52 tyg oraz 76-104 tyg.).

Rysunek 1. Diagram potencjalnych przejść pomiędzy interwencjami (24-52 tyg.)



Rysunek 2. Diagram potencjalnych przejść pomiędzy interwencjami (76-104 tyg.)



#### 4.2.1. Skuteczność kliniczna

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej (MTC) dotyczącej porównania skuteczności alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę podawaną w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika i komparatorów (NPH+OAD, LINA+OAD, SAKS+OAD, SITA+OAD, WILD+OAD).

Szczegółowe dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych zestawiono w tabelach znajdujących się w Załączniku do niniejszej analizy (Rozdział 9.5).

##### 4.2.1.1. Skuteczność kliniczna – analiza dla 24-52 tyg. leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności ALO+OAD z komparatorami dla 24-52 tygodni leczenia dla następujących punktów końcowych: kontrola glikemiczna mierzona HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glikowana) – średnia zmiana względem wartości wyjściowych; liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7%; kontrola glikemiczna mierzona FPG (zmiana poziomu glukozy na czczo) – średnia zmiana względem wartości wyjściowych; zmiana BMI oraz zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, HDL, LDL.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 24-52 tyg. leczenia

ALO+OAD vs	Zmiana (redukcja) HbA <sub>1c</sub> [%]	Odsetek chorych z HbA <sub>1c</sub> ≤7%	Zmiana (redukcja) PPG [mmol/l]	Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego [mg/dl]	Zmiana poziomu trójglicerydów [mg/dl]	Zmiana poziomu LDL [mg/dl]	Zmiana poziomu HDL [mg/dl]
	MD (95% CI)/OR (95% CI)*							
NPH+OAD	0,25 (-2,00; 2,54)	0,82 (0,32; 2,08)	-	-	-	-	-	-
LINA+OAD	-0,11 (-0,38; 0,18)	1,61 (0,87; 2,63)	-0,24 (-0,83; 0,39)	<b>1,26</b> (0,38; 1,89)	-	-	-	-
SAKS+OAD	-0,13 (-0,36; 0,11)	<b>1,70</b> (1,04; 2,59)^	-0,40 (-0,93; 0,18)	0,06 (-0,57; 0,66)	3,05 (-8,23; 14,40)	3,16 (-50,08; 56,39)	<b>-18,74</b> (-28,24; -9,27)^	1,17 (-1,66; 4,00)
SITA+OAD	-0,04 (-0,26; 0,19)	1,57 (0,97; 2,47)	-0,22 (-0,69; 0,29)	0,32 (-0,18; 0,80)	-0,95 (-7,00; 5,08)	6,58 (-16,77; 29,76)	-0,15 (-5,56; 5,38)	0,72 (-0,79; 2,21)
WILD+OAD	0,00 (-0,23; 0,24)	1,34 (0,81; 2,17)	-0,23 (-0,72; 0,29)	0,15 (-0,32; 0,61)	5,03 (-1,83; 11,84)	5,16 (-11,56; 22,16)	3,42 (-2,96; 9,85)	-0,47 (-2,21; 1,29)
GRADE	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Losowy	Losowy	Losowy	Stąły	Stąły	Stąły	Stąły

\*OR dla punktu końcowego: HbA<sub>1c</sub> ≤7%

^Wynik istotny statystycznie na korzyść ALO+OAD

Wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad SAKS+OAD w zakresie częstości uzyskiwania  $HbA_{1c} \leq 7\%$  po 24-52 tygodniach leczenia. Istotną statystycznie przewagę ALO+OAD nad SAKS+OAD odnotowano również w zakresie redukcji poziomu LDL. Uzyskano natomiast znamienne statystyczną różnicę pomiędzy ALO+OAD a LINA+OAD w zakresie zmiany BMI na korzyść komparatora. Dla pozostałych porównań w zakresie analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

#### **4.2.1.2. Skuteczność kliniczna – analiza dla 76-104 tyg. leczenia**

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej skuteczności ALO+OAD z komparatorami dla 76-104 tygodni leczenia dla następujących punktów końcowych: kontrola glikemiczna mierzona  $HbA_{1c}$  (hemoglobina glikowana) – średnia zmiana względem wartości wyjściowych; liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu  $HbA_{1c} \leq 7\%$ ; kontrola glikemiczna mierzona FPG (zmiana poziomu glukozy na czczo) – średnia zmiana względem wartości wyjściowych; zmiana BMI oraz zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, HDL, LDL.



Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 76-104 tyg. leczenia

ALO+OAD vs	Zmiana (redukcja) HbA <sub>1c</sub> [%]	Odsetek chorych z HbA <sub>1c</sub> ≤7%	Zmiana (redukcja) PPG [mmol/l]	Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego [mg/dl]	Zmiana poziomu trójglicerydów [mg/dl]	Zmiana poziomu LDL [mg/dl]	Zmiana poziomu HDL [mg/dl]
	MD (95% CI)/OR (95% CI)*							
NPH+OAD	-	-	-	-	-	-	-	-
LINA+OAD	<b>-0,33</b> (-0,46; -0,20) <sup>^</sup>	<b>1,55</b> (1,16; 2,06) <sup>^</sup>	-	<b>0,84</b> (0,27; 1,41)	<b>-3,60</b> (-6,92; -0,27) <sup>^</sup>	<b>-8,02</b> (-25,55; 9,53)	<b>-0,89</b> (-4,42; 2,63)	<b>-0,70</b> (-1,78; 0,38)
SAKS+OAD	<b>-0,07</b> (-0,22; 0,08)	-	<b>-0,33</b> (-0,69; 0,03)	<b>-0,87</b> (-1,27; -0,47) <sup>^</sup>	-	-	-	-
SITA+OAD	<b>-0,11</b> (-0,27; 0,05)	-	-	<b>0,46</b> (-0,53; 1,45)	-	-	-	-
WILD+OAD	<b>-0,13</b> (-0,27; 0,01)	<b>1,34</b> (1,03; 1,74) <sup>^</sup>	<b>-0,68</b> (-0,97; -0,39) <sup>^</sup>	<b>-1,32</b> (-1,69; -0,96) <sup>^</sup>	-	-	-	-
GRADE	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Stąły	Stąły	Stąły	Stąły	Stąły	Stąły	Stąły	Stąły

\*OR dla punktu końcowego: HbA<sub>1c</sub> ≤7%

<sup>^</sup>Wynik istotny statystycznie na korzyść ALO+OAD

Dla 76-104 tygodni leczenia wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad LINA+OAD w zakresie: zmiany HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do wartości wyjściowej, częstości uzyskiwania HbA<sub>1c</sub> ≤7% oraz redukcji poziomu cholesterolu całkowitego. Wykazano również istotną statystyczną przewagę ocenianej interwencji nad SAKS+OAD oraz WILD+OAD w zakresie zmiany wskaźnika BMI oraz nad WLID+OAD w częstości uzyskiwania HbA<sub>1c</sub> ≤7%. Uzyskano natomiast znamienne statystyczną różnicę pomiędzy ALO+OAD a LINA+OAD w zakresie zmiany BMI na korzyść komparatora. Dla pozostałych porównań w zakresie analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

#### **4.2.2. Bezpieczeństwo**

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej (MTC) dotyczącej porównania skuteczności alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę podawaną w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika i komparatorów (NPH+OAD, LINA+OAD, SAKS+OAD, SITA+OAD, WILD+OAD).

Szczegółowe dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych zestawiono w tabelach znajdujących się w Załączniku do niniejszej analizy (Rozdział 9.5).

##### **4.2.2.1. Bezpieczeństwo – analiza dla 24-52 tyg. leczenia**

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa ALO+OAD z komparatorami dla 24-52 tygodni leczenia dla następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, hipoglikemie, ciężkie hipoglikemie oraz hipoglikemie inne niż ciężkie.

Tabela 10. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 24-52 tyg. leczenia

ALO+OAD vs	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Zdarzenia niepożądane ogółem	Hipoglikemie	Ciężkie hipoglikemie	Hipoglikemie inne niż ciężkie
			OR (95% CI)		
NPH+OAD	12,68 (0,72; 562,50)	0,83 (0,36; 1,90)	0,09 (0,00; 2,93)	-	0,06 (0,00; 2,75)
LINA+OAD	0,89 (0,14; 5,71)	1,15 (0,69; 1,90)	0,38 (0,02; 4,50)	-	0,39 (0,02; 5,45)
SAKS+OAD	0,96 (0,23; 4,00)	1,00 (0,67; 1,49)	0,30 (0,02; 2,55)	1,11 x 10 <sup>-13</sup> (5,22 x 10 <sup>-51</sup> ; 3,57 x 10 <sup>-09</sup> )	0,27 (0,01; 2,78)
SITA+OAD	1,92 (0,46; 7,72)	1,02 (0,69; 1,51)	0,11 <b>(0,01; 0,98)*</b>	-	0,11 (0,00; 1,15)
WILD+OAD	2,29 (0,56; 9,61)	0,97 (0,63; 1,45)	0,23 (0,01; 2,77)	5,40 x 10 <sup>3</sup> (3,07 x 10 <sup>-22</sup> ; 4,19 x 10 <sup>32</sup> )	0,16 (0,00; 2,44)
GRADE	Niska	Niska	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Losowy	Losowy	Losowy	Losowy	Losowy

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść ALO+OAD

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC wykazano, że po 24-52 tygodniach leczenia częstość występowania hipoglikemii ogółem jest znamienne statystycznie niższa w grupie pacjentów leczonych ocenianą interwencją w porównaniu do SITA+OAD. Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

#### 4.2.2.2. Bezpieczeństwo – analiza dla 76-104 tyg. leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa ALO+OAD z komparatorami dla 76-104 tygodni leczenia dla następujących punktów końcowych: hipoglikemie, ciężkie hipoglikemie oraz hipoglikemie inne niż ciężkie.

Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 76-104 tyg. leczenia

ALO+OAD vs	Hipoglikemie	Ciężkie hipoglikemie	Hipoglikemie inne niż ciężkie
	OR (95% CI)		
NPH+OAD	-	-	-
LINA+OAD	0,31 (0,15; 0,59)*	0,00 (0,00; 1,09)	0,31 (0,15; 0,58)*
SAKS+OAD	0,66 (0,29; 1,40)	1,16 (0,00; 2,43 x 10 <sup>30</sup> )	0,68 (0,30; 1,44)
SITA+OAD	0,46 (0,22; 0,93)*	-	0,48 (0,22; 0,95)*
WILD+OAD	0,43 (0,21; 0,85)*	-	0,45 (0,21; 0,87)*
GRADE	Niska	Niska	Niska
Wybrany model	Stały	Stały	Stały

\*Wynik istotny statystycznie na korzyść ALO+OAD

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC wykazano, że po 76-104 tygodniach leczenia częstość występowania hipoglikemii oraz hipoglikemii innych niż ciężkie jest znamienne statystycznie niższa w grupie pacjentów leczonych ocenianą interwencją w porównaniu do LINA+OAD, SITA+OAD oraz WILD+OAD. W przypadku ciężkich hipoglikemii nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami.

#### 4.2.2.3. Zestawienie dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa z badań dla ocenianej interwencji oraz komparatorów

W celu uzupełnienia danych dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz komparatorów w poniższych tabelach przedstawiono dodatkowo punkty końcowe, dla których nieprzeprowadzona została meta-analiza sieciowa.

Dla 24-52 tygodni leczenia przedstawiono dane dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych, natomiast dla 76-104 tygodni leczenia przedstawiono dane dotyczące częstości występowania: zdarzeń niepożądanych ogółem, utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów.

Tabela 12. Ciężkie zdarzenia niepożądane (26-52 tyg.) [ALO+1OAD vs PL+1OAD, ALO+1OAD vs 2OAD, LINA+1OAD vs PL+1OAD, SAKS+1OAD vs PL+1OAD, SAKS+1OAD vs 2OAD, SITA+1OAD vs PL+1OAD, SITA+1OAD vs 2OAD, WILD+1OAD vs NPH+1OAD, WILD+1OAD vs PL+1OAD, WILD+1OAD vs 2OAD]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
Ciężkie zdarzenia	DeFronzo	ALO+1OAD	26 tygodni	129	6	4,65

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
niepożądane	2012#	PL+1OAD		129	2	1,55
		2OAD		129	1	0,78
	Nauck 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	210	8	4
		PL+1OAD		104	4	4
	Pratley 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	198	11	5,6
		PL+1OAD		99	2	2,0
	Haak 2012	LINA+1OAD	24 tygodnie	143	2	1,4
		PL+1OAD		144	3	2,1
	Taskinen 2011	LINA+1OAD	24 tygodnie	523	18	3,4
		PL+1OAD		177	4	2,3
	Chacra 2009	SAKS+1OAD	24 tygodnie	253	6	2,4
		PL+1OAD		267	6	2,2
	DeFronzo 2009	SAKS+OAD	24 tygodnie	191	8	4,2
		PL+OAD		179	5	2,8
	Jadzinsky 2009	SAKS+1OAD	24 tygodnie	320	8	2,5
		PL+1OAD		328	8	2,4
	GENERATION (Scherthaner 2015)	SAKS+1OAD	52 tygodnie	359	41	11,4
		2OAD		359	32	8,9
	Göke 2010	SAKS+1OAD	52 tygodnie	428	39	9,1
		2OAD		430	32	7,4
	PROMPT (Hermans 2012)	SAKS+1OAD	24 tygodnie	147	6	4,1*
		PL+1OAD		139	6	4,3*
	AWARD-5 (Nauck 2014)	SITA+1OAD	26 tygodni	315	11	4
		PL+1OAD		177	6	3
	Charbonnel 2006	SITA+1OAD	24 tygodnie	464	13	2,8
		PL+1OAD		237	7	3
	DURATION-2 (Bergental 2010)#	SITA+1OAD	26 tygodni	166	5	3,01
		2OAD		165	10	6,06
	Hermansen 2007	SITA+1OAD	24 tygodnie	106	5	4,7
		PL+1OAD		106	6	5,7
	Lavalle-Gonzalez 2013#	SITA+1OAD	26 tygodni	366	8	2,19
		PL+1OAD		183	4	2,19
	Nauck 2007	SITA+1OAD	52 tygodnie	588	43	7,3
		2OAD		584	44	7,5
	Raz 2008	SITA+1OAD	30 tygodni	96	0	0
		PL+1OAD		94	5	5,3
	Bolli 2009	WILD+1OAD	52 tygodnie	295	12*	4,1
		2OAD		280	25*	8,9
	Bosi 2007	WILD+1OAD	24 tygodnie	183	4*	2,7
		PL+1OAD		181	8*	4,4
Ferrannini 2009	WILD+1OAD	52 tygodnie	1389	99	7,1	
	2OAD		1383	132	9,5	



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
	<i>Filozof 2010</i>	WILD+1OAD	52 tygodnie	510	34*	6,7
		2OAD		493	43*	8,7
	<i>Forst 2015</i>	WILD+1OAD	24 tygodnie	82	11	13,4
		NPH+1OAD		79	6	7,6
	<i>Garber 2008</i>	WILD+1OAD	24 tygodnie	170	5	2,9
		PL+1OAD		176	9	5,1

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując powyższe dane można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane były zbliżone pomiędzy ocenianą interwencją (ALO+OAD) a komparatorami (LINA+OAD, SAKS+OAD, SITA+OAD, WILD+OAD).

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony (76-104 tyg. leczenia) [ALO+1OAD vs vs 2OAD, LINA+1OAD vs 2OAD, SAKS+1OAD vs PL+1OAD, SAKS+1OAD vs 2OAD, SITA+1OAD vs PL+1OAD, SITA+1OAD vs 2OAD, WILD+1OAD vs 2OAD]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>Del Prato 2014</i>	ALO+1OAD	104 tygodnie	878	701	79,8
		2OAD		869	676	77,8
	<i>Gallwitz 2012</i>	LINA+1OAD	104 tygodnie	776	663	85
		2OAD		775	706	91
	<i>Chacra 2009</i>	SAKS+1OAD	76 tygodni	253	215	85,0
		PL+1OAD		267	237	88,8
	<i>Göke 2010</i>	SAKS+1OAD	104 tygodnie	428	287	67,1
		2OAD		430	312	72,6
	<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)</i>	SITA+1OAD	104 tygodnie	302	239*	79,1
		PL+1OAD		101	80*	79,2
	<i>Nauck 2007</i>	SITA+1OAD	104 tygodnie	588	452	76,9
		2OAD		584	480	82,2
	<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	104 tygodnie	1553	1291	83,1
		2OAD		1546	1335	86,4
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>Del Prato 2014</i>	ALO+1OAD	104 tygodnie	885	74	8,4
		2OAD		874	82	9,4
	<i>Gallwitz 2012</i>	LINA+1OAD	104 tygodnie	776	60	8
		2OAD		775	85	11
	<i>Chacra 2009</i>	SAKS+1OAD	76 tygodni	253	16	6,3
		PL+1OAD		267	12	4,5
	<i>Göke 2010</i>	SAKS+1OAD	104 tygodnie	428	11	2,6*
		2OAD		430	13	3,02*
	<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)</i>	SITA+1OAD	104 tygodnie	302	11*	3,6
		PL+1OAD		101	5*	5,0
	<i>Nauck 2007</i>	SITA+1OAD	104 tygodnie	588	23	3,9
		2OAD		584	29	5
	<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	104 tygodnie	1562	123*	7,9
		2OAD		1556	160*	10,3
Ciężkie zdarzenia	<i>Del Prato 2014</i>	ALO+1OAD	104 tygodnie	878	97	11,0

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%	
niepożądane	<i>Gallwitz 2012</i>	2OAD	104 tygodnie	869	81	9,3	
		LINA+1OAD		776	135	17	
	<i>Chacra 2009</i>	2OAD	76 tygodni	775	162	21	
		SAKS+1OAD		253	12	4,7	
	<i>Göke 2010</i>	PL+1OAD	104 tygodnie	267	23	8,6	
		SAKS+1OAD		428	54	12,6	
	<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)</i>	2OAD	104 tygodnie	430	55	12,8	
		SITA+1OAD		302	27*	8,9	
	<i>Nauck 2007</i>	PL+1OAD	104 tygodnie	101	13*	12,9	
		SITA+1OAD		588	64	10,9	
	<i>Ferrannini 2009</i>	2OAD	104 tygodnie	584	73	12,5	
		WILD+1OAD		1553	236	15,2	
	Zgony	<i>Del Prato 2014</i>	2OAD	104 tygodnie	1546	253	16,4
			ALO+1OAD		878	3	0,3
<i>Gallwitz 2012</i>		2OAD	104 tygodnie	869	5	0,6	
		LINA+1OAD		776	4	1	
<i>Chacra 2009</i>		2OAD	76 tygodni	775	4	1	
		SAKS+1OAD		253	1	0,4	
<i>Göke 2010</i>		PL+1OAD	104 tygodnie	267	4	1,5	
		SAKS+1OAD		428	4	0,9	
<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)#</i>		2OAD	104 tygodnie	430	2	0,5	
		SITA+1OAD		302	0	0	
<i>Nauck 2007</i>		PL+1OAD	104 tygodnie	101	0	0	
		SITA+1OAD		588	1	0,2	
<i>Ferrannini 2009</i>		2OAD	104 tygodnie	584	8	1,4	
		WILD+1OAD		1553	7	0,5	
			1546	6	0,4		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli można stwierdzić, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów była zbliżona pomiędzy ocenianą interwencją (ALO+OAD) a komparatorami (LINA+OAD, SAKS+OAD, SITA+OAD, WILD+OAD).

## 5. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

### 5.1. Cel dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest alogliptyna (Vipidia®) stosowanej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Vipidia® w leczeniu cukrzycy typu 2.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vipidia® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 12.09.2016, pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA).

### 5.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Vipidia® (w postaci alogliptyny benzoesu).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Vipidia®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>].

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

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [5].

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Autorzy niniejszego przeglądu oprócz danych z: ChPL, raportów o działaniach niepożądanych (EMA, FDA, MHRA, URPLWMIpB) postanowili również uwzględnić:

- opublikowane badania RCT w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, zarówno te włączone do przeglądu, jak i nie spełniające kryteriów włączenia do głównej części niniejszego przeglądu;
- przeglądy systematyczne oceniające bezpieczeństwo stosowania ALO.

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

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Vipidia® [5].

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym w leczeniu alogliptyną był ból głowy, który został odnotowany, gdy dawka alogliptyny wynosiła 25 mg.

Częstość występowania działań niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 14. Częstość występowania działań związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Vipidia® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [5]**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania	
		Często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	+	
	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	+	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	+	
	Refluks żołądkowo-przełykowy	+	
	Ostre zapalenie trzustki*		+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	+	
	Wysypka	+	
	Złuszczające choroby skórne w tym zespół Stevensa-Johnsona*		+
	Rumień wielopostaciowy*		+
	Obrzęk naczynioruchowy*		+

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania	
		Często	Nieznana
	Pokrzywka*		+
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość*		+
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby*		+

\*Działania niepożądane zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Vipidia nie wolno stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1., ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Produkt leczniczy Vipidia nie zastępuje insuliny u pacjentów, u których jej podawanie jest konieczne.

#### Stosowanie z innymi produktami hipoglikemizującymi a hipoglikemia

W związku z większym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii w trakcie leczenia skojarzonego z pochodną sulfonilomocznika, insuliną lub w terapii skojarzonej z tiazolidynodionem oraz metforminą można rozważyć zmniejszenie dawek tych produktów leczniczych w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii podczas ich stosowania z alogliptyną.

#### Niebadane terapie skojarzone

Nie badano leczenia alogliptyną w skojarzeniu z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. *Sodium glucose cotransporter 2*, SGLT-2) lub analogami peptydu glukagonopodobnego 1 (ang. *Glucagon like peptide 1*, GLP-1) ani jako ustalonej terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

#### Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ konieczne jest dostosowanie dawki u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializowania, przed rozpoczęciem leczenia alogliptyną i okresowo w trakcie leczenia zaleca się dokonanie odpowiedniej oceny czynności nerek.

Doświadczenie związane ze stosowaniem u pacjentów wymagających dializowania nerek jest ograniczone. Nie przeprowadzono badań z alogliptyną u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano działania alogliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów w skali Child-Pugh) i dlatego nie zaleca się u nich jej stosowania.

#### Niewydolność serca

Doświadczenie w zakresie stosowania alogliptyny w badaniach klinicznych u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w klasie czynnościowej III i IV NYHA (ang. *New York Heart Association*) jest ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

#### Reakcje nadwrażliwości

W przypadku stosowania inhibitorów DPP-4 obserwowano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy i złuszczone choroby skórne w tym zespół Stevensa-Johnsona i



rumień wielopostaciowy, a w przypadku stosowania alogliptyny zgłaszano je spontanicznie po wprowadzeniu jej do obrotu. Częstość reakcji anafilaktycznych zgłaszanych podczas badań klinicznych alogliptyny była mała.

#### Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem ostrego zapalenia trzustki. W zbiorczej analizie danych z 13 badań ogólny odsetek zgłoszeń zapalenia trzustki u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg, 12,5 mg, kontrolną substancją czynną lub placebo wynosił odpowiednio 2, 1, 1 lub 0 zdarzeń na 1000 pacjentolat. W badaniu oceniającym wpływ na układ sercowo-naczyniowy odsetek zgłoszeń zapalenia trzustki u pacjentów leczonych alogliptyną lub placebo wynosił odpowiednio 3 lub 2 zdarzenia na 1000 pacjentolat. Reakcje niepożądane - ostre zapalenie trzustki, zgłaszano spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu. Pacjentów należy poinformować o typowych objawach ostrego zapalenia trzustki, takich jak uporczywy, silny ból brzucha, który może promieniować do pleców. Jeśli u pacjenta podejrzewa się zapalenie trzustki, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Vipidia. W przypadku potwierdzenia zapalenia trzustki nie wolno wznawiać leczenia produktem Vipidia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

#### Wpływ na czynność wątroby

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją w zakresie ewentualnych nieprawidłowych oznak czynności wątroby. U pacjentów z objawami wskazującymi na uszkodzenie wątroby należy niezwłocznie wykonać próby wątrobowe. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wyników i braku ich alternatywnej etiologii należy rozważyć zaprzestanie leczenia alogliptyną.

#### Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Dostosowanie dawki ze względu na wiek pacjentów nie jest konieczne. Niemniej jednak należy zachować ostrożność podczas dawkowania alogliptyny u pacjentów w podeszłym wieku, z uwagi na pogorszenie czynności nerek w tej grupie pacjentów.

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

##### Działanie innych produktów leczniczych na alogliptynę

Alogliptyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej z moczem i metabolizowana przez izoenzymy cytochromu (CYP) P450 w nieznacznym stopniu. W związku z tym nie wykazano interakcji alogliptyny z inhibitorami CYP i nie przewiduje się ich wystąpienia.

Ponadto, wyniki badań klinicznych dotyczących interakcji nie wykazują klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę alogliptyny produktów takich jak: gemfibrozyl (inhibitor CYP2C8/9), flukonazol (inhibitor CYP2C9), ketokonazol (inhibitor CYP3A4), cyklosporyna (inhibitor glikoproteiny P), wogliboza (inhibitor alfa glukozydazy), digoksyna, metformina, cymetydyna, pioglitazon i atorwastatyna.

##### Działanie alogliptyny na inne produkty lecznicze

Badania *in vitro* sugerują, że alogliptyna ani nie hamuje, ani nie indukuje izoenzymów CYP 450 w stężeniach występujących po podaniu alogliptyny w zalecanej dawce 25 mg. W związku z tym nie wykazano i nie przewiduje się interakcji alogliptyny z substratami izoenzymów CYP 450. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że alogliptyna nie była ani substratem, ani inhibitorem głównych transporterów związanych z usuwaniem leku przez nerki: organiczny transporter anionów-1, organiczny transporter anionów-3 lub organiczny transporter kationów-2 (ang. *Organic cationic transporter-2*, OCT2). Ponadto, dane z badań klinicznych nie sugerują interakcji z inhibitorami ani z substratami glikoproteiny P.

W badaniach klinicznych alogliptyna nie wywierała klinicznie istotnego działania na farmakokinetykę kofeiny, (R)-warfaryny, pioglitazonu, gliburydu, tolbutamidu, (S)-warfaryny, dekstrometofanu, atorwastatyny, midazolamu, doustnego środka antykoncepcyjnego (noretynronu i etynyloestradiolu), digoksyny,

feksofenadyny, metforminy lub cymetydyny, tym samym potwierdzając *in vivo* niewielką tendencję alogliptyny do interakcji z substratami CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glikoproteiny P i OCT2.

#### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz ciężkie reakcje nadwrażliwości w wywiadzie, w tym reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy, po podaniu inhibitora dipeptydylopeptydazy-4 (ang. DPP-4).

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

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2], przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency* (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>).

Na stronie FDA odnaleziono następujące alerty związane z bezpieczeństwem terapii alogliptyną:

- 25 styczeń 2013 r. – informacja o zatwierdzeniu przez FDA 3 nowych leków w leczeniu cukrzycy typu 2, w tym produktu leczniczego Nesina, zawierającego substancję czynną alogliptynę. W zamieszczonej na stronie FDA ulotce leku Nesina, wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wymieniono zapalenie nosogardzieli, ból głowy oraz zapalenie górnych dróg oddechowych. Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano również przypadki ostrego zapalenia trzustki, niewydolności wątroby oraz reakcji nadwrażliwości takich jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy i zaburzenia skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. FDA zaleca, by przerwać leczenie produktem Nesina w przypadku wystąpienia którychkolwiek z objawów wyżej wymienionych zaburzeń [1].
- 28 sierpień 2015 r. – FDA wydało ostrzeżenie o możliwym występowaniu bólu stawów, u pacjentów przyjmujących leki na cukrzycę typu 2, w tym m.in. alogliptynę. W systemie FAERS (ang. *Adverse Event Reporting System*) dnotowano łącznie 33 przypadki ciężkiego bólu stawów u osób przyjmujących inhibitory DPP-4, jednak tylko 1 zdarzenie dotyczyło alogliptyny. FDA stwierdziło, że pacjenci nie powinni przerywać przyjmowania inhibitorów DPP-4, przy czym zalecany jest niezwłoczny kontakt z pracownikiem służby zdrowia, jeżeli odczuwają poważne i uporczywe bóle stawów. Pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć inhibitory DPP-4 jako możliwą przyczynę ostrego bólu stawów i odstawienie leku w razie potrzeby [2].
- 4 maj 2016 r. – FDA ogłosił, że leki zawierające saksagliptynę i alogliptynę mogą zwiększać ryzyko wystąpienia niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z chorobą serca lub nerek. Pacjenci przyjmujący te leki powinni skontaktować się z pracownikami służby zdrowia w przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca, takich jak: duszność podczas wykonywania codziennych czynności, trudności w oddychaniu w pozycji leżącej, zmęczenie, osłabienie, przyrost masy ciała, obrzęk w okolicy kostek, stóp, nóg lub brzucha. Pacjenci nie powinni przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem [3].

Na stronie EMA odnaleziono następujące alerty związane z bezpieczeństwem terapii alogliptyną:

- 20 listopad 2014 r. – w wyniku opinii CHMP zlecono dodanie ostrzeżenia do ChPL, że wśród reakcji nadwrażliwości jest rumień wielopostaciowy o nieznannej częstotliwości występowania [4].

- 4 grudzień 2014 r. – EMA na podstawie dostępnych danych o bezpieczeństwie i skuteczności Vipidii, uznała jej wpływ za korzystny we wnioskowanym wskazaniu. Przy czym, jako konieczne wskazano aktualizowanie informacji o produkcie w oparciu o wyniki badań post-marketingowych. Zalecono, aby w następnym PSUR (ang. *periodic safety update report*) przedstawić szczegółowe opinie o przypadkach uszkodzeń wątroby oraz niedrożności jelit [5].
- kwiecień 2015 r. – na podstawie oceny PSUR oraz przeglądu danych dotyczących stosunku korzyści do ryzyka, PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) podtrzymuje zlecenie na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających alogliptynę, w tym Vipidii®. Jednocześnie z powodu niepewności w odniesieniu do związku między alogliptyną i hospitalizacją z powodu niewydolności serca, zalecono poddanie ocenie bezpieczeństwa stosowania alogliptyny oraz zaproponowanie działań nadzoru farmaceutycznego w przyszłych raportach [6].
- październik 2015 r. - po ostrzeżeniach bezpieczeństwa zgłaszanych przez FDA dotyczących inhibitorów DPP-4 i ryzyka silnego bólu stawów, PRAC omówił dostępne dowody pochodzące z opisów przypadków oraz literatury i zwrócił się do podmiotów odpowiedzialnych za Vipidię (alogliptyna) o skumulowany przegląd wszystkich zdarzeń dotyczących stawów, zarówno z badań klinicznych, jak i spontanicznie zgłaszanych przypadków. Podmioty odpowiedzialne powinny dostarczyć dyskusję dotyczącą potencjalnego efektu, a także omówienia istotnych danych nieklinicznych i literatury naukowej. Na podstawie wyników przeglądu należy omówić potrzebę aktualizacji informacji o produkcie i/lub planu zarządzania ryzykiem związanego z zastosowaniem produktu. Jeżeli podmioty odpowiedzialne uważają, że niepożądana reakcja na lek nie dotyczy ich produktu leczniczego, należy złożyć uzasadnienie naukowe wyjaśniające, dlaczego dany produkt różniłby się od innych w tym zakresie [7].
- luty 2016 r. – w związku z istniejącymi informacjami na temat możliwego związku inhibitorów DPP-4 z występowaniem bólu stawów PRAC zaleca, aby podmioty odpowiedzialne za produkcję produktów zawierających alogliptynę, uwzględniały w raportach ryzyko wpływu na bóle stawów oraz ściśle je monitorowały [8].

Na stronie EMA odnaleziono raport Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR), w którym jako najczęstsze działanie niepożądane, związane z zastosowaniem leku Vipidia, wskazano świąd (mogący wystąpić u 1 na 10 pacjentów). W raporcie podano, iż leku Vipidia nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na substancje czynne lub którykolwiek składnik leku oraz poważne reakcje alergiczne na jakiegokolwiek inhibitor DPP-4 [9]. Ponadto, zgodnie z odnalezionym na stronie EMA raportem Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznano, że korzyści ze stosowania leku Vipidia przewyższają ryzyko. CHMP uznał profil bezpieczeństwa za podobny do profilu bezpieczeństwa innych inhibitorów DPP-4 [10].

Na stronie URPLWMIpB oraz MHRA nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji jaką jest alogliptyna.

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa alogliptyny, aktualne na dzień 20 września 2016 r.

## 5.5. Analiza dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych

W związku z faktem, iż najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej) odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, zasadnym jest ich przeanalizowanie pod kątem identyfikacji działań niepożądanych najczęściej

*Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2*

występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

Autorzy niniejszego przeglądu analizowali przeglądy systematyczne oceniające bezpieczeństwo stosowania alogliptyny w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. W zakresie przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo stosowania ALO ograniczono się do najbardziej aktualnych prac (trzy ostatnie lata tj. 2014 r. – 2016 r.).

Zidentyfikowany przegląd - *Yang 2016* [11] - oceniał wpływ leczenia ALO na występowanie infekcji u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Tabela 15. Zestawienie wyników przeglądu systematycznego oceniających bezpieczeństwo ALO w leczeniu cukrzycy typu 2 (Yang 2016)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Yang 2016 [11]</b> <b>Podtyp badania: IA</b>	<p><b>Cel:</b></p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p><b>Źródła informacji:</b> <i>PubMed, Embase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials;</i></p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 30 marca 2015.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z cukrzycą typu II;</p> <p><b>Interwencje:</b> inhibitory DPP-4;</p> <p><b>Metodyka:</b> RCTs, okres trwania co najmniej 12 tygodni, punkty końcowe dotyczące infekcji;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> ocena występowania infekcji.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 74 badania (7 badań dotyczyło ALO; 10 badań dotyczyło LINA; 15 badań dotyczyło SAKS; 19 badań dotyczyło SITA a 23 badania dotyczyły WILD). Leczenie inhibitorami DPP-4 otrzymywało 33 500 pacjentów, liczba osób w grupach kontrolnych wynosiła 24 565 pacjentów.</p> <p><b>Wyniki i wnioski:</b> Dla porównań: ALO vs PL, LINA vs PL, SITA vs PL, SAKS vs PL oraz WILD vs PL, OR dla ryzyka wystąpienia infekcji wynosiły odpowiednio:</p> <p>ALO vs PL: 1, 28 (95% CI: 0,99-1,67); p=0,06;</p> <p>LINA vs PL: 0,84 (95% CI: 0,69-1,03); p=0,09;</p> <p>SITA vs PL: 1,07 (95% CI: 0,92-1,25); p=0,37;</p> <p>SAKS vs PL: 0,98 (95% CI: 0,92-1,05); p=0,65;</p> <p>WILD vs PL: 0,84 (95% CI: 0,69-1,02); p=0,07.</p>
<p>Żaden z otrzymanych wyników nie wykazał znaczącej statystycznej, a ryzyko infekcji było porównywalne dla ALO, LINA, SITA, SAKS i WILD.</p>			



## 5.6. Dane o bezpieczeństwie z badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vipidia® rozważono uwzględnienie wyników szczegółowej oceny bezpieczeństwa z badań oceniających stosowanie alogliptyny, włączonych do raportu, a także opisanie wyników analizy bezpieczeństwa z badań, które nie spełniły predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

Mając na uwadze powyższe w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki z publikacji *DeFronzo 2012*, *Del Prato 2014*, *Nauck 2009* oraz *Pratley 2009*. Charakterystyka wymienionych badań pierwotnych opisana jest szczegółowo w rozdziale 9.4. Ponadto w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki z publikacji *White 2013* [13], w której oceniano czy zastosowanie alogliptyny zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2.

### 5.6.1. Ogólny profil bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie wyników z badań *DeFronzo 2012*, *Del Prato 2014*, *Nauck 2009* oraz *Pratley 2009*.

Profil bezpieczeństwa w badaniu *DeFronzo 2012* oceniany był podczas 26 tygodni. W przypadku badania *Del Prato 2014* były to 104 tygodnie, z kolei zarówno w badaniach *Nauck 2009*, jak i *Pratley 2009* okres ten wynosił 26 tygodni. W tabelach poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia ALO w dawce 25 mg. Poniższe tabele przedstawiają wszystkie zdarzenia niepożądane oceniane w badaniach.

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa – zdarzenie niepożądane ogółem (*DeFronzo 2012*)

Parametr	<i>DeFronzo 2012</i>	
	2OAD	ALO (25 mg)+1OAD
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	236 (61)	251 (64,4)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	72 (18,6)	86 (22,1)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	11 (2,8)	6 (1,5)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	13 (3,4)	12 (3,1)
Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
Zgony, n (%)	1 (0,3)	0
Hipoglikemie, n (%)	8 (2,1)	6 (1,5)
Ciężkie hipoglikemie, n (%)	2 (0,5)	1 (0,3)

W grupie ALO częściej niż w grupie komparatora występowały zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że to w grupie komparatora częściej występowały zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane. W grupie komparatora wystąpił też zgon, którego nie odnotowano wśród osób leczonych ALO. W grupie komparatora częściej występowały również hipoglikemie i ciężkie hipoglikemie.

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane specyficzne – tzn. występujące z częstotliwością większą niż 3%.

**Tabela 17. Specyficzne zdarzenia niepożądane – występujące z częstotliwością >3% (De Fronzo 2012)**

Parametr	DeFronzo 2012	
	2OAD	ALO (25 mg)+1OAD
Anemia, n (%)	5 (1,3)	14 (3,6)
Biegunka, n (%)	14 (3,6)	20 (5,1)
Obrzęki, n (%)	10 (2,6)	14 (3,6)
Grypa, n (%)	21 (5,4)	18 (4,6)
Zapalenie nosogardzieli, n (%)	11 (2,8)	21 (5,4)
Zapalenie gardła, n (%)	8 (2,1)	10 (2,6)
Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	6 (1,6)	12 (3,1)
Zapalenie układu moczowego, n (%)	23 (5,9)	15 (3,8)
Dyslipidemia, n (%)	12 (3,1)	7 (1,8)
Hipertrójglicydemia, n (%)	13 (3,4)	8 (2,1)
Bóle stawów, n (%)	13 (3,4)	12 (3,1)
Bóle pleców, n (%)	12 (3,1)	16 (4,1)
Bóle kończyn, n (%)	9 (2,3)	13 (3,3)
Ból głowy, n (%)	23 (5,9)	14 (3,6)
Zawroty głowy, n (%)	15 (3,9)	8 (2,1)
Nadciśnienie, n (%)	10 (2,6)	7 (1,8)

Do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych występujących z częstotliwością co najmniej 3%, zaliczono: grypę, zapalenie nosogardzieli, zapalenie układu moczowego, bóle głowy. Należy zwrócić uwagę, że grypa, zapalenie układu moczowego i bóle głowy częściej występowały w grupie komparatora niż w grupie zawierającej ALO.

**Tabela 18. Profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem (Del Prato 2014)**

Parametr	Del Prato 2014	
	2OAD	ALO (25 mg)+1OAD
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	676 (77,8)	701 (79,8)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	82 (9,4)	74 (8,4)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	81 (9,3)	97 (11)
Zgony, n (%)	5 (0,6)	3 (0,3)
Hipoglikemie, n (%)	202 (23,2)	12 (1,4)

Parametr	Del Prato 2014	
	2OAD	ALO (25 mg)+1OAD
Ciężkie hipoglikemie, n (%)	5 (0,6)	0
Hipoglikemie prowadzące do przerwania, n (%)	28 (3,2)	0
MACE (poważne zdarzenia niepożądane sercowe, ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> ), n (%)	11 (1,3)	8 (0,9)

W grupie ALO częściej niż w grupie komparatora występowały zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane, jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że to w grupie komparatora częściej występowały zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zgony, hipoglikemie (23,2% vs 1,4%), ciężkie hipoglikemie, a także hipoglikemie prowadzące do przerwania badania i poważne zdarzenia niepożądane sercowe.

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane specyficzne – tzn. występujące z częstotliwością równą lub większą niż 5%.

Tabela 19. Specyficzne zdarzenia niepożądane – występujące z częstotliwością  $\geq 5\%$  (Del Prato 2014)

Parametr	Del Prato 2014	
	2OAD	ALO (25 mg)+1OAD
Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	76 (8,7)	90 (10,3)
Nadciśnienie, n (%)	65 (7,5)	68 (7,7)
Zapalenie nosogardzieli, n (%)	61 (7)	67 (7,6)
Bóle głowy, n (%)	46 (5,3)	61 (6,9)
Biegunka, n (%)	63 (7,2)	60 (6,8)
Bóle pleców, n (%)	50 (5,8)	45 (5,1)

Do najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych występujących z częstotliwością co najmniej 5% zaliczono: infekcje górnych dróg oddechowych, nadciśnienie, zapalenie nosogardzieli i biegunka. Należy zwrócić uwagę, że biegunka częściej występowała w grupie komparatora niż w grupie zawierającej ALO.

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem (Nauck 2009)

Parametr	Nauck 2009	
	PL+1OAD	ALO (25 mg)+1OAD
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	69 (66)	118 (57)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	10 (10)	26 (13)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	1 (1)	4 (2)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	4 (4)	8 (4)

Parametr	Nauck 2009	
	PL+1OAD	ALO (25 mg)+1OAD
Cieżkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	0	2 (1)
Zgony, n (%)	0	0
Hipoglikemie, n (%)	3 (3)	0
Hipoglikemie łagodne do umiarkowanych; objawowe ze stężeniem glukozy we krwi <60 mg/dl, n (%)	1 (1)	0
Hipoglikemie łagodne do umiarkowanych; objawowe lub bezobjawowe ze stężeniem glukozy we krwi <50 mg/dl, n (%)	0	0
Hipoglikemie ciężkie wymagające interwencji z udokumentowanym stężeniem glukozy we krwi <60 mg/dl	0	0

W grupie ALO częściej niż w grupie komparatora występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, a także ciężkie zdarzenia niepożądane. W grupie komparatora częściej występowały zdarzenia niepożądane ogółem, a także hipoglikemie.

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane specyficzne – tzn. występujące z częstotliwością większą niż 3%.

**Tabela 21. Specyficzne zdarzenia niepożądane – występujące z częstotliwością >3% (Nauck 2009)**

Parametr	Nauck 2009	
	PL+1OAD	ALO (25 mg)+1OAD
Zaburzenia układu pokarmowego, n (%)	16 (15)	26 (13)
Biegunka, n (%)	6 (6)	7 (3)
Infekcje, n (%)	28 (27)	53 (26)
Infekcje układu moczowego, n (%)	4 (4)	6 (3)
Zapalenie nosogardzieli, n (%)	6 (6)	7 (3)
Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	7 (7)	5 (2)
Zapalenie oskrzeli, n (%)	2 (2)	6 (3)
Zapalenie zatok, n (%)	5 (5)	4 (2)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, n (%)	18 (17)	22 (11)
Bóle stawów, n (%)	5 (5)	3 (1)
Bóle kończyn, n (%)	4 (4)	3 (1)
Zaburzenia układu nerwowego, n (%)	6 (6)	17 (8)
Ból głowy, n (%)	2 (2)	4 (2)
Zaburzenia naczyniowe, n (%)	7 (7)	7 (3)

Parametr	Nauck 2009	
	PL+1OAD	ALO (25 mg)+1OAD
Nadciśnienie (nasilające się lub nowozdiagnozowane), n (%)	5 (5)	6 (3)

Do najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych występujących z częstotliwością co najmniej 3%, zaliczono: zaburzenia układu pokarmowego, infekcje, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Należy zwrócić uwagę, że wszystkie z wymienionych zdarzeń niepożądanych częściej występowały w grupie komparatora niż w grupie zawierającej ALO.

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem (Pratley 2009)

Parametr	Pratley 2009	
	PL+1OAD	ALO (25 mg)+1OAD
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	53 (53,5)	125 (63,1)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	10 (10,1)	35 (17,7)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	2 (2)	11 (5,6)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	1 (1)	0
Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	2 (2)	4 (2)
Hipoglikemie, n (%)	11 (11,1)	19 (9,6)
Hipoglikemie łagodne do umiarkowanych; objawowe ze stężeniem glukozy we krwi <60 mg/dl, n (%)	8 (8,1)	16 (8,1)
Hipoglikemie łagodne do umiarkowanych; objawowe lub bezobjawowe ze stężeniem glukozy we krwi <50 mg/dl, n (%)	6 (6,1)	8 (4)
Hipoglikemie ciężkie wymagające interwencji z udokumentowanym stężeniem glukozy we krwi <60 mg/dl	1 (1)	0

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że częstość występowania hipoglikemii ogółem oraz hipoglikemii łagodnych do umiarkowanych była nieco wyższa w grupie komparatora względem ocenianej interwencji. Natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie pacjentów przyjmujących ALO+1OAD w porównaniu do grupy chorych otrzymujących PL+1OAD. Natomiast jedynie w grupie komparatora odnotowano przypadki wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich hipoglikemii wymagających interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane specyficzne – tzn. występujące z częstotliwością większą niż 5%.

Tabela 23. Specyficzne zdarzenia niepożądane – występujące z częstotliwością  $\geq 5\%$  (Pratley 2009)

Parametr	Pratley 2009	
	PL+1OAD	ALO (25 mg)+1OAD
Infekcje górnych dróg oddechowych, n (%)	6 (6,1)	5 (2,5)



Parametr	Pratley 2009	
	PL+1OAD	ALO (25 mg)+1OAD
Infekcje układu moczowego, n (%)	3 (3)	10 (5,1)
Bóle głowy, n (%)	3 (3)	11 (5,6)
Nadciśnienie, n (%)	2 (2)	11 (5,6)

Do najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych występujących z częstotliwością co najmniej 5% zaliczono: infekcje górnych dróg oddechowych. Należy zwrócić uwagę, że występowały one częściej w grupie komparatora niż w grupie pacjentów leczonych ALO.

### 5.6.2. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W 2008 r. FDA [12] wprowadził wymóg dotyczący konieczności przeprowadzania oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego dla wszystkich nowych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. Wprowadzenie tego zalecenia było podyktowane m.in. doniesieniami o działaniach niepożądanych leków stosowanych w cukrzycy typu 2 (zwłaszcza rozyglitazonu), doniesieniami o wysokiej częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą (stanowiących ok. 70% zgonów) oraz wzrostem śmiertelności przy leczeniu intensywnym, który zaobserwowano w badaniu *ACCORD*.

W związku z wymogami FDA zarejestrowano 17 dużych, randomizowanych badań postmarketingowych nad lekami z grup inhibitorów DPP-4 (gliptyn), analogów GLP-1 oraz inhibitorów SGLT (flozyn), w których uczestniczyło ponad 140 000 pacjentów. Należy podkreślić, iż na chwilę obecną wyniki świadczące o zakończeniu badania opublikowano jedynie dla 5 z nich: *SAVOR-TIMI 53* (saksagliptyna), ***EXAMINE (alogliptyna)***, *TECOS* (sitagliptyna), *EMPA-REG OUTCOME* (empagliflozyna) oraz *ELIXA* (liksenatyd).

Zgodnie z wytycznymi FDA badania dotyczące oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego dla leków przeciwcukrzycowych powinny być badaniami o charakterze *non-inferiority* vs placebo dla wykluczenia nieakceptowanego ryzyka sercowo-naczyniowego badanego leku. Tak zaprojektowanym badaniem jest badanie *EXAMINE*, którym oceniano czy zastosowanie alogliptyny zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2.

#### 5.6.2.1. Wyniki badania *White 2013*

W związku z wymogami FDA dla leków przeciwcukrzycowych w przypadku alogliptyny przeprowadzone zostało badanie *EXAMINE*. Badanie *EXAMINE* opisane w publikacji *White 2013* [13], miało na celu ocenę, czy zastosowanie alogliptyny zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy w ciągu ostatnich 15-90 dni przebyli ostry incydent wieńcowy – zawał serca lub niestabilną dusznicę bolesną wymagającą hospitalizacji. Badanie *EXAMINE* to badanie RCT prowadzone w 898 ośrodkach z 49 krajów. Wskutek randomizacji 2701 pacjentów przydzielono do grupy leczonej alogliptyną a 2679 osób do grupy otrzymującej placebo. Leczenie prowadzone było przez 4,5 roku. Mediana leczenia pacjentów alogliptyną wynosiła 18 miesięcy. Szczegółowe kryteria włączenia pacjentów do badania były następujące: pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu II otrzymujący leczenie antyhiperglikemiczne (monoterapia lub terapie łączone); poziom HbA<sub>1c</sub> 6,5-11% jeżeli leczenie składało się z doustnej monoterapii lub doustnej terapii łączonej oraz 7-11% jeżeli w terapii stosowano także insulinę; pacjenci, którzy w ciągu 15-90 dni przed randomizacją przebyli ostry incydent wieńcowy; pacjenci otrzymujący standardowe leczenie przeciwcukrzycowe (wykluczono stosowanie inhibitorów DPP-4 oraz agonistów GLP-1) oraz leki zapobiegające incydentom sercowo-naczyniowym.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem. Drugorzędowy punkt końcowy składał się ze zdarzeń pierwszorzędownych oraz pilnej rewaskularyzacji z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej wykonanej w ciągu 24 godzin po przyjęciu do szpitala.

Tabela 24. Kliniczne punkty końcowe badania EXAMINE (White 2013)

Parametr	White 2013			
	ALO N=2701	PL N=2679	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Pierwszorzędowny punkt końcowy	305 (11,3)	316 (11,8)	0,96 (≤1,16)^	0,32
Drugorzędowy punkt końcowy	344 (12,7)	359 (13,4)	0,95 (≤0,14)^	0,26
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	89 (3,3)	111 (4,1)	0,79 (0,60-1,04)	0,10
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	153 (5,7)	173 (6,5)	0,88 (0,71-1,09)	0,23
Zawał serca niezakończony zgonem	187 (6,9)	173 (6,5)	1,08 (0,88-1,33)	0,47
Udar mózgu niezakończony zgonem	29 (1,1)	32 (1,2)	0,91 (0,55-1,50)	0,71
Ostre zapalenie trzustki	12 (0,4)	8 (0,3)	-	0,50
Chroniczne zapalenie trzustki	5 (0,2)	4 (0,1)	-	1,00
Nowotwory złośliwe	55 (2,0)	51 (1,9)	-	0,77
Rak trzustki	0	0	-	-
Hipoglikemia	181 (6,7)	173 (6,5)	-	0,74
Hipoglikemia ciężka*	(0,7)	(0,3)	-	NR
Obrzęk naczynioruchowy	17 (0,6)	13 (0,5)	-	0,58

\*Ciężka hipoglikemia była definiowana jako wymagająca wsparcia lekarskiego

^Górna granica jednostronnego przedziału ufności, poziom istotności alfa równy 0,01

NR – nie zaraportowano

**Podsumowanie wyników badania:** Pierwszorzędowny punkt końcowy wystąpił z podobną częstością w grupach alogliptyny i placebo (11,3% vs 11,8% pacjentów; HR = 0,96). Również w przypadku drugorzędownego punktu końcowego nie stwierdzono znamiennej różnicy między grupami (12,7% vs 13,4% pacjentów; HR = 0,95). **Alogliptyna nie zwiększa ryzyka wystąpienia najważniejszych AEs sercowo-naczyniowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka takich zdarzeń, którzy w ciągu ostatnich 15-90 dni przebyli ostry incydent wieńcowy – zawał serca lub niestabilną dusznicę bolesną wymagającą hospitalizacji.**

W przypadku częstości występowania hipoglikemii, ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki, raka i konieczności dializy, uzyskane wyniki były porównywalne pomiędzy obiema grupami. Poziom HbA<sub>1c</sub> był obniżony podczas badania zarówno w grupie alogliptyny, jak i placebo. Zapalenie trzustki występowało rzadko i w trakcie badania nie wykazano różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi. Nie zaobserwowano także zwiększonego ryzyka występowania raka w grupie leczonej alogliptyną.

**Wnioski z badania EXAMINE:** Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy ALO a PL w przypadku wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów otrzymujących standardowe leczenie cukrzycy typu 2 i ostrego zespołu wieńcowego. Z badania wynika, że alogliptyna jest dobrym i bezpiecznym rozwiązaniem dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

### 5.6.3. Populacja pacjentów w starszym wieku z cukrzycą typu 2 oraz z towarzyszącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego

W retrospektywnym badaniu *Piątkiewicz 2016* [14] przeanalizowano historię chorób 33 pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z towarzyszącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Średni wiek pacjentów wynosił 76±11,1 lat. U chorych z ciężką hipoglikemią średnie stężenie HbA<sub>1c</sub> wynosiło 6,3±1,2%. U 18 pacjentów stwierdzono chorobę niedokrwinną serca, a 8 z wymienionych 18 pacjentów przeżyło zawał serca. U 22 pacjentów stwierdzono nadciśnienie tętnicze.

Tabela 25. Leczenie stosowane przed wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii (N=33) oraz algorytmy leczenia insuliny (*Piątkiewicz 2016*)

Leczenie przed wystąpieniem hipoglikemii	n (%)	HbA <sub>1c</sub> (%)
Pacjenci leczeni insulina (monoterapia)	15 (45,4%)	6,3±1,2
Pacjenci leczeni insulina i metformina	5 (15,2%)	6,5±1,4
Pacjenci leczeni sulfonilomocznikiem (monoterapia)	7 (21,2%)	6,1±1,2
Pacjenci leczeni sulfonilomocznikiem i metformina	6 (18,2%)	6,1±1,1
Pacjenci leczeni insulina	20 (60,6%)	6,3±1,2
1 wstrzyknięcie insuliny	1 (5%)	6,4
2 wstrzyknięcia insuliny	9 (45%)	6,1±1,23
3 wstrzyknięcia insuliny	5 (25%)	6,4±1,3
4 wstrzyknięcia insuliny	5 (25%)	6,4±1,4

**Wnioski z badania:** Epizody ciężkiej hipoglikemii zaobserwowane u pacjentów w starszym wieku spowodowane były nieodpowiednią intensyfikacją leczenia. Ciężka hipoglikemia wymagająca hospitalizacji, występująca u pacjentów w starszym wieku z cukrzycą typu 2 oraz towarzyszącymi CVD wiązała się ze stosowaniem insuliny i pochodnych sulfonilomocznika.

## 6. WNIOSKI

### 6.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Vipidia® (substancja czynna: alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym: metforminą lub pochodną sulfonilomocznika (ALO+MET albo ALO+SU) w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazania do monoterapii metforminą lub pochodną sulfonilomocznika ze wskazaniem do insulinoterapii, celem jej odsunięcia w czasie. Analiza obejmuje porównanie z:

- refundowanymi technologiami opcjonalnymi: insulina izofanowa (NPH) w schemacie z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika;
- nierefundowanymi technologiami opcjonalnymi: inhibitory DPP-4 (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) w schemacie z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z cukrzycą typu 2, u których stosowanie OAD (metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika) w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia dostatecznej kontroli glikemii i u których stosowanie tych produktów w skojarzeniu jest przeciwwskazane. Są to pacjenci wymagający zmiany leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, ze wskazaniem do insulinoterapii.

Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji. Wnioskowana populacja docelowa jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym z ChPL, co wynika z pozycji połączenia leków w polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej leczenia chorych z cukrzycą typu 2.

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (ALO+MET, ALO+SU) z wybranym komparatorem podstawowym (NPH+MET, NPH+SU) oraz komparatorami dodatkowymi (LINA+MET, LINA+SU, SAKS+MET, SAKS+SU, SITA+MET, SITA+SU, WILD+MET, WILD+SU) w przedmiotowym wskazaniu.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono natomiast badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji z następującymi komparatorami:

- 1 badanie (*DeFronzo 2012*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) z PIO podawanym w dawce 30 mg raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) oraz z placebo w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg);
- 1 badanie (*Del Prato 2014*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) z SU (glipizyd) podawanym w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg);
- 1 badanie (*Nauck 2009*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) z placebo w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg);
- 1 badanie (*Pratley 2009*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z SU (gliburydem) w dawce  $\geq 10$  mg/dziennie (lub  $\geq 5$  mg jeżeli w okresie skriningu stwierdzono brak tolerancji dla dawki  $\geq 10$  mg/dziennie) z placebo w skojarzeniu z SU (gliburydem) w dawce  $\geq 10$  mg/dziennie (lub  $\geq 5$  mg jeżeli w okresie skriningu stwierdzono brak tolerancji dla dawki  $\geq 10$  mg/dziennie).

Zdecydowano, zatem o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC przez wspólne referencje. W analizie w ramach leczenia skojarzonego (ALO, NPH, LINA, SAKS, SITA, WILD) z OAD rozważano leczenie z udziałem metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. Wspólną grupą referencyjną pomiędzy badaniami dla ALO+1OAD a wskazanymi komparatorami były: 2OAD (MET+SU, PIO+MET) oraz PL+1OAD. W tym celu zmodyfikowano kryteria włączenia pod kątem odnalezienia badań bezpośrednio porównujących: NPH+OAD, LINA+OAD, SAKS+OAD, SITA+OAD, WLID+OAD z leczeniem skojarzonym (2OAD) lub z placebo skojarzonym z 1OAD. Ponadto w celu odzwierciedlenia w pełni dostępnego zakresu dowodów naukowych poszukiwano również badań, w których oceniano pomiędzy sobą komparatory dodatkowe.

Po modyfikacji kryteriów włączenia odnaleziono łącznie 26 randomizowanych prób klinicznych (*Gallwitz 2012, Haak 2012, Taskinen, 2011, Chacra 2009, DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009, GENERATION [Scherthner 2015], Göke 2010, PROMPT [Hermans 2012], AWARD-5 [Nauck 2014], Charbonnel 2006, Derosa 2012a, DURATION-2 [Bergental 2010], HARMONY-3 [Ahren 2014], Hermansen 2007, Lavallo-Gonzalez 2013, Nauck 2007, Raz 2008, T-EMERGE [Bergental 2012], Bolli 2009, Bosi 2007, Derosa 2012b, Derosa 2014, Ferrannini 2009, Filozof 2010, Garber 2008*) porównujących komparatory dodatkowe z 2OAD oraz PL+1OAD oraz 1 badanie (*Forst 2015*), w których porównywane są ze sobą komparatory dodatkowe.

Czas trwania leczenia w badaniach włączonych do niniejszej analizy wynosił od 24 do 104 tygodni. Autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej dla dwóch okresów: od 24 do 52 tygodni oraz od 76 do 104 tygodni.

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

Porównanie pośrednie przeprowadzone metodą MTC (meta-analiza sieciowa) wykazało, iż ALO w dawce 25 mg raz dziennie w skojarzeniu z OAD jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z SAKS+OAD w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7% oraz w zakresie redukcji poziomu LDL po 24-52 tygodniach leczenia. Natomiast terapia ALO+OAD charakteryzowała się niższą skutecznością od terapii LINA+OAD w odniesieniu do wartości BMI w przypadku oceny po 24-52 tygodniach leczenia.

Natomiast dla 76-104 tygodni leczenia wyniki meta-analizy sieciowej (MTC) wykazały przewagę ocenianej interwencji (ALO+OAD) względem LINA+OAD w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>, w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7 oraz w zakresie redukcji poziomu cholesterolu całkowitego. Oprócz tego wśród pacjentów leczonych terapią ALO+OAD odnotowano większą redukcję poziomu BMI w porównaniu do terapii SAKS+OAD. Ponadto na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC wykazano, że po 76-104 tygodniach leczenia ALO+OAD cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu do WILD+OAD w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7%, zmiany poziomu FPG oraz zmiany poziomu BMI. Natomiast terapia ALO+OAD charakteryzowała się niższą skutecznością od LINA+OAD w odniesieniu do zmiany poziomu BMI po 76-104 tygodniach leczenia.

Analiza pozostałych punktów końcowych dla 24-52 tygodni oraz 76-104 tygodni wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla 24-52 tygodni wykazała, iż ALO+OAD cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do komparatorów, za wyjątkiem mniejszej częstości występowania hipoglikemii ogółem w porównaniu do SITA+OAD.

Na podstawie przeprowadzonej meta-analizy sieciowej dla 76-104 tygodni wykazano, że oceniana interwencja (ALO+OAD) jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do komparatorów. Częstość występowania hipoglikemii ogółem oraz hipoglikemii innych niż ciężkie była istotnie statystycznie niższa w przypadku stosowania ALO+OAD w porównaniu do następujących komparatorów: LINA+OAD, SITA+OAD oraz WILD+OAD.



Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wykazały, iż alogliptyna podawana w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym: metforminą lub pochodną sulfonylomocznika, jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa zarówno dla 24-56, jak i 76-104 tygodni leczenia.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Vipidia® zwiększy możliwość wyboru leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 wymagających zastosowania insuliny, a także przyniesie dodatkowe korzyści zdrowotne szerokiej grupie społeczeństwa.

## 6.2. Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Vipidia® w dawce 25 mg jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

Zgodnie z informacjami zawartymi w CHPL nie stwierdzono bardzo częstego występowania jakiegokolwiek działania niepożądanego.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach internetowych EMA i FDA zidentyfikowano informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających alogliptynę. Informacje zidentyfikowane na stronie FDA wskazują, że wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych można wymienić zapalenie nosogardzieli, ból głowy oraz zapalenie górnych dróg oddechowych. Odnotowano również przypadki ostrego zapalenia trzustki, niewydolności wątroby oraz reakcji nadwrażliwości takich jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy i zaburzenia skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. EMA podaje, że wśród reakcji nadwrażliwości na alogliptynę jest rumień wielopostaciowy o nieznanym częstości występowania. Ponadto, w związku z istniejącymi informacjami na temat możliwego związku inhibitorów DPP-4 z występowaniem bólu stawów PRAC zaleca, aby podmioty odpowiedzialne za produkcję produktów zawierających alogliptynę, uwzględniały w raportach ryzyko wpływu na bóle stawów oraz ściśle je monitorowały. Na stronie EMA odnaleziono raport Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR), w którym jako najczęstsze zdarzenie niepożądane, związane z zastosowaniem leku Vipidia®, wskazano świąd. W raporcie podano, iż leku Vipidia® nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na substancje czynne lub którykolwiek składnik leku oraz poważne reakcje alergiczne na jakikolwiek inhibitor DPP-4. CHMP uznał profil bezpieczeństwa za podobny do profilu bezpieczeństwa innych inhibitorów DPP-4.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa opisano także profil bezpieczeństwa ALO, przedstawiony w badaniach włączonych do przeglądu oraz przeglądy systematyczne oceniające bezpieczeństwo stosowania ALO. Zaprezentowano także wyniki badania *EXAMINE* skupiającego się na ocenie wpływu ALO na zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2. Badanie *EXAMINE* zostało przeprowadzone w związku z wymogami FDA. W 2008 r. FDA wprowadził wymóg dotyczący konieczności przeprowadzania oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego dla wszystkich nowych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. Wprowadzenie tego zalecenia było podyktowane m.in. doniesieniami o działaniach niepożądanych leków stosowanych w cukrzycy typu 2 (zwłaszcza rozyglitazonu), doniesieniami o wysokiej częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą (stanowiących ok. 70% zgonów) oraz wzrostem śmiertelności przy leczeniu intensywnym, który zaobserwowano w badaniu *ACCORD*.

W badaniu nie wykazano znamiennej statystycznej różnicy pomiędzy ALO a PL w przypadku wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów otrzymujących standardowe leczenie cukrzycy typu 2 i ostrego zespołu wieńcowego. Ponadto w przypadku częstości występowania hipoglikemii, ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki, raka i konieczności dializy, uzyskane wyniki były porównywalne pomiędzy grupą pacjentów leczoną ALO a grupą komparatora.

Podsumowując, u pacjentów z cukrzycą typu 2 zastosowanie preparatu Vipidia® można uznać za bezpieczne oraz dobrze tolerowane.



## 7. OGRANICZENIA

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

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

### Ograniczenia ogólne

- Brak badań *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Vipidia® z wybranym komparatorem podstawowym (NPH+MET, NPH+SU) oraz komparatorami dodatkowymi (LINA+MET, LINA+SU, SAKS+MET, SAKS+SU, SITA+MET, SITA+SU, WILD+MET, WILD+SU) a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w celu oceny efektów leczenia Vipidia® w porównaniu z wymienionymi wyżej komparatorami;
- Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych w analizowanej populacji pacjentów;
- Autorzy raportu do analizy głównej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.), jak również publikacji typu list, komentarz (brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań). Jednakże dopuszczono możliwość korzystania z abstraktów lub posterów, do których istniały publikacje pełnotekstowe w celu uzupełnienia danych niedostępnych w publikacjach.

### Porównanie pośrednie przeprowadzone metodą MTC

- Średnia wiarygodność 2 badań włączonych do porównania pośredniego. 2 próby kliniczne (*Bolli 2009*, *Bosi 2007*) otrzymały ocenę 3/5 w skali Jadad świadcząca o umiarkowanej wiarygodności;
- W jednym z włączonych badań (*Bolli 2009*) podwójnemu zaślepieniu (*double-blind*) podlegał jedynie początkowy 24-tygodniowy okres leczenia;
- Zbyt mało dokładny sposób prezentacji otrzymanych efektów (brak miar rozrzutu, dane przedstawione jedynie graficznie, wartości wyrażone jako mediana), utrudniający agregacje danych i ich wykorzystanie w ramach planowanego porównania pośredniego;
- W przypadku braku w badaniach raportowanych danych dla średniej zmiany/różnicy zmian wykorzystywano średnią końcową/różnicę średnich końcowych;
- W 16 badaniach (*DeFronzo 2012*, *Del Prato 2014*, *Nauck 2009*, *DeFronzo 2009*, *GENERATION [Scherthaner 2015]*, *Göke 2010*, *PROMPT [Hermans 2012]*, *DURATION-2 [Bergenstal 2010]*, *HARMONY-3 [Ahren 2014]*, *Lavalle-Gonzalez 2013*, *T-EMERGE [Bergenstal 2012]*, *Bolli 2009*, *Bosi 2007*, *Derosa 2014*, *Ferrannini 2009*, *Filozof 2010*) populację docelową stanowili pacjenci z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu metforminy w monoterapii. W 4 badaniach (*Pratley 2009*, *Chacra 2009*, *Forst 2015*, *Garber 2008*) populację docelową stanowili pacjenci z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii. W 4 badaniach (*Gallwitz 2012*, *Taskinen 2011*, *Charbonnel 2006*, *Raz 2008*) skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniano u chorych z cukrzycą

typu 2 po nieskuteczności metforminy lub innego OAD w monoterapii lub po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z innym OAD. W próbach klinicznych *Derosa 2012a* oraz *Derosa 2012b* uczestniczyli pacjenci z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 niepoddani wcześniej leczeniu. Jednakże autorzy analizy założyli, iż badania, w których w okresie *run-in* stosowane są doustne leki przeciwcukrzycowe przez co najmniej 2 tygodnie, spełniają kryteria włączenia do analizy. Do pozostałych 5 badań włączano pacjentów: z niedostateczną kontrolą glikemii przy braku wcześniejszego leczenia lub zastosowaniu nie więcej niż jednego OAD (*Haak 2012*), niepoddanych wcześniej leczeniu lub stosujących terapię przeciwcukrzycową przez <1 mies. od momentu diagnozy i niestosujących terapii hipoglikemizującej przez > niż 3 kolejne dni lub ogółem 7 dni w ciągu 8 tyg. przed skriningiem (*Jadzinsky 2009*), z niedostateczną kontrolą glikemii przy zastosowaniu: a) ćwiczeń i diety b) lub przy zastosowaniu OAD monoterapii c) lub przy zastosowaniu leczenia skojarzonego (metformina + inny OAD) [AWARD-5], z niedostateczną kontrolą glikemii przy zastosowaniu pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii lub pochodnej sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, zastosowaniu innego OAD w monoterapii lub w podwójnej lub potrójnej kombinacji, lub przy nieprzyjmowaniu żadnych leków z grupy OAD (*Hermansen 2007*), z niedostateczną kontrolą glikemii przy zastosowaniu OAD w monoterapii lub metforminy w skojarzeniu z innym OAD, lub przy nieprzyjmowaniu żadnych leków z grupy OAD (*Nauck 2007*);

- Sposób prezentacji wyników w niektórych badaniach ograniczał się jedynie do ich graficznej prezentacji, dlatego też tam gdzie było to możliwe autorzy raportu odczytywali wartości podane na wykresie/grafie etc. Taki sposób postępowania z jednej strony zapobiega pominięciu ważnych danych dotyczących efektywności ocenianej interwencji, jednakże wiąże się również z ryzykiem uzyskania wyników nieprecyzyjnych lub też w skrajnych przypadkach wyników błędnych;
- Brak opublikowanych danych w recenzowanych czasopismach medycznych dotyczących niektórych punktów skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa (autorzy niniejszej analizy korzystali z danych dostępnych na stronie rejestru *ClinicalTrials.gov* [w przypadku ocenianej interwencji oraz komparatorów] oraz z raportów CTR do badań: *Del Prato 2012*, *Nauck 2009*, *Pratley 2009*). Korzystano z abstraktów lub posterów, do których istniały publikacje pełnotekstowe w celu uzupełnienia danych niedostępnych w publikacjach;
- Zidentyfikowano również rozbieżności w zakresie raportowanych danych dla poszczególnych punktów końcowych w zależności od publikacji źródłowej. W takich sytuacjach w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji.

### Ograniczenia wynikające z metodyki meta-analizy sieciowej

W niniejszej analizie mieliśmy do czynienia ze złożoną strukturą danych zawierającą wyniki badań klinicznych dotyczących różnych interwencji. W naturalny sposób mogło się to wiązać z pewną różnorodnością charakterystyk włączanych badań (podwyższoną heterogenicznością w stosunku do zwykłej meta-analizy). Należy zwrócić uwagę, że w meta-analizie sieciowej nie ma możliwości pełnego przetestowania heterogeniczności statystycznej wszystkich włączanych badań (tj. zmierzenia heterogeniczności między badaniem porównującym np. A vs B a badaniem porównującym C vs D). Wpływ tego ograniczenia zminimalizowano poprzez przeprowadzenie pomiarów heterogeniczności dla każdego bezpośredniego porównania z osobna (tj. np. kilku badań porównujących A vs B), wyrażone parametrem  $I^2$ . Ponadto, parametr ten wyrażono także w wersji globalnej (dla całej sieci) i odnosił się on do sumarycznej heterogeniczności po wszystkich porównaniach bezpośrednich.

Ponieważ w metodzie MTC opierano się na parametrach względnych, efekt randomizacji w poszczególnych badaniach wchodzących w skład tych meta-analiz został zachowany [3]. Tym niemniej metoda ta wymaga założenia odnośnie przechodniości efektu (efekt względny A vs C to suma efektów A vs B i B vs C), którego

weryfikacja nie zawsze jest możliwa. W celu minimalizacji wpływu tego ograniczenia dla par metod leczenia dla których istniały bezpośrednie i pośrednie porównania zbadano zgodność tych wyników metodą back calculation [4]. W przypadku braku zgodności zastosowano odpowiednią analizę wrażliwości.

Rezultaty meta-analizy sieciowej zostały wygenerowane metodami losowych symulacji, które, ze względu na złożone aspekty numeryczne, potencjalnie mogły powodować pewne błędy. Minimalizacja tego rodzaju ograniczeń obejmowała uruchamianie trzech niezależnych i odpowiednio długich łańcuchów iteracji (startujących z różnych wartości początkowych) oraz weryfikację zbieżności tych łańcuchów (tj. stabilizację każdego z nich osobno oraz wysokie podobieństwo wyników uzyskanych poprzez każdy łańcuch z osobna). W przypadku wszystkich rozpatrywanych sieci z niniejszego opracowania zbieżność łańcuchów była niemal idealna, w związku z czym to ograniczenie w praktyce można uznać za nieistotne.

Ostatnim ograniczeniem wynikającym wprost z bayesowskiej konstrukcji modelu meta-analizy sieciowej jest pewna wrażliwość ostatecznych wyników na dobór rozkładów a priori. W niniejszych meta-analizach sieciowych zastosowano modele oparte na rozkładach a priori zgodne z powszechnie obowiązującymi standardami [1, 2]. W modelu efektów losowych dobrano jednocześnie rozkład najbardziej newralgicznej zmiennej (odpowiadającej za wariancję między badaniami) w zależności od maksimum wielkości efektów w poszczególnych badaniach w danej sieci. Pozostałe rozkłady a priori miały charakter nie-informacyjny, co oznacza brak większej wrażliwości na ich ewentualne modyfikacje.

## 8. DYSKUSJA

### 8.1. Wyszukiwanie

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

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Vipidia® zastosowano jedynie ograniczenie co do jednostki chorobowej: „cukrzyca typu 2” w celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej.

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

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

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) dla określonego przedziału czasowego (2014-2016) zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne: *Esposito 2015*, *Esposito 2014* oraz *Craddy 2014*.

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (ALO+MET, ALO+SU) z wybranym komparatorem podstawowym (NPH+MET, NPH+SU) oraz komparatorami dodatkowymi (LINA+MET, LINA+SU, SAKS+MET, SAKS+SU, SITA+MET, SITA+SU, WILD+MET, WILD+SU) w przedmiotowym wskazaniu.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono natomiast badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji z następującymi komparatorami:

- 1 badanie (*DeFronzo 2012*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) z PIO podawanym w dawce 30 mg raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) oraz z placebo w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg);
- 1 badanie (*Del Prato 2014*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) z SU (glibizyd) podawanym w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg);
- 1 badanie (*Nauck 2009*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg) z placebo w skojarzeniu z MET w stabilnej dawce sprzed badania ( $\geq 1500$  mg);
- 1 badanie (*Pratley 2009*) porównujące efektywność kliniczną ALO w dawce 25 mg podawaną raz dziennie w skojarzeniu z SU (gliburydem) w dawce  $\geq 10$  mg/dziennie (lub  $\geq 5$  mg jeżeli w okresie skriningu stwierdzono brak tolerancji dla dawki  $\geq 10$  mg/dziennie) z placebo w skojarzeniu z SU



(gliburydem) w dawce  $\geq 10$  mg/dziennie (lub  $\geq 5$  mg jeżeli w okresie skriningu stwierdzono brak tolerancji dla dawki  $\geq 10$  mg/dziennie).

Zdecydowano, zatem o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC przez wspólnie referencje. Przeprowadzone zostały kolejne wyszukiwania dla komparatorów: insuliny NPH, linagliptyny, saksagliptyny, sitagliptyny oraz wildagliptyny. W analizie w ramach leczenia skojarzonego (ALO, NPH, LINA, SAKS, SITA, WILD) z OAD rozważano leczenie z udziałem metforminy i pochodnej sulfonylomocznika. Wspólną grupą referencyjną pomiędzy badaniami dla ALO+1OAD a wskazanymi komparatorami były: 2OAD (MET+SU, PIO+MET) oraz PL+1OAD. W tym celu zmodyfikowano kryteria włączenia pod kątem odnalezienia badań bezpośrednio porównujących: NPH+OAD, LINA+OAD, SAKS+OAD, SITA+OAD, WILD+OAD z leczeniem skojarzonym (2OAD) lub z placebo skojarzonym z 1OAD. Ponadto w celu odzwierciedlenia w pełni dostępnego zakresu dowodów naukowych poszukiwano również badań, w których oceniano pomiędzy sobą komparatory dodatkowe.

Po modyfikacji kryteriów włączenia odnaleziono łącznie 26 randomizowanych prób klinicznych (*Gallwitz 2012, Haak 2012, Taskinen, 2011, Chacra 2009, DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009, GENERATION [Scherthner 2015], Göke 2010, PROMPT [Hermans 2012], AWARD-5 [Nauck 2014], Charbonnel 2006, Derosa 2012a, DURATION-2 [Bergental 2010], HARMONY-3 [Ahren 2014], Hermansen 2007, Lavallo-Gonzalez 2013, Nauck 2007, Raz 2008, T-EMERGE [Bergental 2012], Bolli 2009, Bosi 2007, Derosa 2012b, Derosa 2014, Ferrannini 2009, Filozof 2010, Garber 2008*) porównujących komparatory dodatkowe z 2OAD oraz PL+1OAD oraz 1 badanie (Forst 2015), w których porównywane są ze sobą komparatory dodatkowe.

Do porównania pośredniego zakwalifikowano łącznie 31 randomizowanych badań klinicznych (dla ocenianej interwencji oraz komparatorów).

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej oraz dane z przeglądów systematycznych skupiających się na bezpieczeństwie stosowania ALO w analizowanej populacji pacjentów. W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono również dane z badań RCT włączonych do analizy głównej, które zawierają dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania ALO w analizowanej populacji.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani postmarketingowych analizujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji.

## 8.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [5, 6] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [7].

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

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [7]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie

minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [5, 6].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Vipidia® właściwymi komparatorami dla niniejszego preparatu są:

- Komparator podstawowy: insulina izofanowa (NPH) w schemacie z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika;
- Komparatory dodatkowe: inhibitory DPP-4 (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) w schemacie z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory, znajdują się w APD [8].

### 8.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których stosowanie OAD (metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika) w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia dostatecznej kontroli glikemii i u których stosowanie tych produktów w skojarzeniu jest przeciwwskazane.

W 16 badaniach (*DeFronzo 2012, Del Prato 2014, Nauck 2009, DeFronzo 2009, GENERATION [Scherthaner 2015], Göke 2010, PROMPT [Hermans 2012], DURATION-2 [Bergenstal 2010], HARMONY-3 [Ahren 2014], Lavalley-Gonzalez 2013, T-EMERGE [Bergenstal 2012], Bolli 2009, Bosi 2007, Derosa 2014, Ferrannini 2009, Filozof 2010]*) populację docelową stanowili pacjenci z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu metforminy w monoterapii. W 4 badaniach (*Pratley 2009, Chacra 2009, Forst 2015, Garber 2008*) populację docelową stanowili pacjenci z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (nieodstateczna kontrola glikemii) przy zastosowaniu pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii. W 4 badaniach (*Gallwitz 2012, Taskinen 2011, Charbonnel 2006, Raz 2008*) skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniano u chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności metforminy lub innego OAD w monoterapii lub po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z innym OAD. W próbach klinicznych *Derosa 2012a* oraz *Derosa 2012b* uczestniczyli pacjenci z niewłaściwie kontrolowaną cukrzycą typu 2 niepoddani wcześniej leczeniu. Jednakże autorzy analizy założyli, iż badania, w których w okresie *run-in* stosowane są doustne leki przeciwcukrzycowe przez co najmniej 2 tygodnie, spełniają kryteria włączenia do analizy. Do pozostałych 5 badań włączano pacjentów: z niedostateczną kontrolą glikemii przy braku wcześniejszego leczenia lub zastosowaniu nie więcej niż jednego OAD (*Haak 2012*), niepoddanych wcześniej leczeniu lub stosujących terapię przeciwcukrzycową przez <1 mies. od momentu diagnozy i niestosujących terapii hipoglikemizującej przez > niż 3 kolejne dni lub ogółem 7 dni w ciągu 8 tyg. przed skринingiem (*Jadzinsky 2009*), z niedostateczną kontrolą glikemii przy zastosowaniu: a) ćwiczeń i diety b) lub przy zastosowaniu OAD monoterapii c) lub przy zastosowaniu leczenia skojarzonego (metformina + inny OAD) [*AWARD-5*], z niedostateczną kontrolą glikemii przy zastosowaniu pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii lub pochodnej sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, zastosowaniu innego OAD w monoterapii lub w podwójnej lub potrójnej kombinacji, lub przy nieprzyjmowaniu żadnych leków z grupy OAD (*Hermansen 2007*),



z niedostateczną kontrolą glikemii przy zastosowaniu OAD w monoterapii lub metforminy w skojarzeniu z innym OAD, lub przy nieprzyjmowaniu żadnych leków z grupy OAD (Nauck 2007).

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane. Również w większości przypadków kryteria włączenia, jak i wykluczenia z poszczególnych badań były precyzyjne. W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych można wnioskować, iż populacje wyjściowe w nich analizowane są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych.

Należy podkreślić, iż w celu zachowania wiarygodności zewnętrznej porównań do analizy nie włączano badań przeprowadzonych wyłącznie na populacji azjatyckiej. Uwzględniano badania, w których odsetek populacji azjatyckiej nie przekraczał 40%. Włączone do analizy badania zostały przeprowadzone w populacji, w której większość stanowili pacjenci o rasie kaukaskiej.

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

Analizowane badania charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji (od 24 do 104 tygodni), który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Dokonując analizy statystycznej, wyniki efektywności klinicznej przedstawiono osobno dla 24-52 tygodni oraz 76-104 tygodni.

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

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne *World Health Organisation* (WHO) [9], *American Diabetes Organisation* (ADA) [10] oraz *American College of Endocrinologist* (ACE) [11]. Rekomendują one pomiar poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) jako ocenę kontroli glikemicznej oraz zmiany masy ciała (wskaźnik BMI) jako jednego z czynników mających istotny wpływ na przebieg choroby. Poziom glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*), poziom cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, HDL, LDL stanowią dodatkowo rozpatrywane punkty końcowe służące do oceny skuteczności ocenianej terapii.

We włączonych próbach klinicznych analizowano m.in. takie punkty końcowe jak: kontrola glikemiczna mierzona HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glikowana), redukcja stężenia HbA<sub>1c</sub> do wartości docelowych ( $\leq 7\%$ ), kontrola glikemiczna mierzona FPG (poziom glukozy na czczo), zmiany wskaźnika BMI, zmiany poziomu cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, HDL, LDL, utraty z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, hipoglikemie ogółem, ciężkie hipoglikemie oraz hipoglikemie inne niż ciężkie.

Na uwagę zasługuje fakt, iż zgodnie z wytycznymi ADA efekt terapeutyczny leczenia cukrzycy przedstawiony w badaniach klinicznych powinien wykazać korzyści terapii w oparciu o poprawę kontroli glikemicznej krwi. Natomiast zgodnie z wytycznymi AOTM, kiedy wyniki oceniane są na podstawie zastępczych punktów końcowych (tj. surogat), należy przedstawić związek pomiędzy użytymi surogatami, a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Powyższy związek został przedstawiony w osobnym dokumencie tj. w analizie problemu decyzyjnego dla preparatu Vipidia® [8].

Zatem, reprezentatywność interwencji można uznać za wysoką.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

#### 8.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Vipidia® vs NPH+OAD, LINA+OAD, SAKS+OAD, SITA+OAD oraz WILD+OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, u których stosowanie OAD (metforminy lub pochodnej sulfonylomocznika) w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia dostatecznej kontroli glikemii i u których stosowanie tych produktów w skojarzeniu jest przeciwwskazane.

W procesie wyszukiwania odnaleziono badania typu *head-to-head* porównujące ocenianą interwencją z 2OAD oraz z PL+1OAD. Jednakże w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia produktem leczniczym Vipidia® z wybranymi komparatorami w omawianym wskazaniu [NPH+OAD – komparator podstawowy, LINA+OAD, SAKS+OAD, SITA+OAD, WILD+OAD – komparatory dodatkowe]. W tym celu zmodyfikowano kryteria włączenia pod kątem odnalezienia badań bezpośrednio porównujących: NPH+OAD, LINA+OAD, SAKS+OAD, SITA+OAD, WILD+OAD z leczeniem skojarzonym (2OAD) lub z placebo skojarzonym z 1OAD. Ponadto w celu odzwierciedlenia w pełni dostępnego zakresu dowodów naukowych poszukiwano również badań, w których oceniano pomiędzy sobą komparatory dodatkowe. Wnioskowanie w oparciu o wyniki z porównania pośredniego może być obciążone pewną niepewnością wynikającą z ograniczeń samej metody.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne po stronie ocenianej interwencji (Vipidia®) to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wielośrodkowe prospektywne próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie podwójnie ślepej próby (II A). W każdym z badań, zastosowana w celu losowego przydziału pacjentów do grup, randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, podobnie jak prawidłowy był sposób zaślepienia pacjentów przynależnych do poszczególnych grup.

Włączone po stronie komparatorów prace pod względem wiarygodności stanowią podobnie jak prace dla Vipidia® prospektywne próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie podwójnie zaślepionym. Większość badań przeprowadzona została z zastosowaniem podwójnej ślepej próby (*double-blind*) z wyjątkiem badania *Bolli 2009*, w którym podwójnemu zaślepieniu (*double-blind*) podlegał jedynie początkowy 24-tygodniowy okres leczenia.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy skali Jadad. Maksymalna możliwa liczba punktów do uzyskania wynosiła 5. Jakość większości badań została oceniona na bardzo wysoką lub wysoką – 14 badań uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5), 15 badań uzyskało ocenę 4/5 w skali Jadad świadcząca o wysokiej wiarygodności. Natomiast 2 badania otrzymały ocenę 3/5 w skali Jadad świadcząca o umiarkowanej wiarygodności.

Analiza heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego wskazuje na istnienie niewielkiej heterogeniczności pomiędzy badaniami dla Vipidia® a pozostałymi badaniami.

Istnieją również różnice w definiowaniu oraz sposobie raportowania uzyskanych w badaniach efektów klinicznych, co wpłynęło na końcową liczbę badań/danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego.

## 9. ZAŁĄCZNIKI

### 9.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 26. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie PubMed dla interwencji wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (stan na: 20.07.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
<b>Populacja (cukrzyca typu 2)</b>		
#1	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	98725
#2	("Diabetes mellitus type 2" OR "Diabetes mellitus type II")	99604
#3	("Diabetes type 2" OR "Diabetes type II")	1021
#4	("dm 2" OR dm2 OR "dm II" OR dmlI)	2163
#5	("Maturity-Onset Diabetes" OR "Maturity Onset Diabetes")	1508
#6	("Maturity-Onset Diabetes Mellitus" OR "Maturity Onset Diabetes Mellitus")	119
#7	("Diabetes Mellitus AdultOnset" OR "Adult-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Adult Onset")	137
#8	"Adult onset diabetes"	395
#9	("Diabetes Mellitus Ketosis-Resistant" OR "Diabetes Mellitus Ketosis Resistant")	80
#10	("Diabetes Mellitus Maturity-Onset" OR "Diabetes Mellitus Maturity Onset")	5
#11	("Diabetes Mellitus Slow-Onset" OR "Diabetes Mellitus Slow Onset")	1
#12	"Stable Diabetes Mellitus"	16
#13	("Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus NonInsulinDependent" OR "Diabetes Mellitus Noninsulin Dependent")	46
#14	("Non insulin dependent diabetes" OR "noninsulin dependent diabetes" OR "noninsulindependent diabetes")	9556
#15	NIDDM	109908
#16	„insulin independent diabetes"	127
#17	„insulin independent diabetes mellitus"	71
#18	("Maturity onset diabetes of the young" OR "Maturity-onset diabetes of the young")	1028
#19	MODY	110476
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	116558
<b>Interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO)</b>		
#21	"alogliptin" [Supplementary Concept]	153
#22	alogliptin	306
#23	„alogliptin benzoate"	11
#24	("SYR 322" OR SYR322 OR SYR-322)	306
#25	Nesina	341
#26	Vipidia	2
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	341
<b>RAZEM: populacja + interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO)</b>		
#28	# 20 AND # 27	199
<b>Komparator refundowany (insulina NPH, NPH)</b>		
#29	"Insulin, Isophane"[Mesh]	932
#30	"NPH insulin"	848
#31	("neutral protamine hagedorn insulin" OR "protamine hagedorn Insulin")	124
#32	(actraphane OR "insulin actraphan hm")	9
#33	"berlinsulin h"	2
#34	("humulin i" OR "humulin n")	25
#35	(insulatard OR "insulatard nph" OR "insulatard nph human" OR "insulin insulatard nph")	357
#36	("Isophane Insulin" OR "Regular Isophane Insulin" OR insulin (human, isophane) OR insulin (human, isophane/regular))	168

#37	("insulin mixtard" OR "mixtard innolet" OR "insulina mixt hm")	20
#38	("Protamine Zinc Insulin" OR "isophane zinc insulin")	157
#39	("isofane insulin" OR "isophan insulin" OR "isophane insulin suspension" OR "isophane insulin, human" OR "isophone insulin")	0
#40	("novolin 70/30" OR "novolin ge 30/70" OR "novolin ge lente" OR "novolin n" OR "novolin nph")	1240
#41	("nph iletin" OR "nph iletin i (beef-pork)" OR "nph iletin ii" OR "nph iletin ii (pork)" OR "protamine zinc and iletin ii" OR "protamine zinc and iletin ii (pork)")	0
#42	"nph purified pork isophane insulin"	5
#43	„nph umuline"	2
#44	(„orgasuline 30/70" OR „orgasuline nph")	0
#45	„protamine insulin"	46
#46	"protamine zinc insulin"	155
#47	(protaphan OR protaphane OR protophane)	363
#48	prozinc	1
#49	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	1943
<b>RAZEM: populacja + komparator refundowany (insulina NPH, NPH)</b>		
#50	#20 AND #49	699
<b>Komparator nierefundowany (sitagliptyna, SITA)</b>		
#51	"Sitagliptin Phosphate"[Mesh]	859
#52	(Sitagliptin OR sitagliptine)	1563
#53	("Sitagliptin Phosphate Monohydrate" OR "Sitagliptin Monophosphate Monohydrate")	878
#54	("MK 0431" OR MK0431 OR MK-0431)	883
#55	("mk 431" OR mk431)	2
#56	(„ono 5435" OR ono5435)	0
#57	„Sitagliptin Phosphate Anhydrous"	878
#58	Januvia	886
#59	ristaben	0
#60	(Tesabel OR tesavel)	2
#61	xelevia	1
#62	#51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61	1568
<b>RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (sitagliptyna, SITA)</b>		
#63	#20 AND #62	970
<b>Komparator nierefundowany (wildagliptyna, WILD)</b>		
#64	„Vildagliptin" [Supplementary Concept]	440
#65	Vildagliptin	755
#66	Galvus	756
#67	(NVP-LAF237 OR "nvp laf 237" OR "nvp laf237" OR "laf 237" OR laf237)	770
#68	jalra	1
#69	vidagliptin	5
#70	xiliarx	1
#71	#64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70	775
<b>RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (wildagliptyna, WILD)</b>		
#72	#20 AND #71	509
<b>Komparator nierefundowany (saxagliptyna, SAKS)</b>		
#73	Saxagliptin [Supplementary Concept]	220
#74	Saxagliptin	451
#75	("BMS 477118" OR BMS477118 OR BMS-477118)	451
#76	Onglyza	452
#77	("saxagliptin hydrochloride" OR "saxagliptin monohydrate")	4
#78	#73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77	452
<b>RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (saxagliptyna, SAKS)</b>		
#79	#20 AND #78	320
<b>Komparator nierefundowany (linagliptyna, LINA)</b>		
#80	"Linagliptin"[Mesh]	211
#81	Linagliptin	398
#82	("BI 1356" OR BI1356 OR BI-1356)	399

#83	(Tradjenta OR Trajenta)	398
#84	onero	3
#85	#80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84	399
<b>RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (linagliptyna, LINA)</b>		
#86	#20 AND #85	249

Tabela 27. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE dla interwencji wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (stan na: 21.07.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
<b>Populacja (cukrzyca typu 2)</b>		
#1	'diabetes mellitus type 2' OR 'diabetes mellitus type ii'	5097
#2	'diabetes type 2' OR 'diabetes type ii'	2418
#3	'dm 2' OR dm2 OR 'dm II' OR dmII	3963
#4	'maturity-onset diabetes' OR 'maturity onset diabetes'	2084
#5	'maturity-onset diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes mellitus'	253
#6	'diabetes mellitus adultonset' OR 'adult-onset diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus adult onset'	187
#7	'adult onset diabetes'	518
#8	'diabetes mellitus ketosis-resistant' OR 'diabetes mellitus ketosis resistant'	0
#9	'diabetes mellitus maturity-onset' OR 'diabetes mellitus maturity onset'	13
#10	'diabetes mellitus slow-onset' OR 'diabetes mellitus slow onset'	1
#11	'stable diabetes mellitus'	22
#12	'diabetes mellitus non insulin dependent' OR 'diabetes mellitus noninsulindependent' OR 'diabetes mellitus noninsulin dependent'	0
#13	'non insulin dependent diabetes' OR 'noninsulin dependent diabetes' OR 'noninsulindependent diabetes'	181269
#14	NIDDM	8037
#15	'insulin independent diabetes'	155
#16	'insulin independent diabetes mellitus'	85
#17	'maturity onset diabetes of the young' OR 'maturity-onset diabetes of the young'	1414
#18	MODY	3572
#19	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	178990
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	188359
<b>Interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO)</b>		
#21	'alogliptin'/exp	1096
#22	alogliptin	1149
#23	'alogliptin benzoate'	23
#24	syr322 OR 'syr 322'	72
#25	Nesina	133
#26	Vipidia	8
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1219
<b>RAZEM: populacja + interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO)</b>		
#28	#20 AND #27	878
<b>Komparator refundowany (insulina NPH, NPH)</b>		
#29	'isophane insulin'/exp	6787
#30	'nph insulin'	1394
#31	'neutral protamine hagedorn insulin' OR 'protamine hagedorn insulin'	162
#32	actraphane OR 'insulin actraphan hm'	99
#33	'berlinsulin h'	11
#34	'humulin i' OR 'humulin n'	317
#35	insulatard OR 'insulatard nph' OR 'insulatard nph human' OR 'insulin insulatard nph'	508
#36	'isophane insulin' OR 'regular isophane insulin' OR 'insulin (human, isophane)' OR 'insulin (human, isophane/regular)'	6822
#37	'insulin mixtard OR mixtard innolet' OR 'insulina mixt hm'	0
#38	'protamine zinc insulin' OR 'isophane zinc insulin'	183
#39	'isofane insulin' OR 'isophan insulin' OR 'isophane insulin suspension' OR 'isophane	14



	insulin, human' OR 'isophane insulin'	
#40	'novolin 70/30' OR 'novolin ge 30/70' OR 'novolin ge lente' OR 'novolin n' OR 'novolin nph'	136
#41	'nph iletin' OR 'nph iletin i (beef-pork)' OR 'nph iletin ii' OR 'nph iletin ii (pork)' OR 'protamine zinc and iletin ii' OR 'protamine zinc and iletin ii (pork)'	5
#42	'nph purified pork isophane insulin'	0
#43	'nph umuline'	2
#44	'orgasuline 30/70' OR 'orgasuline nph'	5
#45	'protamine insulin'	49
#46	'protamine zinc insulin'	182
#47	protaphan OR protaphane OR protophane	259
#48	prozinc	5
#49	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	7269
<b>RAZEM: populacja + komparator refundowany (insulina NPH, NPH)</b>		
#50	#20 AND #49	2767
<b>Komparator nierefundowany (sitagliptyna, SITA)</b>		
#51	'sitagliptin'/exp	5526
#52	sitagliptin OR sitagliptine	5736
#53	'sitagliptin phosphate monohydrate' OR 'sitagliptin monophosphate monohydrate'	17
#54	mk0431 OR 'mk 0431'	179
#55	'mk 431' OR mk431	18
#56	'ono 5435' OR ono5435	3
#57	'sitagliptin phosphate anhydrous'	0
#58	Januvia	715
#59	ristaben	8
#60	Tesabel OR tesavel	11
#61	xelevia	31
#62	#51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61	5741
<b>RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (sitagliptyna, SITA)</b>		
#63	#20 AND #62	3944
<b>Komparator nierefundowany (wildagliptyna, WILD)</b>		
#64	'vildagliptin'/exp	2780
#65	Vildagliptin	2872
#66	Galvus	327
#67	'nvp laf 237' OR 'nvp laf237' OR 'laf 237' OR laf237	260
#68	jalra	13
#69	vidagliptin	13
#70	xiliarx	8
#71	#64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70	2878
<b>RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (wildagliptyna, WILD)</b>		
#72	#20 AND #71	2158
<b>Komparator nierefundowany (saksagliptyna, SAKS)</b>		
#73	'saxagliptin'/exp	1954
#74	Saxagliptin	2030
#75	bms477118 OR 'bms 477118'	89
#76	Onglyza	254
#77	'saxagliptin hydrochloride' OR 'saxagliptin monohydrate'	3
#78	#73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77	2032
<b>RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (saksagliptyna, SAKS)</b>		
#79	#20 AND #78	1557
<b>Komparator nierefundowany (linagliptyna, LINA)</b>		
#80	'linagliptin'/exp	1350
#81	Linagliptin	1413
#82	bi1356 OR 'bi 1356'	78
#83	Tradjenta OR Trajenta	131
#84	ondero	22
#85	#80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84	1419
<b>RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (linagliptyna, LINA)</b>		



#86	#20 AND #85	1051
-----	-------------	------

Tabela 28. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane dla interwencji wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (stan na: 21.07.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
<b>Populacja (cukrzyca typu 2)</b>		
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	10498
#2	"Diabetes mellitus type 2" or "Diabetes mellitus type II":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10731
#3	"Diabetes type 2" or "Diabetes type II":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	122
#4	"dm 2" or dm2 or "dm II" or dml:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	169
#5	"Maturity-Onset Diabetes" or "Maturity Onset Diabetes":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	46
#6	"Maturity-Onset Diabetes Mellitus" or "Maturity Onset Diabetes Mellitus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#7	"Diabetes Mellitus AdultOnset" or "Adult-Onset Diabetes Mellitus" or "Diabetes Mellitus Adult Onset":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#8	"Adult onset diabetes":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#9	"Diabetes Mellitus Ketosis-Resistant" or "Diabetes Mellitus Ketosis Resistant":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#10	"Diabetes Mellitus Maturity-Onset" or "Diabetes Mellitus Maturity Onset":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#11	"Diabetes Mellitus Slow-Onset" or "Diabetes Mellitus Slow Onset":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#12	"Stable Diabetes Mellitus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#13	"Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent" or "Diabetes Mellitus NonInsulinDependent" or "Diabetes Mellitus Noninsulin Dependent":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	136
#14	"Non insulin dependent diabetes" or "noninsulin dependent diabetes" or "noninsulindependent diabetes":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7332
#15	NIDDM:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	981
#16	"insulin independent diabetes":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#17	"insulin independent diabetes mellitus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#18	"Maturity onset diabetes of the young" or "Maturity-onset diabetes of the young":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#19	MODY:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	16162
<b>Interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO)</b>		
#21	alogliptin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	89
#22	"alogliptin benzoate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#23	"SYR 322" or SYR322 or SYR-322:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#24	Nesina:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#25	Vipidia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#26	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	90
<b>RAZEM: populacja + interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO)</b>		
#27	#20 AND #26	78
#27A	#27 in Trials	75
#27B	#27 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	3
#27C	#27 in Economic Evaluations	0
<b>Komparator refundowany (insulina NPH, NPH)</b>		
#28	MeSH descriptor: [Insulin, Isophane] explode all trees	304
#29	"NPH insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	380
#30	"neutral protamine hagedorn insulin" or "protamine hagedorn Insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30
#31	actraphane or "insulin actraphan hm":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6

	searched)	
#32	"berlinsulin h":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#33	"humulin i" or "humulin n":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#34	insulatard or "insulatard nph" or "insulatard nph human" or "insulin insulatard nph":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#35	"Isophane Insulin" or "Regular Isophane Insulin" or "insulin (human, isophane)" or "insulin (human, isophane/regular)":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	330
#36	"insulin mixtard" or "mixtard innolet" or "insulina mixt hm":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#37	"Protamine Zinc Insulin" or "isophane zinc insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#38	"isofane insulin" or "isophan insulin" or "isophane insulin suspension" or "isophane insulin, human" or "isophone insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#39	"novolin 70/30" or "novolin ge 30/70" or "novolin ge lente" or "novolin n" or "novolin nph":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#40	"nph iletin" or "nph iletin i (beef-pork)" or "nph iletin ii" or "nph iletin ii (pork)" or "protamine zinc and iletin ii" or "protamine zinc and iletin ii (pork)":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#41	"nph purified pork isophane insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#42	"nph umuline":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#43	"orgasuline 30/70" or "orgasuline nph":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#44	"protamine insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#45	"protamine zinc insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#46	protaphan or protaphane or protophane:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
#47	prozinc:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#48	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	704
<b>RAZEM: populacja + komparator refundowany (insulina NPH, NPH)</b>		
#49	#20 AND #48	350
#49A	#49 in Trials	325
#49B	#49 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	11
#49C	#49 in Economic Evaluations	14
<b>Komparator nierefundowany (sitagliptyna, SITA)</b>		
#50	MeSH descriptor: [Sitagliptin Phosphate] explode all trees	207
#51	Sitagliptin or sitagliptine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	558
#52	"Sitagliptin Phosphate Monohydrate" or "Sitagliptin Monophosphate Monohydrate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#53	"MK 0431" or MK0431 or MK-0431:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#54	"mk 431" or mk431:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#55	"ono 5435" or ono5435:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#56	"Sitagliptin Phosphate Anhydrous":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#57	Januvia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#58	ristaben:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#59	Tesabel or tesavel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#60	xelevia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#61	#50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60	558
<b>RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (sitagliptyna, SITA)</b>		
#62	#20 AND #61	436
#62A	#62 in Trials	410
#62B	#62 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	15
#62C	#62 in Economic Evaluations	11
<b>Komparator nierefundowany (wildagliptyna, WILD)</b>		
#63	vildagliptin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	275
#64	Galvus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#65	NVP-LAF237 or "nvp laf 237" or "nvp laf237" or "laf 237" or laf237:ti,ab,kw (Word	4

	variations have been searched)	
#66	jalra:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#67	vidagliptin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#68	xiliarx:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#69	#63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68	277
<b>RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (wildagliptyna, WILD)</b>		
#70	#20 AND #69	233
#70A	#70 in Trials	218
#70B	#70 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	12
#70C	#70 in Economic Evaluations	3
<b>Komparator nierefundowany (saksagliptyna, SAKS)</b>		
#71	saxagliptin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	179
#72	"BMS 477118" or BMS477118 or BMS-477118:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#73	Onglyza:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#74	"saxagliptin hydrochloride" or "saxagliptin monohydrate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#75	#71 OR #72 OR #73 OR #74	179
<b>RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (saksagliptyna, SAKS)</b>		
#76	#20 AND #75	143
#76A	#76 in Trials	126
#76B	#76 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	11
#76C	#76 in Economic Evaluations	6
<b>Komparator nierefundowany (linagliptyna, LINA)</b>		
#77	MeSH descriptor: [Linagliptin] explode all trees	52
#78	linagliptin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	163
#79	"BI 1356" or BI1356 or BI-1356:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#80	Tradjenta or Trajenta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#81	ondero:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#82	#77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81	163
<b>RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (linagliptyna, LINA)</b>		
#83	#20 AND #82	138
#83A	#83 in Trials	133
#83B	#83 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	5
#83C	#83 in Economic Evaluations	0

(Word variations have been searched)

Tabela 29. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie CRD dla interwencji wnioskowanej (stan na: 21.07.2016 r.)

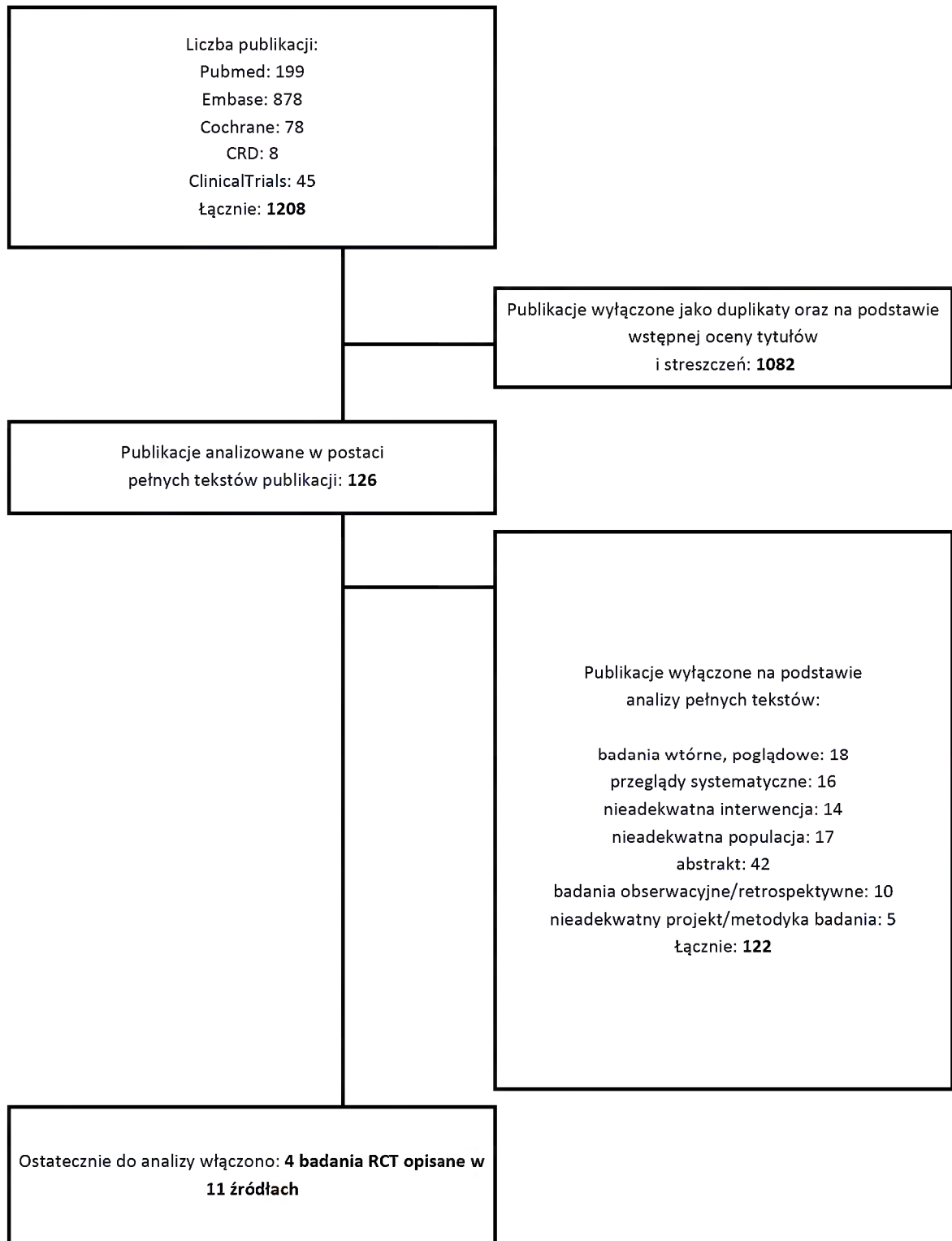
Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
<b>Populacja (cukrzyca typu 2)</b>		
#1	("Diabetes mellitus type 2" OR "Diabetes mellitus type II")	1218
#2	("Diabetes type 2" OR "Diabetes type II")	9
#3	("dm 2" OR dm2 OR "dm II" OR dmII)	24
#4	("Maturity-Onset Diabetes" OR "Maturity Onset Diabetes")	4
#5	("Maturity-Onset Diabetes Mellitus" OR "Maturity Onset Diabetes Mellitus")	1
#6	("Diabetes Mellitus AdultOnset" OR "Adult-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Adult Onset")	0
#7	("Adult onset diabetes")	0
#8	("Diabetes Mellitus Ketosis-Resistant" OR "Diabetes Mellitus Ketosis Resistant")	0
#9	("Diabetes Mellitus Maturity-Onset" OR "Diabetes Mellitus Maturity Onset")	0
#10	("Diabetes Mellitus Slow-Onset" OR "Diabetes Mellitus Slow Onset")	0
#11	("Stable Diabetes Mellitus")	0
#12	("Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus NonInsulinDependent" OR "Diabetes Mellitus Noninsulin Dependent")	2
#13	("Non insulin dependent diabetes" OR "noninsulin dependent diabetes" OR "noninsulindependent diabetes")	48

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

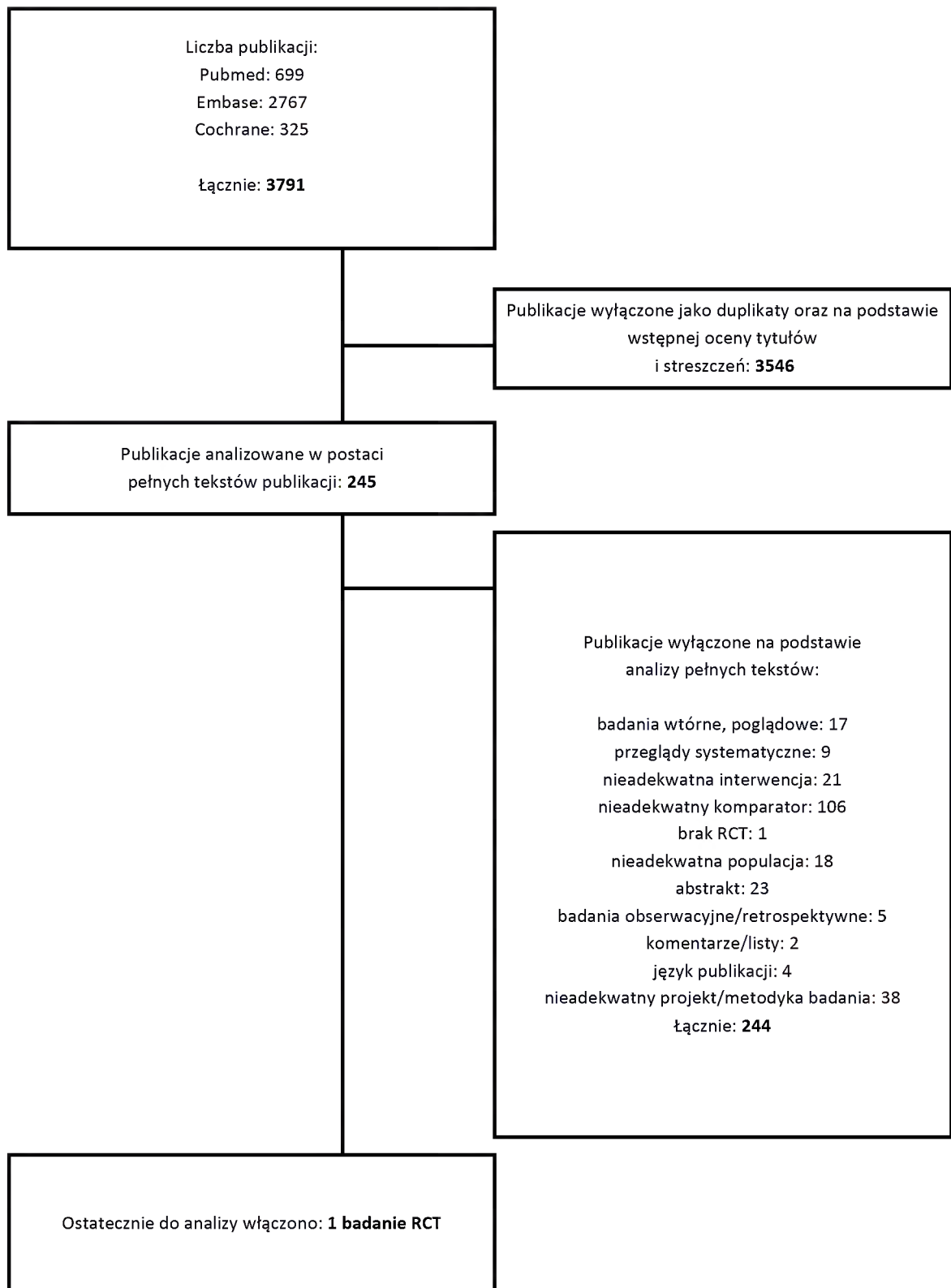
#14	(NIDDM)	32
#15	(„insulin independent diabetes”)	0
#16	(„insulin independent diabetes mellitus”)	0
#17	("Maturity onset diabetes of the young" OR "Maturity-onset diabetes of the young")	2
#18	(MODY)	16
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1280
<b>Interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO)</b>		
#20	(alogliptin)	9
#21	(„alogliptin benzoate”)	0
#22	("SYR 322" OR SYR322 OR SYR-322)	0
#23	(Nesina)	0
#24	(Vipidia)	1
#25	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	9
<b>RAZEM: populacja + interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO)</b>		
#26	#19 AND # 25	8

## 9.2. Diagramy wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) dla alogliptyny (ALO)

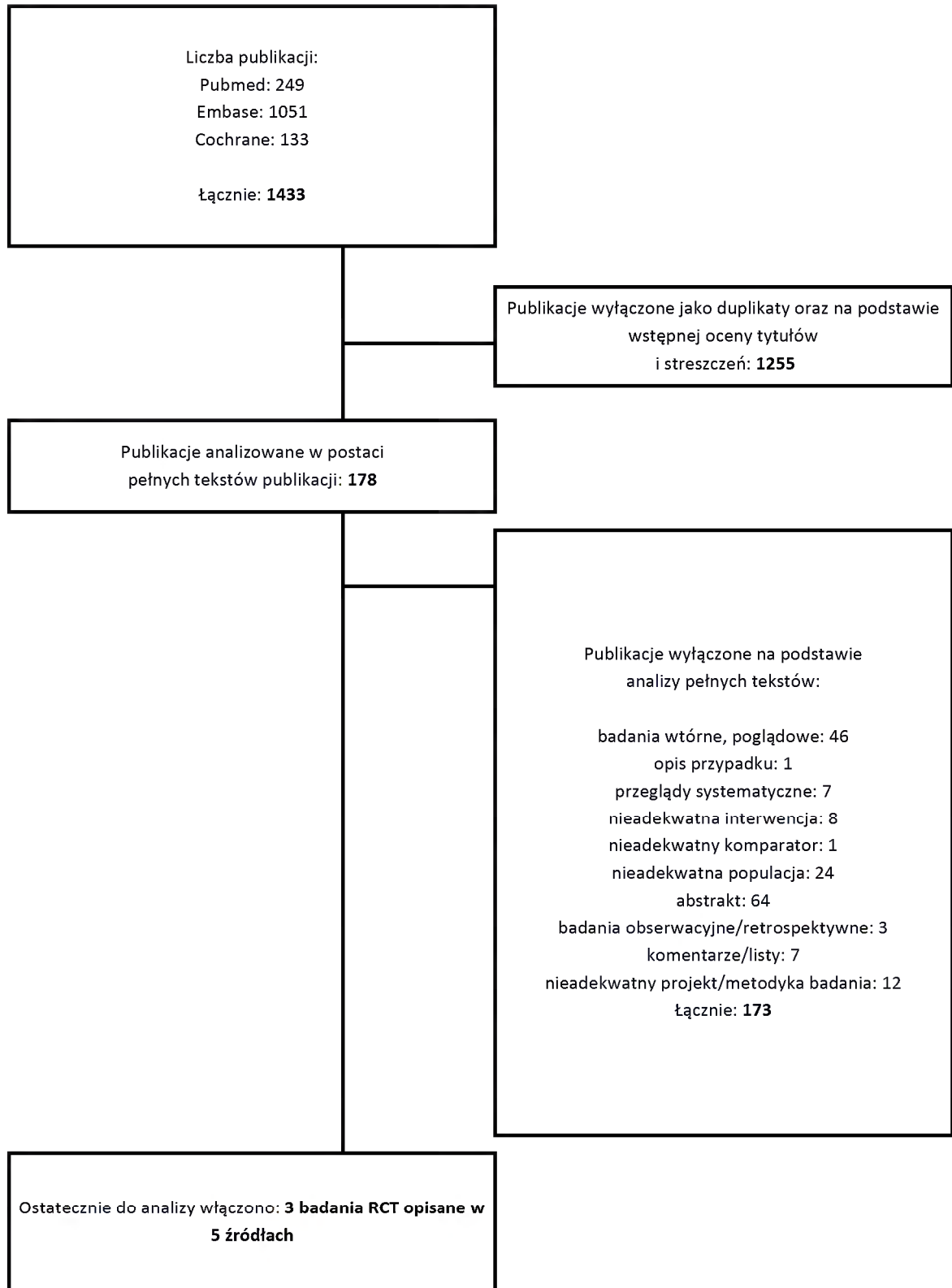


Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) dla insuliny NPH (NPH)

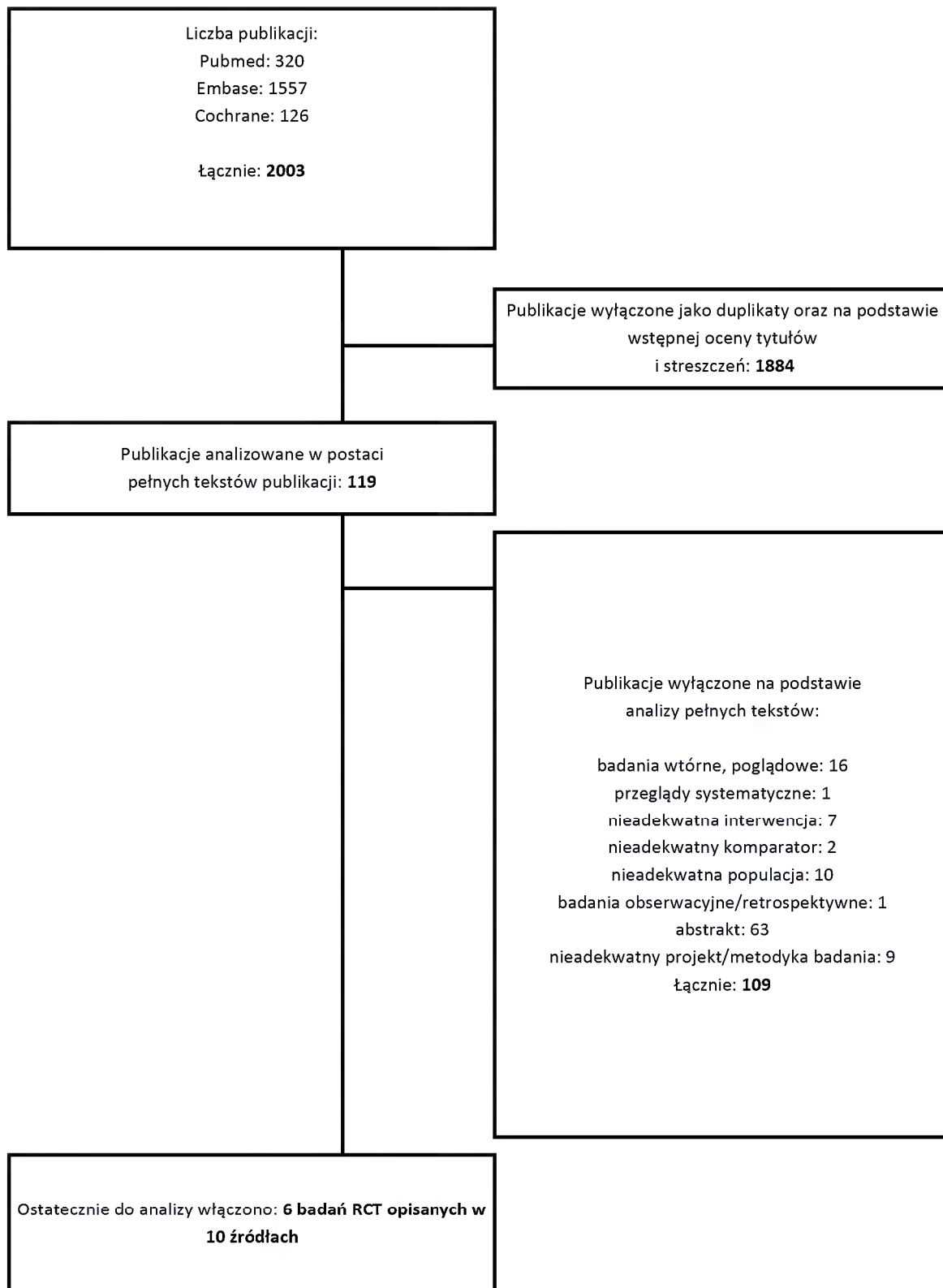




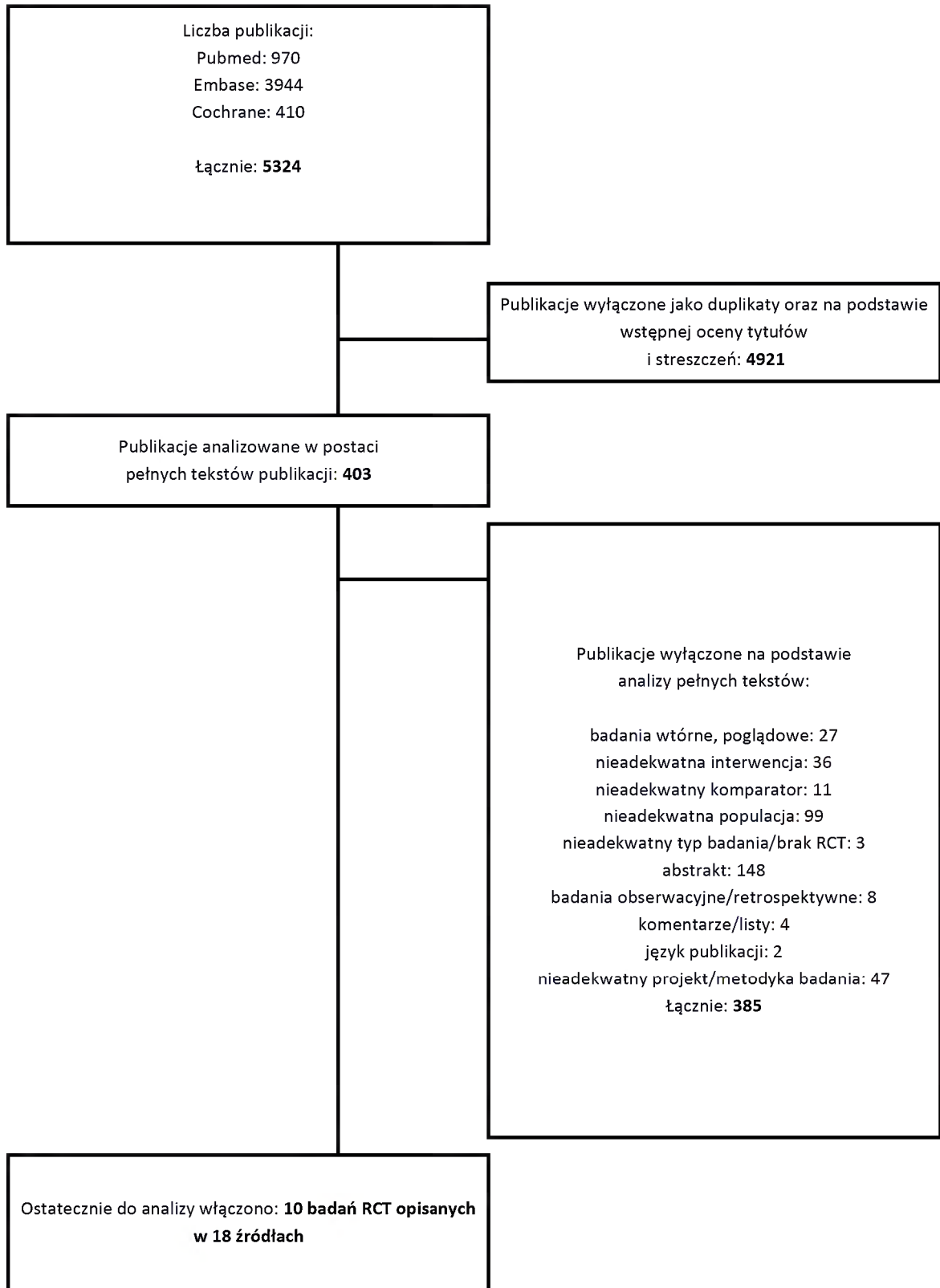
Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) dla linagliptyny (LINA)



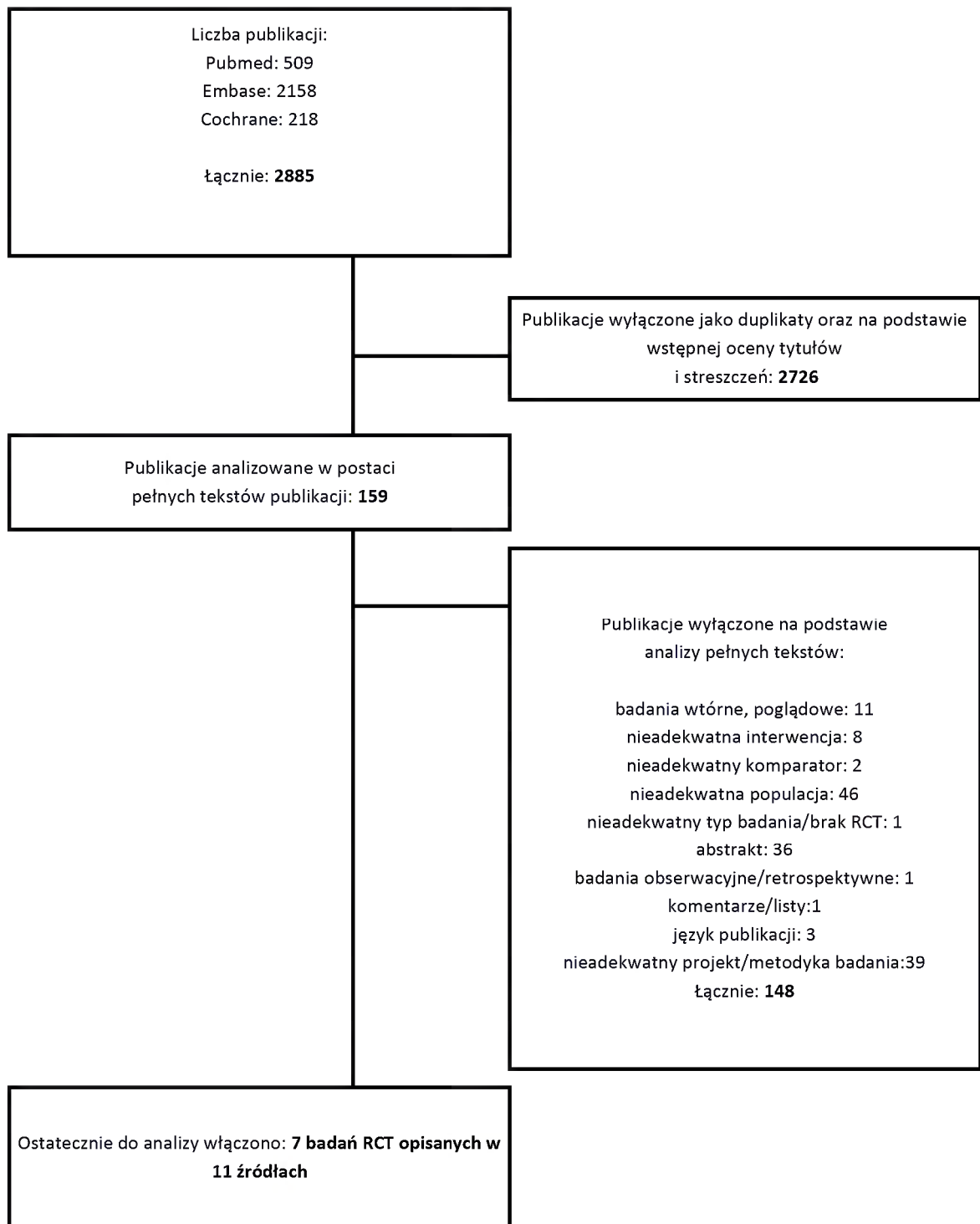
Wykres 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) dla saksagliptyny (SAKS)



Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) dla sitagliptyny (SITA)



**Wykres 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) dla wildagliptyny (WILD)**



### 9.3. Modele zastosowane w MTC

#### Kody użytych modeli wg składni JAGS

##### Model efektów losowych dla danych ciągłych

```

model {
  # Likelihood for arm-based data
  ## OMITTED
  # Likelihood for contrast-based data (univariate for 2-arm trials)
  for(i in studies.r2) {
    for (k in 2:na[i]) {
      mest[i, k] <- delta[i, k]
    }
    m[i, 2] ~ dnorm(mest[i, 2], prec[i, 2])
    prec[i, 2] <- 1 / (e[i, 2] * e[i, 2])

    dev[i, 1] <- pow(m[i, 2] - mest[i, 2], 2) * prec[i, 2]
  }
  # Likelihood for contrast-based data (multivariate for multi-arm trials)
  for(i in studies.rm) {
    for (k in 2:na[i]) {
      mest[i, k] <- delta[i, k]
    }
    for (k in 1:(na[i]-1)) {
      for (j in 1:(na[i]-1)) {
        Sigma[i,j,k] <- ifelse(equals(j, k), pow(e[i,k+1], 2), pow(e[i,1], 2))
      }
    }
    Omega[i,1:(na[i]-1),1:(na[i]-1)] <- inverse(Sigma[i,1:(na[i]-1),1:(na[i]-1)])
    m[i,2:na[i]] ~ dmnorm(mest[i,2:na[i]], Omega[i,1:(na[i]-1),1:(na[i]-1)])

    mdiff[i, 2:na[i]] <- m[i, 2:na[i]] - mest[i, 2:na[i]]
    dev[i, 1] <- t(mdiff[i, 2:na[i]]) %*% Omega[i, 1:(na[i]-1),1:(na[i]-1)] %*% mdiff[i, 2:na[i]]
  }

  # Random effects model
  for (i in studies) {
    # Study-level relative effects
    w[i, 1] <- 0
    delta[i, 1] <- 0
    for (k in 2:na[i]) { # parameterize multi-arm trials using a trick to avoid dmnorm
      delta[i, k] ~ dnorm(md[i, k], tau.d[i, k])
      md[i, k] <- d[t[i, 1], t[i, k]] + sw[i, k]
      tau.d[i, k] <- tau.d * 2 * (k - 1) / k
      w[i, k] <- delta[i, k] - (d[t[i, 1], t[i, k]])
      sw[i, k] <- sum(w[i, 1:(k-1)]) / (k - 1)
    }
  }

  # Random effects variance prior
  sd.d ~ dunif(0, om.scale)
  tau.d <- pow(sd.d, -2)

  # Relative effect matrix
  d[1, 1] <- 0

```



```

d[1, 2] <- d.2OAD.ALO_1OAD
d[1, 3] <- d.2OAD.LINA_1OAD
d[1, 4] <- d.2OAD.WILD_1OAD + d.WILD_1OAD.NPH_1OAD
d[1, 5] <- d.2OAD.PL_1OAD
d[1, 6] <- d.2OAD.SAKS_1OAD
d[1, 7] <- d.2OAD.SITA_1OAD
d[1, 8] <- d.2OAD.WILD_1OAD
for (i in 2:nt) {
  for (j in 1:nt) {
    d[i, j] <- d[1, j] - d[1, i]
  }
}

prior.prec <- pow(15 * om.scale, -2)

# Study baseline priors
## OMITTED

# Effect parameter priors
d.2OAD.ALO_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
d.2OAD.LINA_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
d.2OAD.PL_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
d.2OAD.SAKS_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
d.2OAD.SITA_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
d.2OAD.WILD_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
d.WILD_1OAD.NPH_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
}

Model efektów stałych dla danych ciągłych
model {
  # Likelihood for arm-based data
  ## OMITTED
  # Likelihood for contrast-based data (univariate for 2-arm trials)
  for(i in studies.r2) {
    for (k in 2:na[i]) {
      mest[i, k] <- delta[i, k]
    }
    m[i, 2] ~ dnorm(mest[i, 2], prec[i, 2])
    prec[i, 2] <- 1 / (e[i, 2] * e[i, 2])

    dev[i, 1] <- pow(m[i, 2] - mest[i, 2], 2) * prec[i, 2]
  }
  # Likelihood for contrast-based data (multivariate for multi-arm trials)
  for(i in studies.rm) {
    for (k in 2:na[i]) {
      mest[i, k] <- delta[i, k]
    }
    for (k in 1:(na[i]-1)) {
      for (j in 1:(na[i]-1)) {
        Sigma[i,j,k] <- ifelse(equals(j, k), pow(e[i,k+1], 2), pow(e[i,1], 2))
      }
    }
    Omega[i,1:(na[i]-1),1:(na[i]-1)] <- inverse(Sigma[i,1:(na[i]-1),1:(na[i]-1)])
    m[i,2:na[i]] ~ dmnorm(mest[i,2:na[i]], Omega[i,1:(na[i]-1),1:(na[i]-1)])
  }
}

```

```

        mdiff[i, 2:na[i]] <- m[i, 2:na[i]] - mest[i, 2:na[i]]
        dev[i, 1] <- t(mdiff[i, 2:na[i]]) %**% Omega[i, 1:(na[i]-1),1:(na[i]-1)] %**% mdiff[i, 2:na[i]]
    }

    # Fixed effect model
    for (i in studies) {
        delta[i, 1] <- 0
        for (k in 2:na[i]) {
            delta[i, k] <- d[t[i, 1], t[i, k]]
        }
    }

    # Relative effect matrix
    d[1, 1] <- 0
    d[1, 2] <- d.2OAD.ALO_1OAD
    d[1, 3] <- d.2OAD.LINA_1OAD
    d[1, 4] <- d.2OAD.WILD_1OAD + d.WILD_1OAD.NPH_1OAD
    d[1, 5] <- d.2OAD.PL_1OAD
    d[1, 6] <- d.2OAD.SAKS_1OAD
    d[1, 7] <- d.2OAD.SITA_1OAD
    d[1, 8] <- d.2OAD.WILD_1OAD
    for (i in 2:nt) {
        for (j in 1:nt) {
            d[i, j] <- d[1, j] - d[1, i]
        }
    }

    prior.prec <- pow(15 * om.scale, -2)

    # Study baseline priors
    ## OMITTED

    # Effect parameter priors
    d.2OAD.ALO_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
    d.2OAD.LINA_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
    d.2OAD.PL_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
    d.2OAD.SAKS_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
    d.2OAD.SITA_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
    d.2OAD.WILD_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
    d.WILD_1OAD.NPH_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
}

```

### Model efektów losowych dla danych dychotomicznych

```

model {
    # Likelihood for arm-based data
    for (i in studies.a) {
        for (k in 1:na[i]) {
            logit(p[i, k]) <- mu[i] + delta[i, k]
            r[i, k] ~ dbin(p[i, k], n[i, k])

            rhat[i, k] <- p[i, k] * n[i, k]
            dev[i, k] <- 2 *
                (r[i, k] * (log(r[i, k]) - log(rhat[i, k])) +
                 (n[i, k] - r[i, k]) * (log(n[i, k] - r[i, k]) - log(n[i, k] - rhat[i, k])))
        }
    }
}

```

```

    }
  }
  # Likelihood for contrast-based data (univariate for 2-arm trials)
  ## OMITTED
  # Likelihood for contrast-based data (multivariate for multi-arm trials)
  ## OMITTED

  # Random effects model
  for (i in studies) {
    # Study-level relative effects
    w[i, 1] <- 0
    delta[i, 1] <- 0
    for (k in 2:na[i]) { # parameterize multi-arm trials using a trick to avoid dnorm
      delta[i, k] ~ dnorm(md[i, k], tau.d[i, k])
      md[i, k] <- d[t[i, 1], t[i, k]] + sw[i, k]
      tau.d[i, k] <- tau.d * 2 * (k - 1) / k
      w[i, k] <- delta[i, k] - (d[t[i, 1], t[i, k]])
      sw[i, k] <- sum(w[i, 1:(k-1)]) / (k - 1)
    }
  }

  # Random effects variance prior
  sd.d ~ dunif(0, om.scale)
  tau.d <- pow(sd.d, -2)

  # Relative effect matrix
  d[1, 1] <- 0
  d[1, 2] <- -d.PL_1OAD.2OAD + d.PL_1OAD.ALO_1OAD
  d[1, 3] <- -d.PL_1OAD.2OAD + d.PL_1OAD.LINA_1OAD
  d[1, 4] <- -d.PL_1OAD.2OAD + d.PL_1OAD.WILD_1OAD + d.WILD_1OAD.NPH_1OAD
  d[1, 5] <- -d.PL_1OAD.2OAD
  d[1, 6] <- -d.PL_1OAD.2OAD + d.PL_1OAD.SAKS_1OAD
  d[1, 7] <- -d.PL_1OAD.2OAD + d.PL_1OAD.SITA_1OAD
  d[1, 8] <- -d.PL_1OAD.2OAD + d.PL_1OAD.WILD_1OAD
  for (i in 2:nt) {
    for (j in 1:nt) {
      d[i, j] <- d[1, j] - d[1, i]
    }
  }

  prior.prec <- pow(15 * om.scale, -2)

  # Study baseline priors
  for (i in studies.a) {
    mu[i] ~ dnorm(0, prior.prec)
  }

  # Effect parameter priors
  d.PL_1OAD.2OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.PL_1OAD.ALO_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.PL_1OAD.LINA_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.PL_1OAD.SAKS_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.PL_1OAD.SITA_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.PL_1OAD.WILD_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)
  d.WILD_1OAD.NPH_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)

```

}

### Model efektów stałych dla danych dychotomicznych

```

model {
  # Likelihood for arm-based data
  for (i in studies.a) {
    for (k in 1:na[i]) {
      logit(p[i, k]) <- mu[i] + delta[i, k]
      r[i, k] ~ dbin(p[i, k], n[i, k])

      rhat[i, k] <- p[i, k] * n[i, k]
      dev[i, k] <- 2 *
        (r[i, k] * (log(r[i, k]) - log(rhat[i, k])) +
          (n[i, k] - r[i, k]) * (log(n[i, k] - r[i, k]) - log(n[i, k] - rhat[i, k])))
    }
  }
  # Likelihood for contrast-based data (univariate for 2-arm trials)
  ## OMITTED
  # Likelihood for contrast-based data (multivariate for multi-arm trials)
  ## OMITTED

  # Fixed effect model
  for (i in studies) {
    delta[i, 1] <- 0
    for (k in 2:na[i]) {
      delta[i, k] <- d[t[i, 1], t[i, k]]
    }
  }

  # Relative effect matrix
  d[1, 1] <- 0
  d[1, 2] <- -d.PL_1OAD.2OAD + d.PL_1OAD.ALO_1OAD
  d[1, 3] <- -d.PL_1OAD.2OAD + d.PL_1OAD.LINA_1OAD
  d[1, 4] <- -d.PL_1OAD.2OAD + d.PL_1OAD.WILD_1OAD + d.WILD_1OAD.NPH_1OAD
  d[1, 5] <- -d.PL_1OAD.2OAD
  d[1, 6] <- -d.PL_1OAD.2OAD + d.PL_1OAD.SAKS_1OAD
  d[1, 7] <- -d.PL_1OAD.2OAD + d.PL_1OAD.SITA_1OAD
  d[1, 8] <- -d.PL_1OAD.2OAD + d.PL_1OAD.WILD_1OAD
  for (i in 2:nt) {
    for (j in 1:nt) {
      d[i, j] <- d[1, j] - d[1, i]
    }
  }

  prior.prec <- pow(15 * om.scale, -2)

  # Study baseline priors
  for (i in studies.a) {
    mu[i] ~ dnorm(0, prior.prec)
  }

  # Effect parameter priors
  d.PL_1OAD.2OAD ~ dnorm(0, prior.prec)

```

d.PL\_1OAD.ALO\_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)  
d.PL\_1OAD.LINA\_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)  
d.PL\_1OAD.SAKS\_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)  
d.PL\_1OAD.SITA\_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)  
d.PL\_1OAD.WILD\_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)  
d.WILD\_1OAD.NPH\_1OAD ~ dnorm(0, prior.prec)

}

#### 9.4. Charakterystyka badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim (MTC)

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim (MTC).

Badania dla porównania ALO+1OAD vs PL+1OAD, ALO+1OAD vs 2OAD

Tabela 30. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (DeFronzo 2012)

Badanie	DeFronzo 2012
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	5
Liczba ośrodków	327 ośrodków w 20 krajach
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ), podwójnie maskowane ( <i>double-dummy</i> ), przeprowadzone w schemacie grup równoległych, podtyp II A
Randomizacja	Randomizacja do 12 do grup: PL vs ALO (12,5 lub 25 mg/dzień) vs Pioglitazon (15, 30 lub 45 mg/dzień) vs kombinacja ALO 12,5 mg + Pioglitazon (15, 30 lub 45 mg) vs kombinacja ALO 25 mg + Pioglitazon (15, 30 lub 45 mg) Wszystkie grupy otrzymywały MET w stabilnej dawce $\geq 1500$ mg/dzień Randomizacja ze stratyfikacją względem HbA <sub>1c</sub> w 1 tyg. (<9,0% vs $\geq 9,0\%$ ) i regionu geograficznego (USA, Meksyk, Centralna i Południowa Afryka)
Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> , zastosowano technikę podwójnej imitacji ( <i>double-dummy</i> )
Hipoteza badawcza	Niezdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana wartości HbA <sub>1c</sub> od wyjściowej do 26 tyg. II-rzędowe: zmiana od wartości wyjściowej FPG, zmiana HbA <sub>1c</sub> i FPG w różnych punktach czasowych, częstość występowania terapii ratunkowej z powodu hipoglikemii, występowanie w 26 tyg. HbA <sub>1c</sub> nie większego niż 7,0%; zmiana od wartości wyjściowych dla współczynnika proinsulina/insulina na czczo, HOMA- $\beta$ , HOMA-IR oraz masy ciała. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, wyniki badań laboratoryjnych, EKG, ocena czynności życiowych.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 21,7% vs 45,7% (ALO 25 mg +MET vs PL+MET);

Z powodu zdarzeń niepożądanych: 7,1% vs 5,1% (ALO 25 mg +MET vs PL+MET)

Źródła finansowania

Takeda

Publikacje do badania

DeFronzo 2012 (NCT00328627)

#### Kryteria włączenia

- Występowanie T2DM niewłaściwie kontrolowanej przy zastosowaniu MET w monoterapii (terapia stabilną dawką MET w monoterapii  $\geq 1500$  mg/dzień przez  $\geq 2$  miesiące);
- Kobiety i mężczyźni w wieku 18-80 lat;
- BMI 23-45 kg/m<sup>2</sup>;
- Stężenie C-peptydu  $\geq 0,26$  mmol/l;
- Kobiety w wieku rozrodczym stosujące zatwierdzone metody antykoncepcyjne;
- Ciśnienie skurczowe i rozkurczowe nie większe niż 160/100 mmHG;
- Stężenie hemoglobiny co najmniej 12 g/dl u mężczyzn i 10 g/dl u kobiet;
- Aminotransferaza alaninowa nie więcej niż 2,5 razy górna granica normy;
- TSH nie większe niż górna granica normy;
- Kreatyniny w surowicy poniżej 133  $\mu$ mol/l (dla mężczyzn) lub poniżej 124  $\mu$ mol/l (dla kobiet);
- Gotowość oraz zdolność do samokontroli glukozy we krwi;
- Świadoma zgoda na udział w badaniu;

Po okresie *run-in* HbA<sub>1c</sub> od 7,5 do 10% oraz FPG nie większe niż 16,7 mmol/l.

#### Kryteria wykluczenia

- Stosowanie glikokortykosteroidów lub preparatów odchudzających w ciągu 3 mies. przed randomizacją;
- Stosunek albumin do kreatyniny w moczu  $\geq 113$  mg/mol ( $\geq 1000$  mg/g);
- Laserowa terapia retinopatii cukrzycowej w ciągu ostatnich 6 mies.;
- Wcześniejsze leczenie gastroparezy cukrzycowej;
- Niewydolność serca (III/IV klasy), operacja serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 mies.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr		ALO 25 mg+MET (ALO+1OAD)	PL+MET (PL+1OAD)	PIO 30 mg +MET (2OAD)
Liczebność		129	129	129
Płeć męska, n (%)		50 (38,8)	61 (47,3)	63 (48,8)
Wiek, średnia w latach (SD)		53,7 (9,3)	55,2 (9,9)	56,1 (9,4)
Grupy wiekowe, n (%)	<65 lat	112 (86,8)	106 (82,2)	101 (78,3)
	Biała	80* (62,0)	93* (72,1)	96* (74,4)
Rasa, n (%)	Azjatycka	15* (11,6)	5* (3,9)	10* (7,8)
	Afroamerykańska	5* (3,9)	8* (6,2)	6* (4,7)
	Inna	29* (22,5)	23* (17,8)	17* (13,2)
Grupa etniczna, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	63 (48,8)	68 (48,8)	67 (51,9)



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	31,5 (5,7)	30,6 (4,8)	31,4 (5,4)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,6 (0,7)	8,5 (0,6)	8,5 (0,7)
FPG, średnia w mmol/L (SD)	10,2 (2,7)	9,8 (2,6)	9,7 (2,4)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	5,6 (4,9)	6,0 (5,0)	7,6 (7,1)
Dawka MET, średnia w mg/d (SD)	1851 (414)	1937 (428)	1854 (436)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	ALO w dawce 25 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg)	PL +MET w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg)	PIO w dawce 30 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg)
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
Okres leczenia	26 tyg.		
Okres obserwacji	34 tyg. [skrining: 2 tyg.; okres <i>run-in</i> : 4 tyg.; okres leczenia: 26 tyg., <i>follow-up</i> : 2 tyg.]		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 31. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (*Del Prato 2014*)

Badanie		<i>Del Prato 2014</i>
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	5	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ), przeprowadzone w schemacie grup równoległych, <i>podtyp II A</i>
	Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup: ALO 12,5 mg +MET vs ALO 25 mg +MET vs Glipizyd (5-20 mg) +MET
	Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> . Zaślepieniu podlegali pacjenci oraz badacze#
	Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i> <i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana wartości HbA <sub>1c</sub> od wyjściowej do 52 tyg. i 104 tyg. II-rzędowe: zmiana w czasie HbA <sub>1c</sub> i FPG, częstość odpowiedzi na leczenie (HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% i ≤7,0%) w 104 tyg., zmiana masy ciała w czasie, częstość występowania hiperglikemii ratowniczych, zmiana 2hPPG w miarę upływu czasu. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Niezachowana	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 21,6% vs 24,1% (ALO 25 mg +MET vs Glipizyd+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 8,4% vs 9,4% (ALO 25 mg +MET vs	

Glipizyd+MET)			
<b>Źródła finansowania</b>	Takeda		
<b>Publikacje do badania</b>	Del Prato 2013 (poster), Del Prato 2014 (NCT00856284), Del Prato 2016		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 18-80 lat;</li> <li>• Występowanie T2DM niewłaściwie kontrolowanej definiowanej poprzez: a) HbA<sub>1c</sub> od 7,0% do 9,0% oraz FPG &lt;15,3 mmol/l wraz ze stabilną dawką MET (≥1500 mg/dzień lub maksymalną tolerowaną dawką) lub b) HbA<sub>1c</sub> od 7,5% do 10,0% przy dawce MET &lt;1500 mg/dzień (bez udokumentowanej max.tolerowanej dawki), z HbA<sub>1c</sub> od 7,0% do 9,0% i FPG 15,3 mmol/l po stabilizacji dawki MET (≥1500 mg/dzień lub maks. tolerowanej dawki) przez 8 tyg.</li> <li>• BMI ≥23 i ≥ 45 kg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie innych środków przeciwcukrzycowych w ciągu 2 mies. przed randomizacją;</li> <li>• ciśnienie skurczowe ≥150 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥90 mmHg;</li> <li>• Zdiagnozowany w przeszłości rak (inny niż rak komórek nabłonka płaskiego lub raka podstawnkomórkowego skóry, które nie były w pełnej remisji przez okres co najmniej 5 lat);</li> <li>• Niewydolność serca (III/IV klasy);</li> <li>• Angioplastyka wieńcowa, wieńcowa implantacja stentu, wieńcowa operacja pomostowania lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy;</li> <li>• Przyjmowanie alogliptyny podczas uczestniczenia w innym badaniu.</li> </ul>			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	ALO 25 mg+MET (ALO+1OAD)	Glipizyd+MET (2OAD)	
Liczebność	885	874	
Płeć męska, n (%)	452 (51,1)	441 (50,5)	
Wiek, średnia w latach (SD)	55,5 (9,81)	55,4 (9,60)	
Grupy wiekowe, n (%)	<65 lat	710 (80,2)*	723 (82,7)*
	≥65 lat	175 (19,8)*	151 (17,3)*
	≥75 lat	17 (1,9)*	15 (1,7)*
Rasa, n (%)	Biała	555 (62,7)	533 (61,0)
	Azjatycka	207 (23,4)	203 (23,2)
	Czarna/Afroamerykańska	66 (7,5)	81 (9,3)
	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	42 (4,7)	36 (4,1)
	Wielorasowa lub inna	15 (1,7)	21 (2,4)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	86,3 (19,33)	85,6 (18,52)	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	31,3 (5,34)	31,1 (5,32)	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	7,6 (0,61)	7,6 (0,62)
HbA <sub>1c</sub> ≥8,0%, n (%)	265 (29,9)	261 (29,9)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	5,4 (4,73)	5,5 (4,88)
Dawka MET, średnia w mg/d (SD)	1837,2 (373,06)	1823,4 (390,63)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	ALO w dawce 25 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg lub maksymalnie tolerowanej)	Glipizyd +MET w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg lub maksymalnie tolerowanej) Po upływie co najmniej 2 tyg. leczenia, ale przed 20 tyg., uczestnicy z utrzymującą się hiperglikemią (stężenie glukozy na czczo ≥250 mg/dl) otrzymywali zwiększoną dawkę glipizydu do max. 20 mg (miareczowana w odstępach 4 tyg. po 5 mg)
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
Okres leczenia	104 tyg.	
Okres obserwacji	Schemat A: 112 tyg. [skrining: 2 tyg.; okres run-in: 4 tyg.; okres leczenia: 104 tyg., follow-up: 2 tyg.] Schemat B: 119 tyg. [pre-skrining: 2 tyg., okres zwiększania dawki MET: 8 tyg.; skrining: 1 tydz., okres run-in: 4 tyg.; okres leczenia: 104 tyg., follow-up: 2 tyg.]	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

#Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials*

Tabela 32. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Nauck 2009)

Badanie	Nauck 2009	
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	4	
Liczba ośrodków	115 ośrodków w 15 krajach	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie, <i>podtyp II A</i>
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja w stosunku 2:2:1 do grup: ALO 12,5 mg +MET vs ALO 25 mg +MET vs PL+MET Randomizacja blokowa z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego (IVRS) ze stratyfikacją względem HbA <sub>1c</sub> w 1 tyg. (<8,0% vs ≥8,0%) i regionu
	<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> . W analizowanym badaniu procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.), badaczami (investigator) oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych#
	<b>Hipoteza badawcza</b>	Dla pierwszorzędnego punktu końcowego: wykazanie braku różnic pomiędzy interwencją a placebo##
	<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana wartości HbA <sub>1c</sub> od wyjściowej do 26 tyg. II-rzędowe: zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowej do pośrednich

	<p>punktów czasowych, zmiana od wartości wyjściowej FPG, częstość występowania hiperglikemii (FPG<math>\geq</math>200 mg/dl) i terapii ratunkowej, zmiany od początku badania dla wartości C-peptydu na czczo, proinsuliny, insuliny oraz współczynnika proinsulina/insulina; odpowiedź na leczenie (HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math>6,5% lub <math>\leq</math>7,0%), częstość występowania spadku HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowej <math>\geq</math>0,5% lub <math>\geq</math>1,0% w 26 tyg., zmiana od wartości wyjściowych dla masy ciała.</p> <p>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, wyniki badań laboratoryjnych, EKG, badań fizycznych, ocena czynności życiowych, temperatury w jamie ustnej.</p>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 13,3% vs 6,7% (ALO 25 mg +MET vs PL+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 21,4% vs 14,3% (ALO 25 mg +MET vs PL+MET)
<b>Źródła finansowania</b>	Takeda
<b>Publikacje do badania</b>	Nauck 2009 (NCT00286442)

### Kryteria włączenia

- Kobiety i mężczyźni w wieku 18-80 lat;
- Występowanie T2DM;
- Niedostateczna kontrola glikemii (HbA<sub>1c</sub>: 7,0%-10%);
- Terapia stabilną dawką MET w monoterapii ( $\geq$ 1500 mg/dzień w ciągu ostatnich 8 tyg.) przez  $\geq$ 3 miesiące;
- BMI 23-45 kg/m<sup>2</sup>;
- Stężenie C-peptydu  $\geq$ 0,26 mmol/l i kreatyniny  $<$ 1,5 mg/dl (mężczyźni)  $<$ 1,4 mg/dl (kobiety);
- W okresie run-in: HbA<sub>1c</sub> 7,0%-10%, FPG  $<$ 275 mg/dl ( $<$ 15,3 mmol/l) oraz  $\geq$ 75% zgodność z schematem placebo.

### Kryteria wykluczenia

- Stosowanie innych niż MET leków przeciwcukrzycowych w ciągu ostatnich 3 mies. przed skринingiem;
- Stosunek albumin do kreatyniny w moczu  $\geq$ 113 mg/mol ( $\geq$ 1000 mg/g);
- Zdiagnozowany w przeszłości rak (inny niż rak komórek nabłonka płaskiego lub raka podstawnkomórkowego skóry, które nie były w pełnej remisji przez okres co najmniej 5 lat);
- Laserowa terapia retinopatii cukrzycowej w ciągu ostatnich 6 mies.;
- Wcześniejsze leczenie gastroparezy cukrzycowej;
- Niewydolność serca (III/IV klasy);
- Angioplastyka wieńcowa, wieńcowa implantacja stentu, wieńcowa operacja pomostowania lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy;
- Stosowanie glikokortykosteroidów lub preparatów odchudzających w ciągu 3 mies. przed randomizacją.

### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	ALO 25 mg+MET (ALO+1OAD)	PL+MET (PL+1OAD)
<b>Liczebność</b>	210	104
<b>Płeć męska, n (%)</b>	114 (45,7)	50 (48)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>		54 (11)	56 (11)
<b>Grupy wiekowe, n (%)</b>	<65 lat	179 (85)	83 (80)
	≥65 lat	31 (15)	21 (20)
	≥75 lat	2 (1)	3 (3)
<b>Rasa, n (%)</b>	Biała	159 (76)	79 (76)
	Afroamerykańska	12 (6)	7 (7)
	Azjatycka	19 (9)	6 (6)
	Inna	20 (9)	12 (11)
<b>Grupa etniczna, n (%)</b>	Hiszpanie lub Latynosi	68 (32)	25 (24)
	Nie Hiszpanie lub nie Latynosi	142 (68)	79 (76)
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>		32 (5)	32 (6)
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>		7,9 (0,8)	8,0 (0,9)
<b>Rozkład HbA<sub>1c</sub>, n (%)</b>	<8%	121 (58)	59 (57)
	≥8,0%	89 (42)	45 (43)
<b>FPG, średnia w mmol/L (SD)</b>		9,5 (2,5)	10,0 (2,8)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>		6 (4)	6 (5)
<b>Skurczowe BP, średnia w mmHg (SD)</b>		127,3 (14,9)	129 (17)
<b>Rozkurczowe BP, średnia w mmHg (SD)</b>		78 (8)	78 (8)
<b>Dawka MET, średnia w mg (SD)</b>		1846 (470)	1868 (445)
<b>Dawka MET w mg/dzień, n (%)</b>	< 1500	16 (7,6)	9 (8,7)
	1500-2000	152 (72,4)	74 (71,2)
	>2000	42 (20,0)	21 (20,2)

#### Charakterystyka interwencji

<b>Dawkowanie</b>	ALO w dawce 25 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg)	PL +MET w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg)
<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
<b>Okres leczenia</b>	26 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	34 tyg. [skrining: 2 tyg.; okres run-in: 4 tyg.; okres leczenia: 26 tyg., follow-up: 2 tyg.]	

#Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials*

##Dane pochodzą z raportu dostarczonego przez Zleceniodawcę

Tabela 33. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Pratley 2009)

Badanie	Pratley 2009	
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	5	
Liczba ośrodków	124 ośrodki w 16 krajach	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione ( <i>double-blind</i> ) badanie, <i>podtyp II A</i>
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja w stosunku 2:2:1 do 3 grup: Glyburyd +ALO 12,5 mg, Glyburyd + ALO 25 mg, Glyburyd +PL. Przeprowadzono randomizację blokową ze stratyfikacją pod względem poziomu HbA <sub>1c</sub> (<8,0% vs. ≥ 8,0%) w 1 tygodniu oraz względem regionu geograficznego.
	<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> . W analizowanym badaniu procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.), badaczami (investigator) oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych#
	<b>Hipoteza badawcza</b>	Dla pierwszorzędnego punktu końcowego: wykazanie braku różnic pomiędzy interwencją a placebo##
	<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowej do 26 tygodnia. II-rzędowe: zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi dla FPG, proinsuliny, insuliny, stosunku proinsulina/insulina, C-peptydu, masy ciała oraz występowanie hiperglikemii. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, wyniki badań laboratoryjnych, badań fizykalnych i czynności życiowych, odczyty EKG oraz częstość występowania hipoglikemii.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (za wyjątkiem punktów: cholesterol całkowity, trójglicerydy, HDL, LDL)	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 37,4% vs 25,3% (Glyburyd+PL vs Glyburyd+ALO 25 mg); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 5,4% vs 8% (Glyburyd +PL vs Glyburyd +ALO 25 mg)	
<b>Źródła finansowania</b>	Takeda Global Research & Development Center, Inc.	
<b>Publikacje do badania</b>	Pratley 2009 (NCT00286468)	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 2 niewłaściwie kontrolowana;</li> <li>• Wcześniejsza terapia pochodną sulfonilomocznika przez 3 miesiące przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• Wiek 18-80 lat;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 7-10%.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przyjmowanie leków przeciwcukrzycowych innych niż pochodne sulfonilomocznika w okresie 3 przed</li> </ul>		



skriningiem;

- BMI <23 lub > 45 kg/m<sup>2</sup>;
- Stężenie kreatyniny w surowicy > 2,0 mg/dl;
- Stosunek albuminy/kreatyniny w moczu >1000 mg/mg;
- Laserowe leczenie proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- Występowanie w historii leczenia cukrzycy gastroparezy;
- Niewydolność serca;
- Angioplastyka wieńcowa, umieszczenie stentu aortalno-wieńcowego, zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- Przyjmowanie alogliptyny w ciągu ostatnich 30 dni lub wcześniejsze uczestniczenie w badaniach z alogliptyną;
- Stosowanie leków odchudzających, bosentanu, ustnych lub dożylnych glikokortykosteroidów na 3 miesiące przed randomizacją oraz w trakcie badania.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Gliburyd+PL (PL+1OAD)	Gliburyd+ALO 25 mg (ALO+1OAD)
<b>Liczebność</b>	99	198
<b>Płeć męska, n (%)</b>	51 (51,5)	99 (50,0)
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	57,1 (10,0)	56,5 (11,7)
<b>Grupy wiekowe, n (%)</b>	<65 lat	72 (72,7)
	≥65 lat	27 (27,3)
	≥75 lat	4 (4,0)
<b>Rasa/grupa etniczna, n (%)</b>	Biała	72 (72,7)
	Azjaci	13 (13,1)
	Czarna/Pochodzenia Afrykańskiego	3 (3,0)
	Rdzenni Hawajczycy/Inni mieszkańcy Wysp Pacyfiku	0
	Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0
	Inni	11 (11,1)
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	30,0 (5,3)	30,0 (4,8)
<b>HbA<sub>1c</sub>, n (%)</b>	<8%	44 (44,4)
	≥8%	55 (55,6)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	7,7 (5,3)	7,6 (6,0)
<b>Dawka Gliburidu, średnia w mg (SD)</b>	11,2 (4,1)	12,4 (4,5)

#### Charakterystyka interwencji

<b>Dawkowanie</b>	Gliburyd+PL Gliburyd w dawce $\geq 10$ mg/dziennie (lub $\geq 5$ mg jeżeli w okresie skriningu stwierdzono brak tolerancji dla dawki $\geq 10$ mg/dziennie)	Gliburyd+ALO w dawce 25 mg Gliburyd w dawce $\geq 10$ mg/dziennie (lub $\geq 5$ mg jeżeli w okresie skriningu stwierdzono brak tolerancji dla dawki $\geq 10$ mg/dziennie)
<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
<b>Okres leczenia</b>	26 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	30 tyg. [okres run-in: 4 tyg.; okres leczenia: 26 tyg.]	

#Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials*

##Dane pochodzą z raportu dostarczonego przez Zleceniodawcę

Badania dla porównania: LINA+1OAD vs PL+1OAD, LINA+1OAD vs 2OAD

**Tabela 34. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Gallwitz 2012)**

Badanie	Gallwitz 2012
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5
<b>Liczba ośrodków</b>	209 ośrodków w 16 krajach
<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione ( <i>double-blind</i> ), podwójnie maskowane ( <i>double-dummy</i> ) badanie z aktywną kontrolą, przeprowadzone w schemacie grup równoległych, podtyp II A
<b>Randomizacja</b>	Randomizacja w stosunku 1:1 grup: LINA+MET vs Glimepiryd+MET Przeprowadzono randomizację za pomocą scentralizowanego systemu telefonicznego ( <i>lub web-based system</i> ) ze stratyfikacją względem wyjściowego poziomu HbA <sub>1c</sub> (<8,5% lub $\geq 8,5\%$ )
<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana HbA <sub>1c</sub> . II-rzędowe: zmiana HbA <sub>1c</sub> po 52 tyg., redukcja HbA <sub>1c</sub> w czasie, występowanie HbA <sub>1c</sub> <7,0% lub <6,5%, redukcja HbA <sub>1c</sub> o 0,5%, zmiana w glikemii na czczo, zmiana 2hPPG, zmiana cholesterolu (LDL, HDL) i trójglicerydów, zmiana masy ciała. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, wyniki badań laboratoryjnych, EKG, badań fizycznych, ocena czynności życiowych.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności dla 52 i 104 tygodni, niezachowana w ocenie bezpieczeństwa dla 52 tygodni, zachowana w ocenie bezpieczeństwa dla 104 tygodni
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 24,4% vs 22,1% (LINA+MET vs Glimepiryd+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 32,3% vs 52,6% (LINA+MET vs Glimepiryd+MET)
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Boehringer Ingelheim</i>
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Gallwitz 2012 (NCT00622284)</i>

#### Kryteria włączenia

- Występowanie T2DM;
- Wiek 18-80 lat;
- Terapia MET w stabilnej dawce 1500 mg/dzień lub wyższej (lub maksymalnie tolerowanej dawce niższej niż 1500 mg/dzień) w monoterapii lub w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym;
- HbA<sub>1c</sub> 6,5% do 10,0% (monoterapia MET) lub 6,0% do 9,0% (terapia skojarzona);
- BMI ≤40 kg/m<sup>2</sup>;
- HbA<sub>1c</sub> 6,5% do 10,0% na początku skriningu.

#### Kryteria wykluczenia

- Zdiagnozowany zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 miesięcy przed skriningiem;
- Niewydolność wątroby;
- Terapia rozyglitazonem, pioglitazonem, analogiem GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu 3 mies. przed skriningiem.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr		LINA+MET (LINA+1OAD)	Glimepiryd+MET (2OAD)
Liczebność		776	775
Płeć męska, n (%)		462 (60)	471 (61)
Wiek, średnia w latach (SD)		59,8 (9,4)	59,8 (9,4)
Grupy wiekowe, n (%)	<65 lat	525 (68)	520 (67)
	≥65 lat	251 (32)	255 (33)
Rasa, n (%)	Biała	660 (85)	659 (85)
	Azjatycka	94 (12)	96 (12)
	Czarna lub Afro-amerykanie	20 (3)	18 (2)
	Inna	2 (<1)	2 (<1)
Masa ciała, średnia w kg (SD)		86,1 (17,6)	86,8 (16,7)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)		30,2 (4,8)	30,3 (4,6)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)*		7,7 (0,9)	7,7 (0,9)
Rozkład HbA <sub>1c</sub> , n (%)*	<7,0%	173 (23)	162 (21)
	≥7,0% do <8,0%	318 (42)	346 (46)
	≥8,0% do <9%	203 (27)	175 (23)
	≥9%	70 (9)	72 (10)
FPG, średnia w mmol/L (SD)*		9,1 (2,4)	9,2 (2,3)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)*	≤1	50 (7)	58 (8)
	>1 ≤ 5	316 (41)	291 (39)
	>5	398 (52)	406 (54)

Terapia OAD w okresie skriningu, n (%)*	Monoterapia	535 (70)	534 (71)
	Terapia dwulekowa	228 (30)	220 (29)
	Terapia trójlekowa	1 (<1)	1 (<1)
Terapia MET, n (%)*	<1500 mg	58 (8)	44 (6)
	≥1500 mg	706 (92)	711 (94)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	LINA w dawce 5 mg raz dziennie +MET w dawce sprzed badania	Glimepiryd w dawce 1 mg raz dziennie + MET w dawce sprzed badania Dawka glimepirydu była miareczkowana stopniowo (o 1 mg) w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 12 tyg. leczenia do maksymalnej dawki 4 mg/dzień. Dawka była zwiększana przez badaczy, jeżeli FPG > 6,1 mmol/L.
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
Okres leczenia	104 tyg.	
Okres obserwacji	107tyg. [okres run-in: 2 tyg.; okres leczenia: 104 tyg.; follow-up: 1 tydz.]	

\*Obliczono dla populacji FAS (Full analysis set): N=764 vs N=755

Tabela 35. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Haak 2012)

	Badanie	Haak 2012
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	4	
Liczba ośrodków	33 ośrodki w 14 krajach	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, wielonarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie z kontrolowanym placebo, przeprowadzone w schemacie grup równoległych, podtyp II A
	Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:2:2:2:2 do grup: PL vs LINA+MET 500mg vs LINA vs MET 500 mg vs LINA+MET 1000 mg vs MET 1000 mg
	Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> . II-rzędowe: średnia zmiana FPG, średnia zmiana FPG i HbA <sub>1c</sub> w czasie, odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała, wyniki badań laboratoryjnych, EKG, badań fizycznych, ocena czynności życiowych.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty	

	pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 11,2% vs 11,8% (LINA+MET vs MET+PL); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 31,3% vs 18,2% (LINA+MET vs MET+PL)
<b>Źródła finansowania</b>	Boehringer Ingelheim
<b>Publikacje do badania</b>	Haak 2012 (NCT00798161)

#### Kryteria włączenia

- Występowanie T2DM;
- Wiek 18-80 lat;
- BMI  $\leq 40$  kg/m<sup>2</sup>;
- Brak wcześniejszego leczenia lub stosowanie nie więcej niż 1 OAD (niezmiennie na 10 tyg. przed włączeniem do badania);
- HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,0\%$  do  $\leq 10,5\%$  (osoby wcześniej leczone) oraz HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,5\%$  do  $< 11,0\%$  (osoby wcześniej nieleczone);
- HbA<sub>1c</sub> na początku okresu placebo  $\geq 7,5\%$  do  $< 11,0\%$ .

#### Kryteria wykluczenia

- Cukrzyca typu 1;
- Wcześniejsza terapia rozyglitazonem, pioglitazonem, analogiem GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu 3 mies.;
- 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 serca w ciągu 6 mies.;
- Niestabilna lub zastoinowa niewydolność serca;
- Niewydolność lub osłabienie nerek w okresie skriningu;
- Zaburzenia czynności wątroby;
- Nadwrażliwość lub alergia na linagliptynę lub jej substancje pomocnicze, metforminę lub placebo;
- Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 3 mies.;
- Ostra lub przewlekła kwasica metaboliczna;
- Dziedziczna nioetolerancja galaktozy;
- Kobiety przed menopauzą, w ciąży i karmiące piersią.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	LINA+MET (LINA+1OAD)	PL+MET (PL+1OAD)
<b>Liczebność</b>	143	144
<b>Płeć męska, n (%)</b>	73 (51,0)	82 (56,9)
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	55,6 (11,2)	52,9 (10,4)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Azjatycka</b>	37 (25,9)
	<b>Czarna</b>	2 (1,4)
		51 (35,4)
		0 (0,0)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

	<b>Hawajcja/Wyspy Pacyfiku</b>	1 (0,7)	0 (0,0)
	<b>Biała</b>	103 (72,0)	93 (64,6)
<hr/>			
	<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	80,8 (19,0)	79,9 (18,4)
<hr/>			
	<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	29,7 (5,3)	28,9 (4,8)
<hr/>			
	<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)*</b>	8,7 (1,0)	8,7 (0,90)
<hr/>			
<b>Rozkład HbA<sub>1c</sub>, n (%)*</b>	<7,0%	1 (0,7)	1 (0,7)
	7,0% do <8,0%	36 (26,3)	32 (22,7)
	8,0% do <9%	49 (35,8)	57 (40,4)
	≥9%	51 (37,2)	51 (36,2)
<hr/>			
	<b>FPG, średnia w mmol/L (SD)</b>	11,0 ± 3.3	10,6 ± 2,6
<hr/>			
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	≤1	52 (38,0)	58 (41,1)
	>1 do 5	46 (33,6)	50 (35,5)
	>5	39 (28,5)	33 (23,4)
<hr/>			
<b>Wcześniejsza terapia OAD, n (%)**</b>	0	65 (47,7)	69 (48,9)
	1	72 (52,6)	71 (50,4)
	2	0 (0,0)	1 (0,7)

#### Charakterystyka interwencji

<b>Dawkowanie</b>	LINA w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie +MET w dawce 500 mg dwa razy dziennie	MET w dawce 500 mg dwa razy dziennie
<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie w formie tabletki	
<b>Okres leczenia</b>	24 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	26tyg. [okres <i>run-in</i> : 2 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]	

\*Obliczono dla N=137 vs N=141.\*\*Jeden pacjent w grupie MET 500 mg otrzymywał wcześniej dwa OAD.

Tabela 36. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (*Taskinen 2011*)

Badanie		<i>Taskinen 2011</i>
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena w skali Jadad</b>		4
<b>Liczba ośrodków</b>		82 ośrodki w 10 krajach
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione ( <i>double-blind</i> ) badanie, przeprowadzone w schemacie grup równoległych, <i>podtyp II A</i>
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja w stosunku 3:1 do grup: LINA+MET vs PL+MET



	Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją względem wyjściowego poziomu HbA <sub>1c</sub> (<8,5% lub ≥8,5%) oraz zgodnie z wykorzystaniem terapii kombinowanej vs monoterapii.
<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana HbA <sub>1c</sub> . II-rzędowe: zmiana FPG i 2hPPG, zmiana HbA <sub>1c</sub> i FPG w czasie, odsetek pacjentów osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0% lub <6,5%, odsetek pacjentów osiągających o ≥0,5% niższe niż wartość początkowa. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, wyniki badań laboratoryjnych, EKG, badań fizycznych, ocena czynności życiowych.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 7,5% vs 7,9% (LINA+MET vs PL+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 23,1% vs 21,4% (LINA+MET vs PL+MET)
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Boehringer Ingelheim</i>
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Taskinen 2011 (NCT00601250)</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie T2DM;</li> <li>• Kobiety i mężczyźni w wieku 18-80 lat;</li> <li>• BMI ≤40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Terapia MET w dawce ≥1500 mg/dzień lub wyższej (lub maksymalnie 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;</li> <li>• W badaniu przesiewowym: HbA<sub>1c</sub> 7,0% do 10,0% (monoterapia MET) i 6,5% do 9,0% (terapia skojarzona);</li> <li>• Na początku okresu sotosowania placebo przed randomizacją HbA<sub>1c</sub> 7,0 – 10,0% dla wszystkich pacjentów.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia rozyglitazonem, pioglitazonem, analogiem GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu 3 mies.;</li> <li>• Zmiana dawki leczenia hormonem tarczycy w ciągu 6 tyg.;</li> <li>• Terapii steroidami systemowymi na dzień włączenia do badania;</li> <li>• Zaburzenia czynności wątroby (poziomy ALT, AST, ALP wyższe niż 3 x górna wartość prawidłowa);</li> <li>• Niewydolność nerek (stężenie kreatyniny ≥135 μmol/l);</li> <li>• Przebyty zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 mies.;</li> <li>• Przebyta ostra lub przewlekła kwasica metaboliczna;</li> <li>• Niestabilna lub ostra niewydolność serca;</li> <li>• Dziedziczna nietolerancja galaktozy;</li> <li>• Odwodnienie;</li> <li>• Uczestnictwo w innym badaniu w ciągu ostatnich 2 miesięcy.</li> </ul>	

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	LINA+MET (LINA+1OAD)	PL+MET (PL+1OAD)
Liczebność	523	177
Płeć męska, n (%)	278 (53)	101 (57)
Wiek, średnia w latach (SD)	56,5 (10,1)	56,6 (10,9)
Rasa, n (%)	Biała	140 (79)
	Azjatycka	32 (18)
	Inna	5 (3)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	82,2 (17,2)	83,3 (16,6)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	29,85 (4,84)	30,05 (5,01)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	≥90%	112 (63,3)
	60 do <90	55 (31,1)
	30 do <60	5 (2,8)
	Brak	5 (2,8)
eGFR, średnia w ml/min/1,73m <sup>2</sup> (SD)	≥90%	302 (57,7)
	60 do <90	183 (35,0)
	30 do <60	18 (3,4)
FPG, średnia w mmol/L (SD)	Brak	20 (3,8)
	≤1	54 (11)
	>1 - 5	174 (34)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	>5	285 (56)
	Monoterapia	93 (53)
Terapia MET, n (%)	MET+ Inny lek	351 (68)
		54 (31)

### Charakterystyka interwencji

LINA w dawce 5 mg raz dziennie  
+MET w dawce sprzed badania

PL+MET w dawce sprzed badania

#### Dawkowanie

Terapia ratunkowa (SU) mogła być rozpoczęta pomiędzy 3 i 7 wizytą w ciągu pierwszych 12 tyg. leczenia, jeżeli poziom glukozy >13,3 mmol/l lub 11,1 mmol/l (całonocny pomiar) lub >22,2 mmol/l (podczas losowo dokonanego pomiaru) w ostatnich 12 tyg. leczenia.

Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki
Okres leczenia	24 tyg.
Okres obserwacji	27 tyg. [okres run-in: 2 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.; follow-up: 1 tydz.]

Badania dla porównania: SAKS+1OAD vs PL+1OAD, SAKS+1OAD vs 2OAD

Tabela 37. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (*Chacra 2009*)

Badanie	<i>Chacra 2009</i>
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	5
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Typ badania	Wieloośrodkowe, wielonarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ), podwójnie zamaskowane ( <i>double-dummy</i> ) ( <i>podtyp II A</i> )
Metodyka Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS - ang. <i>interactive voice response systems</i> ) do grup: SAKS 2,5 mg+Glyburid vs SAKS 5 mg+ Glyburid vs vs PL+ Glyburid 2,5 mg (zwiększany do max.dawki 10 mg). Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres leczenia lub którzy otrzymali leczenie ratunkowe z powodu nieodpowiedniej kontroli glikemii, zostali włączeni do 52 tygodniowego okresu leczenia, podczas którego każdy pacjent otrzymywał dotychczasowe leczenie.
Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana wartości wyjściowej HbA <sub>1c</sub> II-rzędowe: zmiana od wartości wyjściowej FPG, odsetek pacjentów osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0%, pole powierzchni pod krzywą stężenia glukozy 3 godziny po posiłku podczas testu obciążenia podaną doustnie glukozą w dawce 75 g, odsetek pacjentów osiągających HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, zmiana wartości wyjściowej dla insuliny na czczo, C-peptydu, glukagonu; AUC dla insuliny poposiłkowej, C-peptydu i glukagonu; HOMA-2β, HOMA-2IR, odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej, odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie w 24 tyg., PP-AUC po 120 min, zmiany wartości wyjściowej dla masy ciała, profilu lipidowego, indeksu glikemicznego, indeksu Matsuda oraz wrażliwości na insulinę. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, wyniki badań laboratoryjnych, EKG, badań fizycznych, ocena czynności życiowych.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania	Dla 24 tygodni: ogółem: 22,9% vs 34,1% (SAKS 5 mg+ Glyburid vs PL+ Glyburid); z powodu zdarzeń niepożądanych: 10,3% vs 4,4% (SAKS 5 mg+ Glyburid vs PL+ Glyburid Dla 76 tygodni: ogółem: 85,0% vs 88,8% (SAKS 5 mg+ Glyburid vs PL+ Glyburid); z powodu zdarzeń niepożądanych: 6,3% vs 4,5% (SAKS 5 mg+ Glyburid vs PL+ Glyburid)
Źródła finansowania	<i>Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca</i>
Publikacje do badania	<i>Chacra 2009</i> (wyniki po 24 tygodniach); <i>Chacra 2011</i> (wyniki po 76 tygodniach) ( <i>NCT00313313</i> )

#### Kryteria włączenia

- Kobiety i mężczyźni z cukrzycą typu 2;
- Niedostateczna kontrola glikemii ( $HbA_{1c} \geq 7\%$  i  $\leq 10\%$ ) w okresie skriningu;
- Stosowanie terapii SU przez  $\geq 2$  miesiące przed skriningiem;
- Wiek 18-77 lat;
- $BMI \leq 40 \text{ kg/m}^2$ ;
- Stężenie C-peptydu na czczo  $\geq 1,0 \text{ ng/ml}$ .

#### Kryteria wykluczenia

- Objawy słabo kontrolowanej cukrzycy;
- Cukrzycowa kwasica ketonowa lub śpiączka hiperosmatyczna bez kwasicy ketonowej;
- Leczenie insuliną w ciągu ostatniego roku przed skriningiem;
- Zdarzenia sercowo naczyniowe w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania;
- Zastoinowa niewydolność serca (II lub IV stopień);
- Frakcja wyrzutowa lewej komory  $\leq 40\%$ ;
- Występowanie w historii choroby nerek, lub wątroby oraz zaburzeń psychicznych;
- Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku;
- Stosowanie inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 3A4;
- Czynna choroba wątroby lub istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby, nerek lub układu hormonalnego.
- Obniżona odporność immunologiczna.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	SAKS 5mg+Glyburyd (SAKS+1OAD)	PL+Glyburyd (PL+1OAD)
Liczebność	253	267
Płeć męska, n (%)	110 (43,5)	123 (46,1)
Wiek, średnia w latach (SD)	54,9 (10,0)	55,1 (10,7)
Wiek $\geq 65$ lat, n (%)	42 (16,6)	52 (19,5)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	6,8 (5,8)	6,8 (5,7)
Rasa/grupa etniczna, n (%)	Biała	151 (59,7)
	Czarna/Afroameryka nie	7 (2,8)
	Azjatycka	46 (18,2)
	Inna	49 (19,4)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	76,2 (17,6)	75,6 (17,4)
BMI, średnia w $\text{kg/m}^2$ (SD)	29,2 (4,6)	28,8 (4,7)
$HbA_{1c}$ , n (%)	$HbA_{1c}$ , średnia w % (SD)	8,5 (0,9)
	<8%	74 (29,2)
	$\geq 8\%$ do <9%	102 (40,3)
	$\geq 9\%$	76 (30,0)
	Nie odnotowane	1 (0,4)
		8,4 (0,9)
		93 (34,8)
		99 (37,1)
		75 (28,1)
		0 (0)

FPG, średnia w mg/dl (SD)	175 (44,3)	175 (42,8)
<b>Charakterystyka interwencji</b>		
Dawkowanie	SAKS w dawce 5 mg raz dziennie +Gliburyd w dawce 7,5 mg/dzień	PL +Gliburyd w dawce 7,5 mg/dzień Gliburyd miareczkowano od dawki 2,5 mg do 15 mg/dzień
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	
Leczenie ratunkowe	Pacjenci otrzymywali leczenie ratunkowe jeżeli średnie FPG wynosiło: >240 mg/dl (tydzień 4 i 6), >220 mg/dl (tydzień 8), >200 mg/dl (tydzień 12, 16, 20 i 24) lub gdy całkowite średnie stężenie glukozy na czczo wynosiło: >221 mg/dl (tydzień 4 i 6), >203 mg/dl (tydzień 8) lub >185 mg/dl (tydzień 12, 16, 20 i 24).	
Okres leczenia	76 tyg.	
Okres obserwacji	80 tyg. [okres <i>lead-in</i> : 4 tyg.; okres leczenia: 24 tyg. +52 tyg. przedłużona faza]	

Tabela 38. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (DeFronzo 2009)

Badanie	DeFronzo 2009
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	5
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) ( <i>podtyp II A</i> )
Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1:1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS - ang. <i>interactive voice response systems</i> ) do grup: SAKS 2,5 mg+MET vs SAKS 5 mg+MET vs SAKS 10 mg+MET vs PL+MET. Przeprowadzono randomizację blokową ze stratyfikacją względem miejsca.
Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> . Tabletki saksagliptyny były identyczne w wyglądzie do tabletek zawierających placebo. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami ( <i>investigator</i> )#
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana HbA <sub>1c</sub> . II-rzędowe: zmiana FPG, odsetek pacjentów osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0%, pole powierzchni pod krzywą stężenia glukozy 3 godziny po posiłku podczas testu obciążenia podaną doustnie glukozą w dawce 75 g. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, wyniki badań laboratoryjnych, EKG, badań fizycznych, ocena czynności życiowych.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.

<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 23% vs 37,4% (SAKS 5 mg+MET vs PL+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 11,4% vs 4,5% (SAKS 5 mg+MET vs PL+MET)
<b>Źródła finansowania</b>	AstraZeneca
<b>Publikacje do badania</b>	DeFronzo 2009 (NCT00121667)

#### Kryteria włączenia

- Kobiety i mężczyźni z cukrzycą typu 2;
- HbA<sub>1c</sub> ≥7% i ≤10%;
- 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<sup>2</sup>;
- Stężenie C-peptydu na czczo ≥1,0 ng/ml.

#### Kryteria wykluczenia

- Objawy słabo kontrolowanej cukrzycy;
- Cukrzycowa kwasica ketonowa lub śpiączka hiperosmatyczna bez kwasicy ketonowej;
- Stosowanie innego leku przeciwcukrzycowego (w ciągu ostatnich 8 tyg.) lub insuliny (w ciągu ostatniego roku);
- Zdarzenia sercowo naczyniowe w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania;
- Zastoinowa niewydolność serca (II lub IV stopień);
- Frakcja wyrzutowa lewej komory ≤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 lub istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby, nerek, endokrynologiczne, metaboliczne lub hematologiczne w trakcie badania przesiewowego.
- Obniżona odporność immunologiczna;
- Ciąża lub laktacja.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	SAKS 5mg +MET (SAKS+1OAD)	PL+MET (PL+1OAD)
<b>Liczebność</b>	191	179
<b>Płeć męska, n (%)</b>	103 (53,9)	96 (53,6)
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	54,7 (9,6)	54,8 (10,2)
<b>Wiek ≥65 lat, n (%)</b>	32 (16,8)	26 (14,5)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	6,4 (4,7)	6,7 (5,6)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Kaukaska</b>	159 (83,2)
	<b>Afroamerykańska</b>	11 (5,8)
	<b>Azjatycka</b>	3 (1,6)
		150 (83,8)
		7 (3,9)
		4 (2,2)



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Inna	18 (9,4)	18 (10,1)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	87,3 (17,0)	87,1 (17,8)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	31,2 (4,7)	31,6 (4,8)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,1 (0,8)	8,1 (0,9)
FPG, średnia w mg/dl (SD)	180 (47)	174 (44)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	SAKS w dawce 5 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce 1500-2500 mg	PL +MET w stabilnej dawce 1500-2500 mg
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
Okres leczenia	24 tyg.	
Okres obserwacji	26 tyg. [okres <i>lead-in</i> : 2 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]	

Tabela 39. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Jadzinsky 2009)

Badanie		Jadzinsky 2009
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	4	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	
<b>Metodyka</b>	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie z aktywną kontrolą ( <i>podtyp II A</i> )
	Randomizacja	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS - ang. <i>interactive voice response systems</i> ) do grup: SAKS 5 mg+MET vs SAKS 10 mg+MET vs SAKS 10 mg+PL vs PL+MET
	Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana HbA <sub>1c</sub> . II-rzędowe: zmiana FPG, odsetek pacjentów osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0%, lub ≤6,5%, odsetek pacjentów wymagających leczenia ratunkowego, zmiana w porównaniu ze stanem wyjściowym pola powierzchni pod krzywą (AUC) od 0 do 180 min dla stężenia poposiłkowego w odpowiedzi na próbę obciążenia glukozą.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności (za wyjątkiem zmiany masy ciała), zachowana w ocenie bezpieczeństwa	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 18,1% vs 25,9% (SAKS+MET vs PL+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 12,1% vs 12,9% (SAKS+MET vs PL+MET)	

**Źródła finansowania**

AstraZeneca

**Publikacje do badania**

Jadzinsky 2009 (NCT00327015)

**Kryteria włączenia**

- Występowanie T2DM;
- Wiek 18-77 lat;
- HbA<sub>1c</sub> ≥8% i ≤12% w okresie skriningu;
- BMI ≤40 kg/m<sup>2</sup>;
- Stężenie C-peptydu na czczo ≥1,0 ng/ml;
- Brak wcześniejszego leczenia lub stosowanie terapii przeciwcukrzycowej przez <1 mies. od momentu diagnozy i niestosowanie terapii hipoglikemizującej przez > niż 3 kolejne dni lub ogółem 7 dni w ciągu 8 tyg. przed skriningiem.

**Kryteria wykluczenia**

- Objawy słabo kontrolowanej cukrzycy;
- Cukrzycowa kwasica ketonowa;
- Stosowanie insuliny w ciągu roku od skriningu;
- Zdarzenia sercowo naczyniowe w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania;
- Zastoinowa niewydolność serca (II lub IV stopień);
- Frakcja wyrzutowa lewej komory ≤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.

**Charakterystyka wyjściowa pacjentów**

Cecha populacji/parametr	SAKS+MET (SAKS+10AD)	PL+MET (PL+10AD)
Liczebność	320	328
Płeć męska, n (%)	165 (51,6)	163 (49,7)
Wiek, średnia w latach (SD)	52,0 (10,4)	51,8 (10,7)
Wiek ≥65 lat, n (%)	33 (10,3)	36 (11,0)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	2,0 (3,6)	1,7 (3,1)
Rasa/ grupa etniczna, n (%)	Biała	246 (76,9)
	Azjatycka	51 (15,9)
	Czarna/Afroamerykanie	7 (2,2)
	Inna	16 (5,0)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	82,1 (16,3)	82,8 (17,5)

BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	29,9 (4,5)	30,2 (4,9)	
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	9,4 (1,2)	9,4 (1,3)	
HbA <sub>1c</sub> , n (%)	<8%	31 (9,7)	37 (11,3)
	≥8 do <9%	92 (28,8)	98 (29,9)
	≥9 do <10	85 (26,6)	75 (22,9)
	≥10	110 (34,4)	117 (35,7)
FPG, średnia w mg/dl (SD)	199 (56,6)	198 (58,7)	

#### Charakterystyka interwencji

SAKS w dawce 5 mg raz dziennie +MET w dawce 500 mg      PL (metformina) + MET w dawce 500 mg dwa razy dziennie

#### Dawkowanie

W 1 tyg. dawka MET była miareczkowana do 1000 mg/dzień. Od 2-5 tyg. dawka MET była zwiększana w oparciu o poziom FPG (>110 mg/dl) od 500 mg/dzień do maksymalnej tolerowanej dawki 2000 mg/dzień. Terapia ratunkowa (pioglitazon) stosowana, jeżeli FPG > 240 mg/dl (tydzień 6); >220 mg/dl (tydzień 8), >200 mg/dl (w tygodniu 12, 16, 20 i 24).

#### Sposób podawania leku

Doustnie w formie tabletki

#### Okres leczenia

24 tyg.+ 52 tyg. faza przedłużona [Faza przedłużona nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy z powodu nieadekwatnej interwencji: SAKS+MET+PIO)

#### Okres obserwacji

25 tyg. [okres *lead-in*: 1 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]

Tabela 40. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (GENERATION [Scherthner 2015])

Badanie		GENERATION [Scherthner 2015]
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad		4
Liczba ośrodków		152 ośrodki w 12 krajach Europy i w Meksyku
Metodyka	Typ badania	Wielonarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ), kontrolowane badanie kliniczne ( <i>podtyp II A</i> ) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
	Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu ( <i>Web-response system</i> ) do grup: SAKS+PL+MET vs Glimepiryd+PL+MET Randomizacja ze stratyfikacją względem wieku (by włączyć ~60% pacjentów w wieku <75 lat i ~40% ≥75 lat)
	Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Skuteczność: I-rzędowe: odsetek pacjentów osiągających HbA <sub>1c</sub> < 7,0% w 52 tyg. bez potwierdzonej/ciężkiej hipoglikemii. II-rzędowe: odsetek pacjentów z potwierdzoną lub ciężką hiperglikemią, odsetek pacjentów osiągających HbA <sub>1c</sub> < 7,0% lub 6,5% w 52 tyg., zmiana od wartości

	wyjściowej średniego stężenia HbA <sub>1c</sub> w 52 tyg. leczenia, liczba potwierdzonych/ciężkich epizodów hipoglikemii oraz częstość zdarzeń potwierdzonej lub ciężkiej hipoglikemii według kategorii HbA <sub>1c</sub> (<7,0% lub 7,0%) w 52 tyg. stratyfikowanej względem grupy wiekowej i kategorii HbA <sub>1c</sub> w 52 tyg. (<6,5%; 6,5% <7,0%; 7,0% <7,5% i 7,5). Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane oraz masa ciała.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (za wyjątkiem utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych)
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 19,7% vs 20,8% (SAKS +MET vs Glimepiryd+ MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 21,1% vs 1,5% (SAKS+ MET vs Glimepiryd+ MET)
<b>Źródła finansowania</b>	<i>AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb</i>
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Scherthaner 2015 (NCT01006603)</i>

#### Kryteria włączenia

- Wiek 65 lat;
- Cukrzyca typu 2;
- Terapia MET w jakiegokolwiek dawce przez 8 tyg. przed włączeniem do badania;
- HbA<sub>1c</sub> 7,0% do 9,0%.

#### Kryteria wykluczenia

- Cukrzyca typu 1;
- Terapia lekami hipoglikemizującymi innymi niż MET w ciągu 8 tyg. poprzedzających skrining;
- Leczenie glikokortykosteroidami systemowymi (oprócz terapii zastępczej) lub induktorami cytochromu P450 3A4;
- Cukrzycowa kwasica ketonowa lub śpiączka hiperosmatyczna bez kwasicy ketonowej w wywiadzie;
- Występowanie hemoglobinopatii w historii choroby;
- Niewydolność nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min);
- Zaburzenia funkcji poznawczych;
- Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania;
- Nadwrażliwości lub przeciwwskazania przyjmowania badanych leków;
- Poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej >3 razy powyżej górnej granicy normy, i/lub bilirubiny całkowitej >34 mol/l i kraterniny >10-krotnie przekraczająca górną granicę normy;
- Pacjenci, którzy nie oddawali krwi w czasie badania.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	SAKS+MET (SAKS+10AD)	Glimepiryd+MET (20AD)
<b>Liczebność</b>	360	360
<b>Płeć męska, n (%)</b>	217 (60,3)	228 (63,3)
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	72,5 (5,7)	72,7 (5,4)
<b>Grupa wiekowa, n (%)</b> ≥75 lat	143 (39,7)	144 (40,0)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w</b>	7,6 (6,4)	7,6 (6,0)

latach, (SD)			
Rasa, n (%)	Biały	352 (97,8)	355 (98,6)
	Inna	5 (1,4)	8 (2,2)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)*		29,9 (5,0)	29,3 (4,7)
Zakres BMI, n (%)*	< 25	51 (14,2)	66 (18,3)
	≥25 and < 30	147 (40,8)	137 (38,1)
	≥30	161 (44,7)	156 (43,3)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)*		7,58 (0,67)	7,62 (0,65)
Dawka MET, średnia w mg (SD)**		1,647 (705)	1,572 (671)
Nieprawidłowości w wywiadzie lekarskim, n (%) <sup>^</sup>		278 (77,2)	290 (80,6)
Historia choroby, najczęściej występujące zaburzenia, n (%) <sup>^</sup>	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	120 (33,3)	121 (33,6)
	Zaburzenia żołądka	85 (23,6)	82 (22,8)
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	52 (14,4)	60 (16,7)
	Nowotwory	53 (14,7)	49 (13,6)
Historia chorób naczyniowych, n (%) <sup>^</sup>	Nadciśnienie	276 (76,7)	279 (77,5)
	Choroba wieńcowa	31 (8,6)	36 (10,0)
	Wcześniejszy zawał serca	34 (9,4)	20 (5,6)
	Zdarzenia sercowe	19 (5,3)	21 (5,8)
	Stabilna dławica piersiowa	17 (4,7)	21 (5,8)
Zaburzenia lipidowe, n (%) <sup>^</sup>		220 (61,1)	213 (59,2)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	SAKS w dawce 5 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce sprzed badania	Glimepiryd w dawce 1-6 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce sprzed badania Dawka glimepirydu była miareczkowana co 3 tyg. w dawce 1 lub 2 mg/dzień aż do max. Dawki 6 mg/dzień (do osiągnięcia optymalnego FPG ≤6,1 mmol/L)
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
Okres leczenia	52 tyg.	
Okres obserwacji	58 tyg. [okres skringingu: 2 tyg.; okres włączenia: 2 tyg.; okres <i>lead-in</i> : 2 tyg.; okres leczenia: 52 tyg.]	

\*Obliczono dla N=359 (SAKS i Glimepiryd)

\*\*Obliczono dla N=357 (SAKS) i N=358 (Glimepiryd)

<sup>^</sup>Obliczono dla N=360(SAKS i Glimepiryd)

Tabela 41. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Göke 2010)

Badanie	Göke 2010
---------	-----------

Charakterystyka badania	
Ocena w skali Jadad	4
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Metodyka	Typ badania Wieloośrodkowe, wielonarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ), kontrolowane badanie kliniczne ( <i>podtyp II A</i> ) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
	Randomizacja Randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu ( <i>Web-response system</i> ) do grup: SAKS+MET vs Glipizyd+MET
	Zaślepienie Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
	Hipoteza badawcza <i>Non-inferiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowej do uzyskanej w 52 tyg.. II-rzędowe: odsetek chorych raportujących co najmniej 1 zdarzenie hipoglikemii w ciągu 52 tyg., zmiana masy ciała po 52 tyg., średnie nachylenie wykresu regresji zmian HbA <sub>1c</sub> , zmiana FPG, poziomu insuliny, C-peptydu, glukagonu i proinsuliny na czczo, odsetek pacjentów osiagających HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowej u pacjentów z początkową wartością HbA <sub>1c</sub> ≥7,0%, odsetek pacjentów osiagających HbA <sub>1c</sub> <7,0% u chorych z początkową wartością HbA <sub>1c</sub> ≥7,0%, zmiana funkcji komórek β, zmiana poziomu PPG w 120 min doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT). Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, wyniki badań laboratoryjnych, EKG, badań fizycznych, ocena czynności życiowych oraz masa ciała.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 27,1% vs 25,3% (SAKS+MET vs Glipizyd+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 8,6% vs 6,4% (SAKS+MET vs Glipizyd+MET)
Źródła finansowania	<i>AstraZeneca</i>
Publikacje do badania	<i>Göke 2010</i> (wyniki po 52 tygodniach); <i>Göke 2013</i> (wyniki po 104 tygodniach), <i>Mintz 2014</i> ; <i>NCT00575588</i> )
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek ≥18 lat;</li> <li>• Cukrzyca typu 2;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> &gt;6,5-10% podczas stosowania MET w monoterapii w dawce ≥1500 mg/dzień przez co najmniej 8 tyg. przed włączeniem do badania.</li> </ul>	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 1;</li> <li>• Cukrzycowa kwasica ketonowa lub śpiączka hiperosmatyczna bez kwasicy ketonowej w wywiadzie;</li> <li>• Terapia insulinią w ciągu roku przed włączeniem do badania;</li> <li>• Leczenie tiazolidynodionem w ciągu 12 tyg. przed włączeniem do badania;</li> <li>• Terapia systemowa glikokortykosteroidami inna niż terapia zastępcza;</li> <li>• Wcześniejsze leczenie inhibitorem DPP-4;</li> </ul>	



- Oddawanie krwi, osocza lub płytek krwi w ciągu ostatnich 3 mies. przed włączeniem do badania;
- Zastoinowa niewydolność serca (II lub IV stopień) lub frakcja wyrzutowa lewej komory  $\leq 40\%$ ;
- Znaczące choroby układu krążenia w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania, zdefiniowane jako: zawał mięśnia sercowego, angioplastyka wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe, choroby naczyniowe, lub naprawcza operacja naczyniowa, niestabilna dławica pierwsioowa, przemijające niedokrwienie mózgu lub udar mózgu;
- Hemoglobina stwierdzona w wywiadzie;
- Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania;
- Leczenie HIV/przeciwwirusowe lub induktorem cytochromu P450 3A4;
- Stężenie kreatyniny  $\geq 1,5$  mg/dl dla mężczyzn lub  $\geq 1,4$  mg/dl dla kobiet;
- Czynna choroba wątroby lub istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby (poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej  $>2$  razy powyżej górnej granicy normy, i/lub bilirubiny całkowitej  $>2,0$  mg/dl);
- Jakiegokolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości badań laboratoryjnych.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	SAKS+MET (SAKS+1OAD)	Glipizyd+MET (2OAD)
Liczebność	428	430
Płeć męska, n (%)	212 (49,5)	232 (54,0)
Wiek, średnia w latach (SD)	57,5 (10,26)	57,6 (10,37)
Grupa wiekowa, n (%)	$\geq 65$ lat	106 (24,8)
	$\geq 75$ lat	21 (4,9)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	5,5 (4,5)	5,4 (4,7)
Rasa, n (%)	Azjatycka	73 (17,1)
	Czarna/Afroamerykańska	1 (0,2)
	Biała	352 (82,2)
	Inna	2 (0,5)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	88,7 (18,61)	88,6 (19,64)
BMI, średnia w $\text{kg/m}^2$ (SD)	31,5 (5,70)	31,3 (6,17)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	7,7 (0,9)	7,7 (0,9)
HbA <sub>1c</sub> , n (%)	$<7\%$	99 (23,1)
	$\geq 7,0\%$ do $<8,0\%$	190 (44,4)
	$\geq 8,0\%$ do $<9,0\%$	93 (21,7)
	$\geq 9\%$	46 (10,7)
FPG, średnia w mg/dl (SD)	163 (41,2)	161 (39,2)
Dawka MET, średnia w mg (SD)	1938 (484,8)	1883 (453,7)
Przyjmowana dawka MET w okresie randomizacji, n (%)	$\geq 1500$ to $< 2000$	193 (45,1)
	$\geq 2000$ to $< 2500$	131 (30,6)
	$\geq 2500$ to $< 3000$	66 (15,4)
	$\geq 3000$	37 (8,6)
Nie odnotowane	1 (0,2)	0

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	SAKS w dawce 5 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce 1500-3000 mg/dzień	Glipizyd w dawce 5-20 mg raz dziennie+MET w stabilnej dawce 1500-3000 mg/dzień Dawka glipizydu była miareczowana do uzyskania optymalnego efektu FPG $\leq$ 110 mg/dl lub do najwyższej tolerowanej dawki w trakcie 18 tyg. okresu miareczowania
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
Okres leczenia	52 tyg. + 52 tyg. faza przedłużona	
Okres obserwacji	106 tyg. [okres <i>lead-in</i> : 2 tyg.; okres leczenia: 24 tyg. + 52 tyg. faza przedłużona]	

Tabela 42. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (PROMPT [Hermans 2012])

Badanie		PROMPT [Hermans 2012]
Charakterystyka badania		
Ocena w skali Jadad	4	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie z aktywną kontrolą, <i>podtyp II A</i>
	Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1 grup: SAKS+MET vs PL+MET w zwiększonej dawce
	Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana HbA <sub>1c</sub> . II-rzędowe: odsetek pacjentów osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0% lub $\leq$ 6,5%, zmiana od wartości wyjściowej dla FPG, insuliny na czczo, HOMA-2 $\beta$ . Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, wyniki badań laboratoryjnych, EKG, badań fizycznych, ocena czynności życiowych.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 19% vs 23% (SAKS+MET vs PL+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 1,4% vs 2,2% (SAKS+MET vs PL+MET)	
Źródła finansowania	AstraZeneca	
Publikacje do badania	Hermans 2012 (NCT01006590)	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie T2DM;</li> <li>• Wiek <math>\geq</math>18 lat;</li> </ul>		

- Niewystarczająca kontrola glikemii przy jednoczesnej terapii MET ( $HbA_{1c} \geq 7,0\%$  do  $\leq 10,0\%$ );
- Wcześniejsza terapia MET w monoterapii (dowolny preparat) w stabilnej dawce 1500-1700 mg/ dzień przez  $\geq 8$  tyg. przed włączeniem do badania.

#### Kryteria wykluczenia

- Nietolerancja metforminy lub dziennej dawki wyższej niż 1500-1700 mg;
- Cukrzyca typu 1;
- Kwasica ketonowa lub śpiączka hipersmolarna w przeszłości;
- Ciąża lub laktacja;
- Wcześniejsza terapia insuliną lub analogiem GLP-1 w ciągu ostatnich 3 mies. przed rozpoczęciem badania;
- Terapia glikokortykosteroidami systemowymi innymi niż w terapii zastępczej (inhalacja, miejscowe wstrzykiwanie glikokortykosteroidów było dozwolone);
- Leczenie induktorami cytochromu P450 3A4.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	SAKS+MET (SAKS+OAD)	PL+MET (PL+1OAD)
Liczebność	147	139
Płeć męska, n (%)	88 (59,9)	76 (54,7)
Wiek, średnia w latach (SD)	58,7 (11,3)	58,6 (9,8)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	6,0 (5,3)	6,9 (6,0)
Rasa, n (%)	Biała	145 (98,6)
	Czarna	1 (0,7)
	Azjatycka	1 (0,7)
	Inna	0
BMI, średnia w $kg/m^2$ (SD)	32,1 (6,7)	31,2 (5,7)
$HbA_{1c}$ , średnia w % (SD)	$<8\%$	98 (66,7)
	$\geq 8$ - $<9\%$	38 (25,9)
	$\geq 9$	11 (7,5)
$HbA_{1c}$ , n (%)		
FPG, średnia w mmol/L (SD)	9,26 (2,38)	9,51 (2,61)
Wcześniejsza dawka MET, średnia w mg/dzień (SD)	1609 (100,0)	1617 (99,0)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	SAKS w dawce 5 mg raz dziennie +MET w dawce sprzed badania	PL+MET w dawce sprzed badania oraz w dawce 500 mg raz lub dwa razy dziennie (w zależności od ostatecznie zdeteminowanego poziomu miareczkowania)
------------	--	--

	Dawka MET mogła być miareczkowana przez dodanie tabletki MET lub placebo (dla pacjentów z grupy SAKS+MET) pomiędzy 2 i 12 tyg. leczenia, na podstawie pomiaru poziomu glukozy przed 2 tyg, tolerancji GI i FPG. Dla 200 mg MET dawkowanie wynosiło 2x500 mg rano i 2x500 mg wieczorem; dla 2500 mg MET dodatkowe 500 mg było dodawane w czasie lunchu. Miareczkowanie MET lub placebo dokonywano w celu osiągnięcia FPG $\leq 6,1$ mmol/L lub wyższej, tolerowanej dawki podczas pierwszych 12 tyg. (poza 12 tyg. leczenia miareczkowanie nie było dozwolone).
<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie w formie tabletki
<b>Okres leczenia</b>	24 tyg.
<b>Okres obserwacji</b>	28 tyg. [okres <i>lead-in</i> : 4 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]

Badania dla porównania: SITA+1OAD, SITA vs 2OAD

**Tabela 43. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (AWARD-5 [Nauck 2014])**

Badanie		(AWARD-5 [Nauck 2014])
Charakterystyka badania		
<b>Ocena w skali Jadad</b>		4
<b>Liczba ośrodków</b>		Wieloośrodkowe
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, adaptacyjne, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie (przez 26 tyg.), przeprowadzone w schemacie grup równoległych, <i>podtyp II A</i>
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja w stosunku 2:2:2:1 do grup: Dulaglutyd 1,5 mg +MET vs Dulaglutyd 0,75 mg +MET vs SITA+MET vs PL+MET (PL zastąpione SITA po 26 tyg.)
	<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i> , a następnie <i>superiority</i> dla dulaglutylu (1,5 mg lub 0,75 mg) vs SITA po 52 tyg. leczenia
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>		Skuteczność: I-rzędowe: średnia zmiana od wartości wyjściowej stężenia HbA <sub>1c</sub> do 52 tyg. leczenia. II-rzędowe: zmiana od wartości wyjściowej HbA <sub>1c</sub> w innych punktach czasowych, odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> < 7% lub $\leq 6,5\%$ , masy ciała, FPG, insuliny na czczo, HOMA2 i lipidów. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, wyniki badań laboratoryjnych, pomiaru czynności życiowych oraz badań fizykalnych, EKG i występowanie przeciwciał ADAs ( <i>dulaglutide antidrug antibodies</i> ).
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>		Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>		Niezachowana w ocenie skuteczności (za wyjątkiem punktu końcowego HbA <sub>1c</sub> ), zachowana w ocenie bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>		Ogółem: 24,5% vs 36,7% (SITA+MET vs PL+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 40% vs 44,6% (SITA+MET vs PL+MET)
<b>Źródła finansowania</b>		<i>Eli Lilly and Company</i>
<b>Publikacje do badania</b>		<i>Nauck 2014 (CT00734474)</i>

#### Kryteria włączenia

- Występowanie T2DM (≥6 miesięcy);
- Wiek 18-75 lat;
- HbA<sub>1c</sub> >8% i ≤9,5% (przy samej diecie i ćwiczeniach) lub HbA<sub>1c</sub> ≥7% i ≤9,5% (przy stosowaniu doustnego leku przeciwcukrzycowego w monoterapii lub w kombinacji [metformina z innym OAD]);
- Terapia metforminą (≥1500 mg/dzień) przez ≥6 tygodni przed włączeniem do badania;
- BMI 25-40 kg/m<sup>2</sup> i stabilna masa ciała utrzymana przez 3 mies. przed włączeniem do badania.

#### Kryteria wykluczenia

- Cukrzyca typu 1;
- Przyjmowanie antagonistów receptora GLP-1 w okresie 6 miesięcy przed skringiem lub terapia insuliną.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	SITA+MET (SITA+1OAD)	PL+MET (PL+1OAD)
Liczebność	315	177
Płeć męska, n (%)	151 (48)	90 (51)
Wiek, średnia w latach (SD)	54 (10)	55 (9)
Rasa, n (%)	Aborygeni	1 (<1)
	Czarna	7 (2)
	Biała	158 (50)
	Wschodnio-azjatycka	52 (17)
	Hiszpańska	67 (21)
	Rdzenni Amerykanie	1 (<1)
Zachodnio-azjatycka	28 (9)	11 (6)
Waga, średnia w kg (SD)	86 (17)	87 (17)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	31 (4)	31 (4)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,1 (1,1)	8,1 (1,1)
SBP, średnia w mmHg (SD)	127 (13)	128 (13)
DBP, średnia w mmHg (SD)	77 (9)	78 (8)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	7 (5)	7 (5)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	SITA w dawce 100 mg raz dziennie +MET w stałej dawce sprzed badania (≥1500 mg/dzień) Przed badaniem 11 tygodniowy okres wprowadzenia (terapia metforminą)	PL raz dziennie +MET w stałej dawce sprzed badania (≥1500 mg/dzień) Przed badaniem 11 tygodniowy okres wprowadzenia (terapia metforminą)
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki

<b>Okres leczenia</b>	104 tyg. [W niniejszej analizie zostały uwzględnione wyniki dla 26 tygodni leczenia ponieważ tylko w tym okresie analizowana była grupa PL+1OAD]
<b>Okres obserwacji</b>	108 tyg. [okres leczenia: 104 tyg. (w tym 26 tyg. i 52 tyg.); okres <i>follow-up</i> : 4 tyg.]

**Tabela 44. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Charbonnel 2006)**

Badanie		Charbonnel 2006
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena w skali Jadad</b>		3
<b>Liczba ośrodków</b>		Międzynarodowe
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie, podtyp II A
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja w stosunku 1:2 do grup: SITA +MET vs PL +MET
	<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
	<b>Hipoteza badawcza</b>	Niezdefiniowano
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>		Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowej do 24 tygodnia leczenia. II-rzędowe: zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi dla FPG i poziomu glukozy, insuliny, C-peptydu (mierzone przed i 60 min oraz 120 min po posiłku), panel lipidowy (cholesterol całkowity, trójglicerydy, LDL, HDL, oraz stosunek trójglicerydy/HDL); średnie stężenie i AUC dla glukozy, insuliny, C-peptydu. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane (w tym epizody hipoglikemii), wyniki badań laboratoryjnych, EKG, pomiar masy ciała, wyniki badań fizykalnych i czynności życiowych.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>		Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>		Niezachowana w ocenie skuteczności; zachowana w ocenie bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>		Ogółem: 10,4% vs 19% (SIT+MET vs PL+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 2,4% vs 2,1% (SIT+MET vs PL+MET)
<b>Źródła finansowania</b>		Merck Research Laboratories
<b>Publikacje do badania</b>		Charbonnel 2006 (NCT0086515)

#### Kryteria włączenia

- Występowanie T2DM;
- Mężczyźni i kobiety;
- Monoterapia metforminą lub innym OAD w monoterapii lub w kombinacji;
- Pacjenci z HbA<sub>1c</sub>: ≥7% i ≤10% przyjmujący stabilną dawkę metforminy przynajmniej 1500 mg/dzień;
- Brak terapii jakimikolwiek lekami przeciwhiperglikemicznymi, leczenia OAD w monoterapii oraz metforminą w kombinacji z innymi OAD;
- Wiek 18-78 lat.

#### Kryteria wykluczenia



- Terapia insuliną w ciągu ostatnich 8 tygodni przed włączeniem do badania;
- Cukrzyca typu 1;
- FPG >14,4 mmol/l;
- Cięża lub laktacja.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	SITA+MET (SITA+1OAD)	PL+MET (PL+1OAD)
Liczebność	464	237
Płeć męska, n (%)	259 (55,8)	141 (59,5)
Wiek, średnia w latach (SD)	54,4 (10,4)	54,7 (9,7)
Rasa/grupa etniczna, n (%)	Azjatycka	49 (10,6)
	Czarna	31 (6,7)
	Hiszpańska	72 (15,5)
	Biała	293 (63,1)
	Inna	19 (4,1)
Waga, średnia w kg (SD)	86,7 (17,8)	89,6 (17,5)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	30,9 (5,3)	31,5 (4,9)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,0 (0,8)	8,0 (0,8)
Rozkład HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	<8%	253 (54,6)
	≥8% do 8,9%	146 (31,5)
	≥9%	64 (13,8)
FPG, średnia w mmol/L (SD)	9,4 (2,3)	9,7 (2,3)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	6,0 (5,0)	6,6 (5,5)
Wcześniejsze formy terapii przeciwcukrzycowej, n (%)	Kombinacja terapii	160 (34,5)
	Monoterapia	277 (59,7)
	Brak terapii	27 (5,8)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	SITA w dawce 100 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce ≥1500 mg/dzień Pacjenci mogli otrzymywać stabilne dawki leków przeciwnadciśnieniowych, leków hormonalnych na tarczycę, hormonalną terapię zastępczą i hormonalne środki antykoncepcyjne. Terapia ratunkowa (pioglitazon) była dozwolona, gdy FPG >15 mmol/l do 6 tyg. leczenia, >13,3	PL +MET w stabilnej dawce ≥1500 mg/dzień Pacjenci mogli otrzymywać stabilne dawki leków przeciwnadciśnieniowych, leków hormonalnych na tarczycę, hormonalną terapię zastępczą i hormonalne środki antykoncepcyjne. Terapia ratunkowa (pioglitazon) była dozwolona, gdy FPG >15

	mmol/l po 6-12 tyg., >11,1 mmol/l po 12 tyg.	mmol/l do 6 tyg.leczenia, >13,3 mmol/l po 6-12 tyg., >11,1 mmol/l po 12 tyg.
<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
<b>Okres leczenia</b>	24 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	26 tyg. [okres run-in: 2 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]	

Tabela 45. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Derosa 2012a)

Badanie		Derosa 2012a
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena w skali Jadad</b>		5
<b>Liczba ośrodków</b>		5
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie, <i>podtyp II A</i>
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja za pomocą kopert zawierających kody randomizacji przygotowane przez statystyka. Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup terapeutycznych: SITA+ MET vs PL+MET
	<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
	<b>Hipoteza badawcza</b>	Niezdefiniowano
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>		Skuteczność: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> , zmiana poziomu glukozy na czczo i po posiłku, zmiana BMI i masy ciała, EKG, zmiana wskaźników HOMA-β, HOMA-IR, stosunek proinsuliny do insuliny w osoczu na czczo, poziom insuliny i proinsuliny w osoczu na czczo, C-peptyd, rezystyna, glukagon, waspina, omentyna-1 i TNF-α.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>		Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>		Zachowana
<b>Utrata pacjentów z badania</b>		Ogółem: 7,7% vs 5,7% (SIT+MET vs PL+MET)
<b>Źródła finansowania</b>		Bd
<b>Publikacje do badania</b>		Derosa 2012a, Derosa 2012, Derosa 2013
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie T2DM;</li> <li>• BMI ≥25 i &lt;31 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> &gt;7,5%;</li> <li>• Wiek &gt;18.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwasica ketonowa;</li> <li>• Niestabilna lub szybko postępująca retinopatia cukrzycowa;</li> </ul>		

- Nefropatia lub neuropatia.
- Zaburzenia czynności wątroby (zdefiniowane jako stężenie aminotransferaz i/lub poziom gamma-glutamylotransferazy powyżej górnej granicy normy);
- Ciężka niedokrwistość;
- Ciężka choroba sercowo-naczyniowa (III/IV wg NYHA);
- Zaburzenia mózgowo naczyniowe występujące w ciągu 6 mies. poprzedzających włączenie do badania;
- Ciąża lub laktacja oraz niestosowanie antykoncepcji.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	SITA+MET (SITA+1OAD)	PL+MET (PL+1OAD)
Liczebność	91	87
Płeć męska, n (%)	42 (46,2)*	44 (50,6)*
Wiek, średnia w latach (SD)	55,9 (8,8)	54,8 (7,9)
Waga, średnia w kg (SD)	78,4 (6,6)	78,6 (6,7)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	28,1 (1,2)	28,9 (2,0)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,1 (0,8)	8,0 (0,7)
FPG, średnia w mg/dL (SD)	143 (16)	141 (13)
PPG, średnia w mg/dL (SD)	183 (24)	180 (21)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w miesiącach, (SD)	5,8 (2,6)	5,4 (2,3)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	SITA w dawce 100 mg raz dziennie + MET w dawce sprzed badania (2500±500 mg/dobę) (N=91)	PL + MET w dawce sprzed badania (2500±500 mg/dobę) (N=87)
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	
Okres leczenia	52 tyg.	
Okres obserwacji	20 mies. [okres <i>run-in</i> : 8±2 mies.; okres leczenia:12 mies.]	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 46. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (DURATION-2 [Bergenstal 2010])

Badanie		DURATION-2 (Bergenstal 2010)
Charakterystyka badania		
Ocena w skali Jadad		5
Liczba ośrodków		72 ośrodki w USA, Indiach i Meksyku
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, adaptacyjne, podwójnie zaślepione ( <i>double-blind</i> ) i maskowane ( <i>double-dummy</i> ) badanie, podtyp II A
	Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup: Eksenatyd+PL+MET vs SITA+PL+MET vs Pioglitazon+PL+MET za pomocą centralnego systemu odpowiedzi głosowych ( <i>interactive voice response system</i> ).

	Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją według kraju i poziomu HbA <sub>1c</sub> w okresie skriningu (<9,0% vs ≥9,0%)	
<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> , podwójnie zamaskowane ( <i>double-dummy</i> )	
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<p>Skuteczność: I-rzędowe: zmiana od wartości wyjściowej stężenia HbA<sub>1c</sub> do 26 tyg. leczenia. II-rzędowe: odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub>&lt;7% lub ≤6,5%, FPG (≤7 mmol/L), sześciopunktowy profil glukozy, masa ciała, profil lipidów na czczo, insulina na czczo, skurczowe i rozkurczowe ciśnienia krwi, markery ryzyka sercowo-naczyniowego, wpływ wagi na jakość życia i samopoczucie (kwestionariusz IWQOL i PGWB), satysfakcja z leczenia (DTSQ oraz EQ-5D).</p> <p>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii.</p>	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 13,3% vs 20,6% (SITA+PL+MET vs Pioglitazon+PL+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 22,7% vs 20,6% (SITA+PL+MET vs Pioglitazon+PL+MET)	
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Amylin Pharmaceuticals and Eli Lilly</i>	
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Bergental 2010 (NCT00637273)</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie T2DM;</li> <li>• Wiek ≥18 lat;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 7,1%-11,0%;</li> <li>• BMI 25-40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Terapia metforminą przez co najmniej 2 miesiące przed włączeniem do badania;</li> <li>• Brak przyjmowania na 2 mies. przed włączeniem do badania takich leków jak: hormony żeńskie, doustne środki antykoncepcyjne, leki przeciwnadciśnieniowe, środki obniżające poziom lipidów, środki przeciwdepresyjne, leki wpływające na masę ciała.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia*</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsza terapia eksenatydem raz w tygodniu;</li> <li>• Eksenatyd lub dowolny DPP-4, inhibitor SU, TZD lub GLP-1 analogowy stosowany w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• Inhibitory alfa-glukozydazy, meglitynidy, nateglinid lub pramlintyd (SYMLIN®) przyjmowany w ciągu 30 dni od rozpoczęcia badania;</li> <li>• Insulina w ciągu 2 tyg. od rozpoczęcia badania lub przez okres dłuższy niż 1 tydzień w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia leczenia</li> <li>• Układowe kortykosteroidy, leki oddziałujące z układem enzymatycznym CYP2C8, w tym gemfibrozyl (LOPID®) i ryfampicyna;</li> <li>• Oddanie krwi w ciągu ostatnich 60 dni od rozpoczęcia badania lub planowane oddanie krwi w trakcie badania;</li> <li>• Ciąża lub laktacja.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>SITA+PL+MET (SITA+1OAD)</b>	<b>Pioglitazon+PL+MET (2OAD)</b>

Liczebność		166	165
Płeć męska, n (%)		86 (52)	79 (48)
Wiek, średnia w latach (SD)		52 (11)	53 (10)
Rasa, n (%)	Biała	50 (30)	65 (39)
	Czarna	20 (12)	13 (8)
	Hiszpańska	49 (30)	44 (27)
	Azjatycka	42 (25)	40 (24)
	Rdzenni Amerykanie	3 (2)	0
	Inna	2 (1)	3 (2)
Waga, średnia w kg (SD)		87 (20)	88 (20)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)		32 (5)	32 (6)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)		8,5 (1,2)	8,5 (1,1)
FPG, średnia w mmol/L (SD)		9,1 (2,5)	9,1 (2,4)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)		5 (4)	6 (5)
Dawka metforminy, średnia w mg (SD)		1583 (510)	1480 (559)
SBP, średnia w mmHg (SD)		126 (14)	127 (14)
Profil lipidowy, średnia w mmol/L (SD)	Całkowity cholesterol	4,6 (1,1)	4,9 (1,1)
	LDL cholesterol	2,7 (0,9)	2,9 (1,0)
	HDL cholesterol	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)
	Trójglicerydy	1,9 (1,3)	2,2 (1,3)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	SITA w dawce 100 mg raz dziennie + PL raz w tygodniu +MET w stałej dawce sprzed badania	Pioglitazon w dawce 45 mg raz dziennie + PL raz w tygodniu +MET w stałej dawce sprzed badania
Sposób podawania leku	SITA doustnie w formie tabletki, PL iniekcja podskórna	Pioglitazon doustnie w formie tabletki, PL iniekcja podskórna
Okres leczenia		26 tyg.
Okres obserwacji		26 tyg.

\*Dane z NCT00637273

Tabela 47. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (HARMONY-3 [Ahren 2014])

Badanie	HARMONY-3 (Ahren 2014)
Charakterystyka badania	
Ocena w skali Jadad	4

<b>Liczba ośrodków</b>	289 ośrodków w 10 krajach
<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie, przeprowadzone w schemacie grup równoległych, <i>podtyp II A</i>
<b>Randomizacja</b>	Randomizacja w stosunku 3:3:3:1 do grup: PL+MET vs SITA+MET vs Glimepiryd+MET vs Albiglutyd+MET Randomizacja ze stratyfikacją względem HbA <sub>1c</sub> (<8,0% vs ≥8,0%), występowania zawału serca w historii choroby oraz wieku (<65 vs ≥65)
<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
<b>Hipoteza badawcza</b>	Niedefiniowana względem SITA+1OAD vs PL+1OAD ( <i>Superiority</i> : Albiglutyd+MET vs PL+MET, <i>non-inferiority</i> : Albiglutyd+MET vs SITA+1OAD, Albiglutyd+MET vs Glimepiryd+MET)
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiany w HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowej do 104 tyg. pomiędzy albiglutydem i komparatorami. II-rzędowe: zmiany wartości HbA <sub>1c</sub> , FPG i masy ciała od wartości wyjściowej w czasie, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli cel leczenia (HbA <sub>1c</sub> <6,5%, <7,0% i <7,5%), czas do wystąpienia hiperglikemii. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane (w tym epizody hipoglikemii), wyniki badań laboratoryjnych, EKG, wyniki badań fizycznych, ocena czynności życiowych oraz immunogenności.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 38,6% vs 29,8% vs 30% (PL+MET vs SIT+MET vs Glimepiryd+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 12,8% vs 11,1% vs 14,6% (PL+MET vs SIT+MET vs Glimepiryd+MET)
<b>Źródła finansowania</b>	GlaxoSmithKline
<b>Publikacje do badania</b>	Ahren 2014 (NCT00838903)

#### Kryteria włączenia

- Występowanie T2DM;
- Niedostateczna kontrola glikemii pomimo stosowania MET (≥1500 mg lub max. tolerowanej dawki) przez ≥3 mies. przed skriningiem;
- HbA<sub>1c</sub>: 7%-10%;
- BMI 20-45 kg/m<sup>2</sup>;
- Klirens kreatyniny 0,60 mL/min;
- Prawidłowe stężenie hormonu tarczycy i eutroeozy.

#### Kryteria wykluczenia

- Objawy choroby dróg żółciowych lub chorób trzustki;
- Klinicznie istotne choroby układu krążenia lub naczyń mózgowych;
- Wcześniejsze leczenie gastroparezą;
- Operacja w obrębie układu pokarmowego;
- Występowanie w historii choroby nowotworów lub raka rdzeniastego tarczycy oraz zespołu gruczolakowatości wśród rodziny;
- Ciśnienie skurczowe >160 mmHg oraz rozkurczowe >100 mmHg;
- lipaza powyżej górnej granicy normy (GGN), hemoglobinopatia, która mogłaby wpłynąć na poziom HbA<sub>1c</sub> oraz aminotransferaza alaninowa lub asparaginianowa >2,5 razy przekraczająca górną granicę normy.



- hhh

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	PL+MET (PL+1OAD)	SITA+MET (SITA+1OAD)
Liczebność	101	302
Płeć męska, n (%)	50 (49,5)	139 (46,0)
Wiek, średnia w latach (SD)	56,1 (10,0)	54,3 (9,8)
Rasa/grupa etniczna, n (%)	Afroamerykańska/Afrykańska	23 (22,8)
	Biała/Kaukaska/Rdzeni europejscy	64 (63,4)
	Azjatycka	5 (5,0)
	Hiszpańska/Latynosi	32 (31,7)
Waga, średnia w kg (SD)	91,6 (19,3)	90,3 (19,1)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	32,8 (5,4)	32,5 (5,4)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,2 (0,9)	8,1 (0,8)
FPG, średnia w mmol/L (SD)	9,0 (2,3)	9,2 (2,6)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	6,7 (6,6)	5,8 (4,8)

Charakterystyka interwencji		
	PL +MET w stabilnej dawce sprzed badania	SITA w dawce 100 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce sprzed badania
Dawkowanie	Po 4 tyg. zwiększania dawki leku, pacjenci spełniający kryteria, w tym dotyczące progu FPG i HbA <sub>1c</sub> mogli otrzymywać terapię ratunkową, gdy FPG ≥280 mg/dL (2-4 tyg.), ≥250 mg/dL (4-12 tyg.) oraz HbA <sub>1c</sub> ≥8,5% i ≤0,5% redukcji od wartości początkowej do 12 tyg. i do 24 tyg.; ≥8,5% od 24 tyg. do 104 tyg.	
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	
Okres leczenia	104 tyg.	
Okres obserwacji	116 tyg. [okres run-in: 4 tyg.; okres leczenia: 104 tyg.; follow-up: 8 tyg.]	

Tabela 48. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Hermansen 2007)

Badanie		Hermansen 2007
Charakterystyka badania		
Ocena w skali Jadad	4	
Liczba ośrodków	Międzynarodowe	
Metodyka Typ badania	Międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie przeprowadzone w schemacie grup równoległych, składające się z pojedynczej ślepej próby ( <i>single-blind</i> ), a następnie podwójnie	

zaślepionej próby z użyciem placebo, podtyp II A		
<b>Randomizacja</b>	Randomizacja z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej w stosunku 1:1 do grup: SITA (+glimepiryd/glimepiryd+MET) vs PL (+glimepiryd/glimepiryd+MET).	
<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>	
<b>Hipoteza badawcza</b>	Niezdefiniowana	
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<p>Skuteczność: I-rzędowe: średnia zmiana początkowego stężenia HbA<sub>1c</sub> w 24 tyg. leczenia. II-rzędowe: zmiana wyjściowych wartości dla FPG, procentowej zmiany poziomu lipidów w osoczu (całkowity cholesterol, LDL-C, trójglicerydy, HDL-C oraz nie HDL-C) w 24 tyg.; HOMA-β, stosunek proinsulina/insulina, HOMA-IR oraz ilościowy wskaźnik kontroli czułości insuliny (QUICKI); ocena zmiany wartości wyjściowych HbA<sub>1c</sub> względem podgrup płci, rasy, wieku, BMI, HOMA-β, HOMA-IR, wcześniejszego stosowania OAD, rozkładu HbA<sub>1c</sub>, czasu trwania T2DM oraz zespołu metabolicznego.</p> <p>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, wyniki badań laboratoryjnych, pomiaru czynności życiowych oraz badań fizykalnych i EKG.</p>	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 21,7% vs 17,9% (SITA+Glimepiryd vs PL+Glimepiryd); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 17,4% (SIT+ Glimepiryd)	
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Merck &amp; Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, USA</i>	
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Hermansen 2007</i>	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie T2DM;</li> <li>• Wiek ≥ 18 i ≤ 75 lat;</li> <li>• Pacjenci przyjmujący glimepiryd w monoterapii lub kombinacji z metforminą, inny OAD w monoterapii lub w podwójnej lub potrójnej kombinacji;</li> <li>• Pacjenci, którzy nie przyjmowali żadnych leków z grupy OAD przez ponad 8 tygodni.</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 1;</li> <li>• Terapia insuliną na 8 tyg. przed skriningiem;</li> <li>• Otrzymywanie terapii ratunkowej przez ostatnie 4 tygodnie i utrzymujący się poziom FPG &gt; 200 mg/dl;</li> <li>• Zaburzenia funkcji nerek (klirens kreatyniny &lt;45 ml/min lub &lt;60 ml/min w osób przyjmujących metforminę);</li> <li>• Występowanie w historii nadciśnienia;</li> <li>• Nietolerancja glimepirydu, SU, metforminy lub pioglitazonu.</li> </ul>		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	SITA+Glimepiryd (SITA+1OAD)	PL+Glimepiryd (PL+1OAD)
Liczebność	106	106
Płeć męska, n (%)	56 (52,8)	58 (54,7)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Wiek, średnia w latach (SD)	54,4 (10,3)	55,2 (10,2)	
Rasa, n (%)	Kaukaska	61 (57,5)	59 (55,7)
	Czarna	7 (6,6)	3 (2,8)
	Hiszpańska	26 (24,5)	25 (23,6)
	Azjatycka	6 (5,7)	12 (11,3)
	Inna	6 (5,7)	7 (6,6)
Waga, średnia w kg (SD)	85,8 (22,5)	85,1 (22,6)	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	31,0 (6,7)	30,7 (6,4)	
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,42 (0,79)	8,43 (0,80)	
Rozkład HbA <sub>1c</sub> , n (%)	<8%	36 (34,0)	34 (32,1)
	≥8% i <9%	44 (41,5)	45 (42,5)
	≥9%	26 (24,5)	27 (25,5)
FPG, średnia w mg/dl (SD)	182,6 (33,1)	184,9 (42,3)	
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	7,2 (5,0)	8,0 (6,5)	

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	SITA w dawce 100 mg raz dziennie +Glimepiryd w stabilnej dawce (≥4 mg/dzień do max. dawki 8 mg/dzień) Pacjenci mogli otrzymywać terapię ratunkową (pioglitazon 30 mg/dzień) jeżeli FPG wynosiło >270 mg/dl w okresie od 1 dnia do 6 tyg., >240 mg/dl w okresie od 6 do 12 tyg., > mg/dl w okresie od 12 do 24 tyg.	PL +Glimepiryd w stabilnej dawce (≥4 mg/dzień do max. dawki 8 mg/dzień) Pacjenci mogli otrzymywać terapię ratunkową (pioglitazon 30 mg/dzień) jeżeli FPG wynosiło >270 mg/dl w okresie od 1 dnia do 6 tyg., >240 mg/dl w okresie od 6 do 12 tyg., > mg/dl w okresie od 12 do 24 tyg.
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
Okres leczenia	24 tyg.	
Okres obserwacji	26 tyg. [okres run-in: 2 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]	

Tabela 49. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Lavalle-González 2013)

Badanie		Lavalle-González 2013
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	4	
Liczba ośrodków	169 ośrodków w 22 krajach	
Metodyka	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie z kontrolowanym placebo i aktywną kontrolą składające się z 4 faz, podtyp II A	
Typ badania	Badanie składało się z 2-tygodniowej pojedynczej ślepej próby ( <i>single-blind</i> ) z użyciem placebo, 26-tygodniowej fazy placebo i aktywnej	

	kontroli z podwójnie ślepą próbą (okres I) oraz 26-tyg. aktywnej kontroli, podwójnie zaślepionej (okres II) i 4-tyg. okresu obserwacji [nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy]
<b>Randomizacja</b>	Randomizacja blokowa z wykorzystaniem komputerowego schematu, w stosunku 2:2:2:1 do grup: Kanagliflozyna 300 mg vs Kanagliflozyna 100 mg vs SITA vs PL (faza I) oraz Kanagliflozyna 300 mg+MET vs Kanagliflozyna 100 mg +MET vs SITA+MET vs PL/SITA +MET (faza II). Randomizacja ze stratyfikacją pod względem stosowanie metforminy w monoterapii lub w połączeniu z SU w okresie skriningu.
<b>Zaślepienie</b>	Faza I: <i>single-blind</i> , faza II: <i>double-blind</i>
<b>Hipoteza badawcza</b>	Niezdefiniowana względem SITA+1OAD vs PL+1OAD I-rzędowa hipoteza: <i>superiority</i> dla skuteczności Kanagliflozyny 300 mg vs PL (po 26 ty.); II-rzędowa hipoteza: <i>superiority</i> dla skuteczności Kanagliflozyny 100 mg vs PL (po 26 tyg.) oraz <i>non-inferiority</i> dla skuteczności Kanagliflozyny 300 mg (lub obu dawek) vs SITA 100 mg (po 52 tyg.)
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowej do 26 tyg. leczenia. II-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowej do 52 tyg. leczenia, odsetek pacjentów uzyskujących HbA <sub>1c</sub> <7,0% (53 mmol/mol), zmiany dla FPG i poziomu glukozy w osoczu 2h po posiłku (2-h PPG), ciśnienia skurczowego BP, procentowej zmiany masy ciała, oraz trójglicerydów i cholesterolu HDL po 26 tyg. leczenia oraz zmiany po 52 tyg. leczenia dla FPG, BP, masy ciała, trójglicerydów oraz HDL. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, wyniki badań laboratoryjnych, pomiaru czynności życiowych oraz badań fizykalnych, samokontroli glikemii (SMBG) i EKG.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana, zastosowano mITT
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 9,8% vs 8,9% (PL/SITA+MET vs SITA+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 6,7% vs 32,1% (SIT+MET vs PL+MET)
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Janssen Research &amp; Development, LLC</i>
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Lavalle-González 2013 (NCT01106677)</i>

#### Kryteria włączenia

- Występowanie T2DM;
- Stabilna terapia metforminą  $\geq 2000$  mg/dzień (lub  $\geq 1500$  mg/dzień gdy brak tolerancji wyższych dawek) przez okres  $\geq 8$  tygodni;
- HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,0\%$  (53 mmol/mol) i  $\leq 10,5\%$  (91 mmol/mol);
- FPG <270 mg/dl (15 mmol/L) w okresie skriningu oraz pomiar z glukometru  $\geq 6,1$  mmol/l lub <15 mmol/l w 1 dniu badania;
- Wiek  $\geq 18$  i  $\leq 80$  lat.

#### Kryteria wykluczenia

- FPG lub SMBG  $\geq 15,0$  mmol/l podczas wstępnej fazy;
- Występowanie w historii cukrzycy typu 1, chorób układu krążenia w okresie 3 mies. przed skriningiem lub niekontrolowane nadciśnienie;
- Pacjenci otrzymujący PPAR-γ, insulinę, inhibitory SGLT2 lub inne leki z grupy OAD (oprócz metforminy w

monoterapii lub w kombinacji z SU) na 12 tyg. przed skринingiem;

- eGFR <55 ml min<sup>-1</sup> (1,73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> (lub <60 ml min<sup>-1</sup> [1,73 m<sup>2</sup>]<sup>-1</sup>);
- Poziom kreatyniny ≥124 umol/l (mężczyźni) lub ≥115 umol/l (kobiety).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	PL+MET (PL+10AD)	SITA+MET (SITA+10AD)
Liczebność	183	366
Płeć męska, n (%)	94 (51,4)	172 (47,0)
Wiek, średnia w latach (SD)	55,3 (9,8)	55,5 (9,6)
Rasa, n (%)	Biała	129 (70,5)
	Czarna/Pochodzenia Afrykańskiego	3 (1,6)
	Azjatycka	30 (16,4)
	Inna*	21 (11,5)
Waga, średnia w kg (SD)	86,6 (22,4)	87,7 (21,6)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	31,1 (6,1)	32,0 (6,1)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,0 (0,9)	7,9 (0,9)
FPG, średnia w mmol/L (SD)	9,1 (2,1)	9,4 (2,3)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	6,8 (5,3)	6,8 (5,2)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	PL: PL raz dziennie przez pierwsze 26 tyg. (faza I), a następnie przejście z PL do otrzymywania SITA w dawce 100 mg raz dziennie (faza II) +MET w stabilnej dawce, zgodnej z protokołem badania Podczas fazy II badania pacjenci mogli otrzymywać terapię ratunkową (glimepiryd) jeżeli FPG wynosiło >15,0 mmol/l w okresie od 1 dnia do 6 tyg., >13,3 mmol/l w okresie od 6 do 12 tyg., >11,1 mmol/l w okresie od 12 do 26 tyg. oraz HbA <sub>1c</sub> >8,0% (64 mmol/mol) po 26 tygodniu.	SITA w dawce 100 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce, zgodnej z protokołem badania Podczas fazy II badania pacjenci mogli otrzymywać terapię ratunkową (glimepiryd) jeżeli FPG wynosiło >15,0 mmol/l w okresie od 1 dnia do 6 tyg., >13,3 mmol/l w okresie od 6 do 12 tyg., >11,1 mmol/l w okresie od 12 do 26 tyg. oraz HbA <sub>1c</sub> >8,0% (64 mmol/mol) po 26 tygodniu.
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	
Okres leczenia	52 tyg. (26 tyg. faza I + 26 tyg. faza II). Przedmiotem niniejszej analizy jest faza I.	
Okres obserwacji	58 tyg. [okres run-in: 2 tyg.; okres leczenia: 52 tyg.; follow-up: 4 tyg.]	

\*Zawierająca Indian, rdzennych mieszkańców Alaski, rdzennych Hawajczyków lub innych mieszkańców Wysp Pacyfiku

Tabela 50. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Nauck 2007)

Badanie	Nauck 2007
---------	------------

Charakterystyka badania		
Ocena w skali Jadad	4	
Liczba ośrodków	Międzynarodowe	
Metodyka	Typ badania	Wielonarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ), badanie, z aktywną kontrolą i przeprowadzone w schemacie grup równoległych
	Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup: SITA+MET vs Glipizyd+MET
	Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: zmiana wartości wyjściowych dla HbA <sub>1c</sub> , FPG, insuliny, proinsuliny, profilu lipidowego, HOMA-β, HOMA-IR, ilościowy wskaźnik kontroli czułości insuliny (QUICKI). Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, masa ciała, wyniki badań laboratoryjnych, EKG, badań fizycznych, ocena czynności życiowych.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności; zachowana w ocenie bezpieczeństwa	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 34,3% vs 29,5% (SITA+MET vs Glipizyd+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 8,4% vs 11,6% (SITA+MET vs Glipizyd+MET)	
Źródła finansowania	<i>Merck Sharp &amp; Dohme Corp.</i>	
Publikacje do badania	<i>Nauck 2007 (NCT00094770); Seck 2010</i>	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie T2DM;</li> <li>• Wiek 18-78 lat;</li> <li>• Pacjenci, którzy nie przyjmują obecnie terapii OAD lub którzy przyjmują OAD w monoterapii lub przyjmują netforminę w skojarzeniu z innymi OAD;</li> <li>• Terapia metforminą (≥1500 mg/dzień);</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> ≥6,5% i ≤10%;</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 1;</li> <li>• Terapia insuliną w ciągu ostatnich 8 tygodni przed skринingiem;</li> <li>• Stosowanie innych form leczenia hiperglikemii;</li> <li>• Zaburzenia funkcjonowania nerek w wyniku stosowania metforminy lub FPG &gt;15 mmol/l przed lub tuż po włączeniu do badania.</li> </ul>		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	SITA+MET (SITA+1OAD)	Glipizyd+MET (2OAD)
Liczebność	588	584



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

<b>Płeć męska, n (%)</b>	336 (57,1)	358 (61,3)	
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	56,8 (9,3)	56,6 (9,8)	
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Kaukaska</b>	432 (73,5)	434 (74,3)
	<b>Czarna</b>	41 (7,0)	35 (6,0)
	<b>Hiszpańska</b>	43 (7,3)	46 (7,9)
	<b>Azjatycka</b>	50 (8,5)	49 (8,4)
	<b>Inna</b>	22 (3,7)	20 (3,4)
<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	89,5 (17,4)	89,7 (17,5)	
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	31,2 (5,0)	31,3 (5,2)	
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	7,7 (0,9)	7,6 (0,9)	
<b>Rozkład HbA<sub>1c</sub>, n (%)</b>	<8%	375 (64,0)	381 (65,5)
	≥8% do <9%	151 (25,8)	141 (24,2)
	≥9%	60 (10,2)	60 (10,3)
<b>FPG, średnia w mmol/L (SD)</b>	9,2 (2,3)	9,1 (2,3)	
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	6,5 (6,1)	6,2 (5,4)	

#### Charakterystyka interwencji

<b>Dawkowanie</b>	SITA w dawce 100 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg)	Glipizyd w dawce 5 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg) Dawka glipizydu była miareczkowana zgodnie z protokołem badania, do maksymalnej dawki 20 mg/dzień (4 tabletki dziennie). W pierwszych 18 tyg. leczenia dawka była zwiększana, jeżeli poziom glukozy przed posiłkiem >6,1 mmol/l (110 mg/dl).
	Przymywanie leków obniżających poziom lipidów, przeciwnadciśnieniowych, na tarczycę, hormonalnej terapii zastępczej oraz środków antykoncepcyjnych było dozwolone w stabilnych dawkach.	

<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
<b>Okres leczenia</b>	104 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	108 tyg. [skrining: 2 tyg.; okres leczenia: 104 tyg.]	

Tabela 51. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Raz 2008)

<b>Badanie</b>	<b>Raz 2008</b>
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	4
<b>Liczba ośrodków</b>	Międzynarodowe

<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie przeprowadzone w schemacie grup równoległych, podtyp II A	
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja z wykorzystaniem komputerowego schematu, w stosunku 1:1 do grup: SITA +MET vs PL +MET	
	<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>	
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowej do 18 tygodnia leczenia. II-rzędowe: zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi dla FPG i poziomu glukozy w osoczu 2h po posiłku (2-h PPG) po 18 tyg. leczenia; zmiany stężenia HbA <sub>1c</sub> po 30 tyg. leczenia; poziom insuliny we krwi na czczo i po posiłku, C-peptydu, proinsuliny, stosunku proinsuliny do insuliny po 18 tyg. leczenia, całkowita AUC dla glukozy, insuliny, C-peptydu oraz stosunku insulina/glukoza; HOMA-β, HOMA-IR, ilościowy wskaźnik kontroli czułości insuliny (QUICKI); liczba pacjentów wymagających terapii ratunkowej oraz czas jego wystąpienia, odsetek pacjentów, którzy 151sięgnęli cel terapeutyczny HbA <sub>1c</sub> <7,0%. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, wyniki badań laboratoryjnych, badań fizykalnych i czynności życiowych.		
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.		
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności; zachowana w ocenie bezpieczeństwa		
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 17,7% vs 14,9% (SIT+MET vs PL+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 11,8% vs 14,3% (SIT+MET vs PL+MET)		
<b>Źródła finansowania</b>	Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, USA		
<b>Publikacje do badania</b>	Raz 2008		
<b>Kryteria włączenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie T2DM;</li> <li>• Monoterapia metforminą lub innym OAD w monoterapii lub w kombinacji;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>: 8,0-11,0%;</li> <li>• Wiek 18-78 lat.</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia insuliną w ciągu ostatnich 8 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>• Pacjenci otrzymujący PPAR-γ (pioglitazon lub rosiglitazon) lub mimetyki inkretynowe w ciągu ostatnich 12 tyg.;</li> <li>• Cukrzyca typu 1;</li> <li>• BMI &lt;20 lub &gt;43 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• FPG &lt;7,2 mmol/l lub &gt;15,6 mmol/l;</li> <li>• Ciąża lub laktacja.</li> </ul>			
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>			
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>SITA+MET (SITA+1OAD)</b>	<b>PL+MET (PL+1OAD)</b>	
<b>Liczebność</b>	96	94	
<b>Płeć męska, n (%)</b>	53 (51%)*	45 (41,5)*	

<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	53,6 (9,5)	56,1 (9,5)	
<b>Rasa/grupa etniczna, n (%)</b>	<b>Biała</b>	40 (42)	44 (47)
	<b>Hiszpańska</b>	31 (32)	24 (25)
	<b>Czarna</b>	3 (3)	1 (1)
	<b>Wielorasowa</b>	21 (22)	23 (25)
	<b>Inna</b>	1 (1)	2 (2)
<b>Waga, średnia w kg (SD)</b>	81,5 (16,8)	81,2 (19,4)	
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	30,1 (4,4)**	34,4 (5,3)	
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	9,3 (0,9)	9,1 (0,8)	
<b>Rozkład HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	<9%	35 (36)	45 (48)
	≥9% i <10%	41 (43)	36 (38)
	≥10%	20 (21)	13 (14)
<b>FPG, średnia w mmol/L (SD)</b>	11,2 (2,6)	11,0 (2,4)	
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	8,4 (6,5)	7,3 (5,3)	
<b>Wcześniejsze formy terapii OAD, n (%)</b>	<b>MET monoterapia</b>	54 (56,3)	45 (47,9)
	<b>Inna monoterapia</b>	4 (4,2)	2 (2,1)
	<b>Kombinacja terapii</b>	39 (40,6)	47 (50,0)
	<b>Brak</b>	0 (0)	0 (0)

<b>Charakterystyka interwencji</b>		
<b>Dawkowanie</b>	SITA w dawce 100 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce ≥1500 mg/dzień Pacjenci mogli otrzymywać stabilne dawki leków obniżających stężenie lipidów, leków przeciwnadciśnieniowych, leków hormonalnych na tarczycę i hormonalnych środków antykoncepcyjnych.	PL +MET w stabilnej dawce ≥1500 mg/dzień Pacjenci mogli otrzymywać stabilne dawki leków obniżających stężenie lipidów, leków przeciwnadciśnieniowych, leków hormonalnych na tarczycę i hormonalnych środków antykoncepcyjnych.
<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
<b>Okres leczenia</b>	30 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	38 tyg. [okres run-in: 6 tyg. (stabilna dawka MET) oraz 2 tyg. (single-blind PL)]; okres leczenia: 30 tyg.]	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Obliczono dla N=95 (z powodu braku wartości dla wzrostu)

**Tabela 52. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (T-EMERGE [Bergenstal 2012])**

<b>Badanie</b>	<b>T-EMERGE (Bergenstal 2012)</b>
----------------	-----------------------------------

Charakterystyka badania	
Ocena w skali Jadad	5
Liczba ośrodków	149 ośrodków w 23 krajach
Metodyka	<b>Typ badania</b> Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ), podwójnie maskowane ( <i>double-dummy</i> ) badanie, <i>podtyp II A</i>
	<b>Randomizacja</b> Randomizacja w stosunku 2:2:2:1 do grup: taspoglutyd 10 mg +PL-SITA vs Taspoglutyd 20 mg + PL-SITA vs SITA + PL-taspoglutyd vs PL-SITA +PL-taspoglutyd (wszystkie grupy otrzymywały metforminę w stałej dawce). Przeprowadzono randomizację za pomocą scentralizowanego systemu telefonicznego ( <i>lub web-based system</i> ) ze stratyfikacją względem wyjściowego poziomu HbA <sub>1c</sub> (<8,0% lub ≥8,0%)
	<b>Zaślepienie</b> Jest, badanie typu <i>double-blind</i> , podwójnie maskowane ( <i>double-dummy</i> )
	<b>Hipoteza badawcza</b> Niezdefiniowana
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana absolutna wartości początkowej po 24 tyg. dla stężenia HbA <sub>1c</sub> . II-rzędowe: zmiany wartości HbA <sub>1c</sub> , odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% i ≤7%, stężenie glukozy w osoczu na czczo i masa ciała po 24 i 52 tyg. leczenia, zmiany w funkcjonowaniu komórek beta (proinsulina na czczo, insulina na czczo, stosunek proinsulina/insuliny, ocena HOMA-β), zmiany w profilu lipidowym oraz ciśnienia krwi po 52 tyg. leczenia. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, wyniki badań laboratoryjnych, EKG, badań fizycznych, ocena czynności życiowych oraz powstawanie przeciwciał taspoglutylu i konieczność zastosowania terapii ratunkowej.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności [W badaniu <i>T-EMERGE (Bergenstal 2012)</i> nie przedstawiono informacji na temat zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniach leczenia]
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 6,5% vs 10,7% (SITA+MET vs PL+MET)
Źródła finansowania	<i>Hoffmann-La Roche</i>
Publikacje do badania	<i>Bergenstal 2012 (NCT00754988)</i>
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie T2DM;</li> <li>• Wiek 18-75 lat;</li> <li>• Terapia metforminą (≥1500 mg/dzień) przez okres co najmniej 12 tygodni przed skринingiem;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% i ≤10%;</li> <li>• BMI ≥25 (&gt;23 dla azjatów) do ≤45 kg/m<sup>2</sup> (stabilna masa ciała ±5% przez co najmniej 12 tygodni.</li> </ul>	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 1 lub ostre powikłania metaboliczne cukrzycy (nefropatia, neuropatia i retinopatia)</li> <li>• Choroby układu pokarmowego oraz układu krążenia;</li> <li>• Zawał serca, operacja pomostowania tętnic wieńcowych, kardiomiopatia po przeszczepie lub udar mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> </ul>	

- Zapalenie trzustki;
- Przyjmowanie innych środków przeciwcukrzycowych oraz leków obniżających masę ciała w ciągu ostatnich 12 tygodni (insulinę przez 1 tydzień w ciągu ostatnich 6 mies., lub innych GLP-1 oraz leków analogowych w każdym momencie).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	SITA+MET (SITA+1OAD)	PL+MET (PL+1OAD)
Liczebność	177	90
Płeć męska, n (%)	105 (59)	47 (52)
Wiek, średnia w latach (SD)	55,5 (9,9)	56,1 (10,1)
Rasa, n (%)	Biała	135 (76)
	Azjatycka	19 (11)
	Czarna	10 (6)
	Inna	13 (7)
Grupa etniczna, n (%)	Nie Hiszpanie	148 (84)
	Hiszpanie	29 (16)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	92,5 (19,7)	91,1 (19,0)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	32,4 (5,0)	32,5 (5,5)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	7,94 (0,85)	8,03 (0,83)
Rozkład HbA <sub>1c</sub> , n (%)	<8%	100 (56)
	≥8%	77 (44)
FPG, średnia w mmol/L (SD)	9,40 (2,50)	9,66 (2,60)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	6,0 (5,0)	5,5 (3,9)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	SITA w dawce 100 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg)	PL +MET w stabilnej dawce sprzed badania (≥1500 mg)
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
Okres leczenia	156 tyg. Przedmiotem niniejszej analizy jest faza A (24 tygodni leczenia, podczas której jednym z analizowanych ramion jest grupa pacjentów otrzymujących placebo [PL+1OAD])	
Okres obserwacji	162 tyg. [skrining: 4 tyg.; okres leczenia: 156 tyg. w tym: 24 tyg. (Faza A), 28 tyg. (Faza B), 104 tyg. ( <i>long-term extension</i> ); okres follow-up: 2 tyg.]	

Badania dla porównania: WILD+1OAD vs PL+OAD, WILD+1OAD vs 2OAD, WILD+1OAD vs NPH+1OAD

Tabela 53. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Bolli 2009)

Badanie	Bolli 2009
Charakterystyka badania	

<b>Ocena w skali Jadad</b>	3
<b>Liczba ośrodków</b>	118 ośrodków w tym w: Niemczech, UK, USA, Hiszpanii, we Włoszech, Szwajcarii, Austrii, Południowej Afryce i Australii
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>
	<b>Randomizacja</b>
	<b>Zaślepienie</b>
	<b>Hipoteza badawcza</b>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana od wartości wyjściowej poziomu HbA <sub>1c</sub> ; II-rzędowe: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej FPG, poziomu lipidów na czczo oraz masy ciała. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii; zdarzenia niepożądane.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie skuteczności, niezachowana w ocenie bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Po 24 tygodniach: ogółem: 19,2% vs 13,2% (WILD+MET vs Pioglitazone+MET); Po 24 tygodniach: z powodu zdarzeń niepożądanych: 2,7% vs 3,2% (WILD+MET vs Pioglitazone+MET)
<b>Źródła finansowania</b>	Novartis Pharmaceuticals
<b>Publikacje do badania</b>	Bolli 2008; Bolli 2009 (NCT 00237237)

#### Kryteria włączenia

- Występowanie T2DM;
- Wiek 18-77 lat;
- Mężczyźni i kobiety (niepłodne lub w okresie rozrodczym, ale przyjmujące odpowiednie środki antykoncepcyjne);
- Terapia stabilną dawką metforminy  $\geq 1500$  mg/dzień;
- HbA<sub>1c</sub> 7,5 –11,0%;
- BMI: 25-45 kg/m<sup>2</sup>;
- FPG <15 mmol/l.

#### Kryteria wykluczenia

- Cukrzycy typu 1 lub inne wtórne postaci;
- Występowanie istotnych powikłań cukrzycowych;
- Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- Zastoinowa niewydolność serca oraz choroby wątroby;
- Nieprawidłowości laboratoryjne: ALT lub AST >2,5 krotności górnej granicy normy (GGN), bilirubina >1,3 razy większa niż GGN, kreatynina  $\geq 132$   $\mu\text{mol/l}$  dla mężczyzn i  $\geq 125$   $\mu\text{mol/l}$  dla kobiet, klinicznie istotne nieprawidłowości poziomu TSH lub wzrostu poziomu TG >7,9 mmol/l.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów



Cecha populacji/parametr	WILD+MET (WILD+1OAD)	Pioglitazon+MET (2OAD)
Liczebność	295	281
Wiek, średnia w latach (SD)	56,3 (9,3)	57,0 (9,7)
Płeć męska, n (%)	182 (61,7)	180 (64,1)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	32,2 (5,6)	32,1 (5,1)
BMI, n (%)	≥30	176 (59,7)
	≥35	82 (27,8)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,4 (1,0)	8,4 (0,9)
Pacjenci z HbA <sub>1c</sub> , n (%)	>8	171 (58,0)
	>9	73 (24,7)
FPG, średnia w mmol/l (SD)	10,9 (2,6)	11,0 (2,7)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach (SD)	6,4 (4,9)	6,4 (5,2)
Czas trwania leczenia metforminą, średnia w miesiącach (SD)	42,4 (41,4)	44,3 (44,7)
Dawka całkowita metforminy, średnia w mg/dzień (SD)	2032 (454)	2008 (450)
Rasa, n (%)	Kaukaska	243 (82,4)
	Hiszpańska lub latynoska	25 (8,5)
	Azjatycka (nie Indianie)	12 (4,1)
	Czarna	9 (3,0)
	Inne	6 (2,0)
Dawkowanie	WILD w dawce 50 mg dwa razy dziennie +MET w dawce sprzed badania MET w stabilnej dawce ≥1500 mg/dzień (N=295)	Pioglitazon w dawce 30 mg raz dziennie +MET w dawce sprzed badania MET w stabilnej dawce ≥1500 mg/dzień (N=281)
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletek	Doustnie w formie tabletek
Okres leczenia	52 tyg.	
Okres obserwacji	56 tyg. [skrining: 4 tyg.; okres leczenia: pierwszy etap 24 tyg., drugi etap 28 tyg.]	

Tabela 54. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Bosi 2007)

Badanie	Bosi 2007
---------	-----------

Charakterystyka badania		
Ocena w skali Jadad	3	
Liczba ośrodków	109 ośrodków w USA, Francji, Szwecji oraz we Włoszech	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ), przeprowadzone w schemacie grup równoległych, <i>podtyp II A</i>
	Randomizacja	Pacjenci zostali zrandomizowani do trzech grup terapeutycznych (WILD+MET 50 mg vs WILD+MET 100 mg vs PL+MET)
	Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i>
	Hipoteza badawcza	Niezdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> ; II-rzędowe: zmiana FPG, stężenia lipidów w osoczu, masy ciała. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii łagodnej i ciężkiej; zdarzenia niepożądane.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 15,1% vs 16,5% (WILD+MET 100 mg vs PL+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 3,8% vs <2,2% (WILD+MET 100 mg vs PL+MET)	
Źródła finansowania	Novartis Pharmaceuticals	
Publikacje do badania	Bosi 2007, CT00099892	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie T2DM;</li> <li>• Monoterapia metforminą w ciągu ostatnich 3 mies. Oraz przyjmowanie stabilnej dawki metforminy (≥1500 mg/dzień) minimum 4 tyg. przed pierwszą wizytą;</li> <li>• Wiek: 18-78 lat;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>: 7,5-11%;</li> <li>• BMI 22-45 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• FPG &lt;15 mmol/l;</li> <li>• Mężczyźni i kobiety (niepłodne lub w wieku rozrodczym, przyjmujące odpowiednie środki antykoncepcyjne).</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 1 lub inne wtórne postaci;</li> <li>• Występowanie poważnych powikłań cukrzycowych w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• Zastoinowa niewydolność serca wymagająca farmakologicznego leczenia, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub wieńcowo-aortalno ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• Choroby wątroby (np. maskorść i przewlekłe zapalenie wątroby);</li> <li>• Choroby nerek lub dysfunkcje nerek sugerujące podwyższony poziom kreatyniny ≥132 μmol/l dla mężczyzn i ≥123 μmol/l dla kobiet.</li> </ul>		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	WILD+MET (WILD+10AD)	PL+MET (PL+10AD)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

<b>Liczebność</b>	143	130	
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	53,9 (9,5)	54,5 (10,3)	
<b>Płeć męska, n (%)</b>	88 (61,5)	69 (53,1)	
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	32,9 (5,0)	33,2 (6,1)	
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	8,4 (1,0)	8,3(0,9)	
<b>FPG, średnia w mmol/l (SD)</b>	9,9 (2,6)	10,1 (2,4)	
<b>Rasa/grupa etniczna, n (%)</b>	<b>Kaukaska</b>	106 (74,1)	95 (73,1)
	<b>Hiszpanie lub Latynosi</b>	19 (13,3)	24 (18,5)
	<b>Czarni</b>	13 (9,1)	9 (6,9)
	<b>Inni</b>	5 (3,5)	2 (1,5)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach (SD)</b>	5,8 (4,7)	6,2 (5,3)	
<b>Czas trwania leczenia metforminą, średnia w miesiącach (SD)</b>	17,9 (23,0)	15,9 (16,7)	
<b>Dawka metforminy, średnia w mg/dzień (SD)</b>	2099 (328)	2102 (320)	

<b>Dawkowanie</b>	WILD w dawce 100 mg (podzielone na równe dawki) + MET w dawce sprzed badania (≥1500 mg/dzień) (N=143)	PL + MET w dawce sprzed badania (≥1500 mg/dzień) (N=130)
<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
<b>Okres leczenia</b>	24 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	28tyg. [skrining: 4 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]	

Tabela 55. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Derosa 2012b)

Badanie		Derosa 2012b
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5	
<b>Liczba ośrodków</b>	4 ośrodki we Włoszech	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie, <i>podtyp II A</i>
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja za pomocą kopert zawierających kody randomizacji przygotowane przez statystyka. Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup terapeutycznych: PL+MET vs WILD+MET
	<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> . Przedstawiono szczegółowy opis zaślepienia
	<b>Hipoteza badawcza</b>	Niezdefiniowana

<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: zmiana masy ciała (BMI), zmiana stężenia HbA1c, glukozy w osoczu na czczo (FPG), poposiłkowej glukozy w osoczu (PPG), insuliny w osoczu (FPI), proinsuliny na czczo w osoczu (FPPr), stosunek stężenia FPPr/FPI w osoczu na czczo, stężenie glukagonu, ocena modelu homeostazy (HOMA-IR, HOMA-β), stężenie C-peptydu, wisfatyny, waspiny, rezystyny, chemeriny, białka wiążącego retinol 4 (RBP-4) oraz omentin-1 i czynnika martwicy guza (TNF-α); Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności; zachowana w ocenie bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 7,2% vs 6% (PL+MET vs WILD+MET)
<b>Źródła finansowania</b>	Brak
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Derosa 2012</i> (2 publikacje), <i>Derosa 2013</i>

#### Kryteria włączenia

- Występowanie T2DM;
- Wiek: > 18 lat;
- Brak wcześniejszego leczenia (*drug naive*);
- Nieodpowiednia kontrola glikemii, wyrażona jako HbA1c > 63,9 mmol/mol < 96,7 mmol/mol;
- nadwaga (BMI ≥25 i <30 kg /m<sup>2</sup>).

#### Kryteria wykluczenia

- Kwasica ketonowa lub niestabilna, szybko postępująca retinopatia cukrzycowa;
- nefropatia, neuropatia lub zaburzenia czynności wątroby (zdefiniowane jako aminotransferazy w osoczu i/lub poziom gammaglutamylotransferazy wyższy niż górna granica normy dla danego wieku i płci);
- Zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wyższe niż górna granica normy dla wieku i płci);
- Ciężka niedokrwistość;
- Poważna choroba układu krążenia (CVD) lub naczyń mózgowych występująca w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania;
- Kobiety w ciąży lub w okresie karmienia piersią oraz w wieku rozrodczym i nie biorące odpowiednich środków antykoncepcyjnych.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	MET+PL (PL+10AD)	WILD + MET (WILD+10AD)
<b>Liczebność</b>	83	84
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	52,4 (7,1)	54,2 (8,3)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	43 (52)*	42 (50)*
<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	78,5 (6,4)	76,9 (5,8)
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	8,2 (0,7)	8,1 (0,6)
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	27,8 (1,4)	27,9 (1,5)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach (SD)</b>	6,3 (3,9)	6,1 (3,7)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

FPG, średnia w mg/dl (SD)	139 (14)	141 (15)
PPG, średnia w mg/dl (SD)	179 (23)	177 (20)
FPI, średnia w $\mu\text{U/ml}$ (SD)	17,3 (3,9)	17,9 (4,2)
FPPr, średnia w $\mu\text{U/ml}$ (SD)	36,2 (26,8)	38,4 (27,7)
FPPr/FPI ratio, średnia w $\mu\text{U/ml}$ (SD)	0,31 (1,19)	0,32 (1,25)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	PL + MET w dawce sprzed badania (2500±500 mg/dobę) (N=83)	WILD w dawce 50 mg dwa razy dziennie + MET w dawce sprzed badania (2500±500 mg/dobę) (N=84)
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
Okres leczenia	52 tyg.	
Okres obserwacji	ok. 84 tyg. [okres <i>run-in</i> : 32±8 tyg.; okres leczenia: 52 tyg.]	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 56. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Derosa 2014)

Badanie		Derosa 2014
Charakterystyka badania		
Ocena w skali Jadad	5	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe	
Metodyka	Typ badania	Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie, podtyp II A
	Randomizacja	Randomizacja za pomocą kopert zawierających kody randomizacji przygotowane przez statystyka. Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup terapeutycznych: Glimepiryd+ MET vs WILD+MET
	Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> . Przedstawiono szczegółowy opis zaślepienia
	Hipoteza badawcza	Niezdefiniowana
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: zmiana masy ciała (BMI), zmiana stężenia HbA1c, glukozy w osoczu na czczo (FPG), poposiłkowej glukozy w osoczu (PPG), insuliny w osoczu (FPI), proinsuliny na czczo w osoczu (FPPr), stosunek stężenia FPPr/FPI w osoczu na czczo, ocena modelu homeostazy (HOMA-IR), stężenie glukagonu, cholesterolu całkowitego (TC), LDL-C, HDL-C, poziomu trójglicerydów (Tg), białka wiążącego retinol 4 (RBP-4), rezystyny, wisfatyny i waspiny. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 13,5% vs 3,5% (Glimepiryd+MET vs WILD+MET)	

**Źródła finansowania** Brak

**Publikacje do badania** Derosa 2014

#### Kryteria włączenia

- Występowanie T2DM;
- Wiek:  $\geq 18$  lat;
- HbA<sub>1c</sub> 7% – 9% pomimo stosowania metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce.

#### Kryteria wykluczenia

- Kwasica ketonowa lub niestabilna, szybko postępująca retinopatia cukrzycowa;
- Nefropatia, neuropatia lub zaburzenia czynności wątroby (zdefiniowane jako aminotransferazy w osoczu i/lub poziom gammaglutamylotransferazy wyższy niż górna granica normy dla danego wieku i płci);
- Zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wyższe niż górna granica normy dla wieku i płci);
- Ciężka niedokrwistość;
- Przyjmowanie statyn oraz leków wpływających na profil lipidowy;
- Poważna choroba układu krążenia (CVD) lub naczyń mózgowych występująca w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania;
- Występowanie w historii chorób trzustki;
- Kobiety w ciąży lub w okresie karmienia piersią oraz w wieku rozrodczym i nie biorące odpowiednich środków antykoncepcyjnych.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Glimepiryd+MET (2OAD)	WILD+MET (WILD+1OAD)
Liczebność	81	86
Wiek, średnia w latach (SD)	57,2 (9,0)	59,8 (9,9)
Płeć męska, n (%)	40 (49,4)	42 (48,8)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	77,0 (6,3)	77,8 (6,9)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w miesiącach, (SD)	6,8 (3,6)	6,9 (4,7)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	7,7 (0,7)	7,9 (0,9)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	27,6 (1,3)	27,9 (1,6)
FPG, średnia w mg/dl (SD)	183 (16)	140 (18)
PPG, średnia w mg/dl (SD)	179 (21)	181 (24)
FPI, średnia w $\mu$ U/ml (SD)	18,5 (4,0)	19,1 (4,4)
FPPr, średnia w $\mu$ U/ml (SD)	5,57 (3,94)	5,87 (4,35)
FPPr/FPI ratio, średnia w $\mu$ U/ml (SD)	0,301 (1,23)	0,307 (1,33)
TC, średnia w mg/dl (SD)	191,3 (22,6)	193,9 (25,1)
LDL-C, średnia w mg/dl (SD)	121,2 (14,1)	123,7 (15,9)
HDL-C, średnia w mg/dl (SD)	41,2 (5,6)	43,4 (6,4)



Tg, średnia w mg/dl (SD)	144,7 (50,2)	135,8 (40,9)
<b>Charakterystyka interwencji</b>		
Dawkowanie	Glimepiryd w dawce 2mg trzy razy dziennie + MET w dawce sprzed badania (N=81)	WILD w dawce 50 mg dwa razy dziennie + MET w dawce sprzed badania (N=86)
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
Okres leczenia	24 tyg.	
Okres obserwacji	28 tyg. [okres <i>run-in</i> : 4 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]	

Tabela 57. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Ferrannini 2009)

Badanie	Ferrannini 2009	
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	4	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ), podtyp II A
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja w stosunku 1:1. Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup terapeutycznych: WILD+MET vs Glimepiryd+MET
	<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> . W analizowanym badaniu procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami etc.), badaczami ( <i>investigator</i> ) oraz analitykami zajmującymi się opracowywaniem danych#
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> względem wartości wyjściowej; II-rzędowe: docelowe poziomy HbA <sub>1c</sub> , FPG, zmiana masy ciała. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania	
Analiza ITT	Niezachowana <sup>^</sup>	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 16% vs 19,9% (WILD+MET vs Glimepiryd+MET) Zdarzenia niepożądane: 30,2% vs 39% (WILD+MET vs Glimepiryd+MET)	
Źródła finansowania	<i>Novartis Pharmaceuticals Corporation</i>	
Publikacje do badania, identyfikator badania	<i>Ferrannini 2009, Matthews 2010, Ahren 2010 (abstrakt), Ahren 2014 (abstrakt), NCT00106340</i> Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianych interwencji w badaniu <i>Ferrannini 2009</i> dotyczą 52-tygodni leczenia ( <i>interim analyses</i> ). Wyniki dla 104-tygodniowej terapii zostały zaczerpnięte z publikacji <i>Matthews 2010</i> stanowiącej final analyses do badania <i>Ferrannini 2009</i> .	

#### Kryteria włączenia

- Występowanie T2DM;
- Wiek: 18-73 lata;
- HbA<sub>1c</sub>: 6,5-8,5%;
- Przyjmowanie metforminy  $\geq 3$  msc oraz stabilnej dawki 1500 mg/dziennie przez minimum  $\geq 4$  tyg. przed 1 wizytą;
- BMI 22-45 kg/m<sup>2</sup>;
- Kobiety niepełne lub przyjmujące odpowiednie środki antykoncepcyjne.

#### Kryteria wykluczenia

- Kwasica ketonowa lub niestabilna, szybko postępująca retinopatia cukrzycowa;
- Nefropatia, neuropatia lub zaburzenia czynności wątroby (zdefiniowane jako aminotransferazy w osoczu i/lub poziom gammaglutamylotransferazy wyższy niż górna granica normy dla danego wieku i płci);
- Zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wyższe niż górna granica normy dla wieku i płci);
- Ciężka niedokrwistość;
- Przyjmowanie statyn oraz leków wpływających na profil lipidowy;
- Poważna choroba układu krążenia (CVD) lub naczyń mózgowych występująca w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania;
- Występowanie w historii chorób trzustki;
- Kobiety w ciąży lub w okresie karmienia piersią oraz w wieku rozrodczym i nie biorące odpowiednich środków antykoncepcyjnych.
- Cukrzyca typu 1 lub inne wtórne postaci cukrzycy;
- Występowanie ostrych powikłań cukrzycowych w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed 1 wizytą;
- Infekcje mogące wpływać na kontrolę glikemii w ciągu 4 tygodni przed 1 wizytą;
- Poważne zdarzenia secowe (wielokształtny częstoskurcz komorowy; przeskórna interwencja wieńcowa w ciągu ostatnich 3 msc występujące w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed badaniem);
- Zawał serca, pomostowanie tętnic wieńcowych, niestabilna dławica piersiowa lub udar mózgu w ostatnich 6 miesiącach;
- Zastoinowa niewydolność serca wymagająca farmakologicznego leczenia;
- Klinicznie istotne choroby wątroby lub nerek;
- Blok przedsionkowo-komorowy I lub II stopnia lub wydłużony odstęp QTc;
- Każdy z wyników laboratoryjnych w okresie przesiewowym: alaninowa lub asparaginianowa aminotransferaza  $>3$  razy przekraczająca górną granicę normy (GGN), bilirubina bezpośrednia  $>1,3$  razy przekraczająca GGN, stężenie kreatyniny w surowicy  $\geq 132$  mmol/l u mężczyzn lub  $\geq 123$  mmol/l u kobiet, istotny klinicznie poziom TSH poza normalnym zakresem lub stężenie trójglicerydów  $>7,9$  mmol/l.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	WILD+MET (WILD+1OAD)	Glimepiryd+MET (2OAD)
<b>Liczebność</b>	1396	1393
<b>Płeć męska, n (%)</b>	737 (52,8)	753 (54,1)
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	57,50 (9,06)	57,46 (9,28)
<b>Grupy wiekowe, n (%)</b>	<b>&lt;65 lat</b>	1045 (74,9)
	<b><math>\geq 65</math> lat</b>	351 (25,1)
		1032 (74,1)
		361 (25,9)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

	<b>Kaukaska</b>	1205 (86,3)	1187 (85,2)
	<b>Czarna</b>	18 (1,3)	19 (1,4)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Azjatycka</b>	44 (3,2)	44 (3,2)
	<b>Hiszpańska lub Latynoska</b>	124 (8,9)	129 (9,3)
	<b>Inna</b>	5 (0,4)	14 (1,0)
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>		31,80 (5,27)	31,69 (5,25)
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>		7,31 (0,64)	7,30 (0,65)
<b>FPG, średnia w mmol/l (SD)</b>		9,16 (2,29)	9,16 (2,23)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w miesiącach, (SD)</b>		5,71 (5,18)	5,75 (5,03)
<b>Czas stosowania metforminy w randomizacji, średnia w miesiącach, (SD)</b>		35,83 (34,66)	36,04 (35,35)
<b>Całkowita dzienna dawka metforminy w chwili randomizacji, średnia w mg (SD)</b>		1903,90 (413,47)	1892,64 (408,00)

<b>Charakterystyka interwencji</b>		
<b>Dawkowanie</b>	WILD w dawce 50 mg dwa razy dziennie + MET w dawce sprzed badania (N=1396)	Glimepiryd w początkowej dawce 2 mg raz dziennie (końcowa 6 mg/dzień) + MET w dawce sprzed badania (N=1393)
<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
<b>Okres leczenia</b>	52 tygodnie* ( <i>interim analysis</i> ) 104 tygodnie** ( <i>final analysis</i> )	
<b>Okres obserwacji</b>	<i>Interim analysis</i> : 56 tyg. [okres <i>skriningu</i> : 4 tyg.; okres leczenia: 52 tyg.] <i>Final analysis</i> : 108 tyg. [okres <i>skriningu</i> : 4 tyg.; okres leczenia: 104 tyg.]	

#Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials*

^Za wyjątkiem utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

Tabela 58. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (*Filozof 2010*)

<b>Badanie</b>		<b>Filozof 2010</b>
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5	
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie, <i>podtyp II A</i>
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja w stosunku 1:1.
	<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> . W publikacji <i>Filozof 2010</i> do ocenianego badania przedstawiono opis zastosowanej metody zaślepienia. Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnej imitacji ( <i>double-dummy</i> ) w stosunku 1:1. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczonej wildagliptyną w dawce 50 mg podawaną dwa razy dziennie w tabletkach oraz grupy

	otrzymującej gliklazyd w dawce 80 mg raz dziennie (aż do 320 mg) w postaci doustnych kapsułek. Analizowane leki były podawane w skojarzeniu z metforminą podawaną w stałej dawce 1500 mg dziennie. Dodatkowo na stronie <i>ClinicalTrials</i> podano informację, iż w analizowanym badaniu procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami ( <i>investigator</i> ).
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> , II-rzędowe: docelowe końcowe stężenie HbA <sub>1c</sub> ( $\leq 7\%$ i $\leq 6,5\%$ ); zmiany stężenia glukozy na czczo, masy ciała, funkcji komórek $\beta$ (proinsuliny na czczo, stosunku proinsulina/insulina, HOMA- $\beta$ ) i oporności na insulinę (insulina na czczo, HOMA-IR). Analiza zmian wartości końcowych HbA <sub>1c</sub> w porównaniu do wartości początkowych HbA <sub>1c</sub> (HbA <sub>1c</sub> $\leq 8,0\%$ i $> 8,0\%$ ; $\leq 9,0\%$ i $> 9,0\%$ ), zmian w podgrupach wiekowych ( $\leq 65$ lat i $> 65$ lat), płci oraz względem początkowych wartości BMI ( $< 30$ , $\geq 30$ i $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> ). Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, zmiany w parametrach czynności życiowych, fizycznych, EKG oraz masie ciała.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 20,7% vs 16,6% (WILD+MET vs Gliklazyd+MET); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 31,1% vs 26,8% (WILD+MET vs Gliklazyd+MET)
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Novartis Pharmaceuticals Corporation</i>
<b>Publikacje do badania, identyfikator badania</b>	<i>Filozof 2010, NCT00102466</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie T2DM;</li> <li>• Wiek 18-78 lat;</li> <li>• Poziom HbA<sub>1c</sub>: 7,5%-11%;</li> <li>• Terapia metforminą przez ostatnie 3 miesiące w stałej dawce <math>\geq 1500</math> mg/dzień przez <math>\geq 4</math> tygodnie przed 1 wizytą;</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 1 lub cukrzyca w wyniku uszkodzenia trzustki lub wtórne postaci cukrzycy;</li> <li>• Metaboliczne powikłania cukrzycy występujące w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• Poważne choroby serca, częstoskurcz komorowy, migotanie komór, przeszłorna interwencja wieńcowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy; zawał mięśnia sercowego (MI), operacja pomostowania tętnic, niestabilna dławica piersiowa; lub zawał w ciągu ostatnich 6 mies. Niewydolność serca wymagająca farmakologicznego leczenia, drugiego lub trzeciego stopnia lub blok przedsionkowo-komorowy, wydłużony QTc;</li> <li>• Klinicznie istotne choroby nerek lub wątroby;</li> <li>• Wyniki badań laboratoryjnych: ALT, AST i bilirubina całkowita <math>&gt; 2</math> razy przekraczająca górną granicę normy, dodatni antygen powierzchniowy HBV lub przeciwciała zapalenia wątroby typu C, kreatynina <math>\geq 132</math> <math>\mu</math>mol/l dla mężczyzn i <math>\geq 125</math> <math>\mu</math>mol/l dla kobiet lub nieprawidłowości klirensu kreatyniny, klinicznie znaczący poziom TSH lub wartości poza normalnym zakresem dla trójglicerydów na czczo <math>&gt; 7,9</math> mmol/l podczas skriningu.</li> </ul>	

Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	WILD+MET (WILD+1OAD)	Gliklazyd+MET (2OAD)	
Liczebność	513	494	
Wiek, średnia w latach (SD)	59,2 (9,9)	59,7 (10,2)	
Wiek ≥65 lat, n (%)	184 (35,9)	206 (41,7)	
Płeć męska, n (%)	268 (52,2)	256 (51,8)	
Rasa, n (%)	Azjatycka	43 (8,4)	41 (8,3)
	Czarna	3 (0,6)	6 (1,2)
	Kaukaska	405 (78,9)	383 (77,5)
	Hiszpańska lub latynoska	58 (11,3)	59 (11,9)
	Inna	4 (0,8)	5 (1,0)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	85,7 (16,6)**	84,2 (17,9)	
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)*	8,5 (1,0)^	8,5 (1,0)	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	31,2 (5,0)**	30,8 (5,0)	
FPG, średnia w mmol/l (SD)	10,8 (2,8)	10,6 (2,8)	
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)#	6,4 (5,1)^	6,8 (5,3)	
eGFR (MDRD), [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ], n (%)	Prawidłowy (>80)	348 (67,8)	335 (67,8)
	Łagodny (≥50 do ≤80)	156 (30,4)	152 (30,8)
	Umiarkowany (≥30 do <50)	9 (1,8)	7 (1,4)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	WILD w dawce 50 mg dwa razy dziennie +MET w stabilnej dawce 1500 mg dziennie	Gliklazyd w dawce 80 mg raz dziennie +MET w stabilnej dawce 1500 mg dziennie Początkowa dawka gliklazylu wynosiła 80 mg/dzień i była zwiększona do 320 mg/dzień jeżeli poziom FPG wynosił >7,0 mmol/l lub glukozy we krwi na czczo > 6,3 mmol/l (podczas wizyty 3, 4 i 5).	
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki	
Okres leczenia	52 tyg.		
Okres obserwacji	58 tyg. [skinning: 4 tyg.; okres leczenia: 52 tyg.]		

\*Dla wyjściowych pomiarów HbA<sub>1c</sub> włączono jedynie pacjentów z co najmniej jednym pomiarem przed badaniem lub w pierwszym dniu badania

\*\*Obliczone dla N=511

^Obliczone dla N=512

#Dane dla czasu trwania cukrzycy zostały zebrane podczas skriningu (przy pierwszej wizycie)  
 \$Za wyjątkiem zmiany masy ciała oraz utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

**Tabela 59. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Forst 2015)**

Badanie		Forst 2015
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad		4
Liczba ośrodków		47 ośrodków w Niemczech
<b>Metodyka</b>	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych, <i>podtyp II A</i>
	Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1.
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Skuteczność: I-rzędowe: odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7,0% bez żadnych potwierdzonych przypadków hipoglikemii (zdefiniowane jako stężenie glukozy <3,9 mmol/L) lub przyrostu wagi $\geq 3\%$ pod koniec badania; II-rzędowe: odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7,0% bez żadnych potwierdzonych przypadków hipoglikemii, zmiana stężenia HbA1c od początku do 24 tyg. badania, ocena zadowolenia z leczenia (kwestionariusz TSQM-9). Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii; zdarzenia niepożądane.
Informacja o utracie pacjentów z badania		Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT		Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa*
Utrata pacjentów z badania		Ogółem: 30,1% vs 11,4% (WILD+Glimepiryd vs NPH+ Glimepiryd); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 4,8% vs 1,3% (WILD+Glimepiryd vs NPH+ Glimepiryd)
Źródła finansowania		<i>Novartis Pharmaceuticals</i>
Publikacje do badania		<i>Forst 2015; NCT01649466</i>
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie T2DM;</li> <li>• Wiek 18-85 lat;</li> <li>• BMI 21–45 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania metforminy;</li> <li>• HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> i <math>\leq 8,5\%</math>;</li> <li>• Niekontrolowana glikemia pomimo stosowania pochodnej sulfonilomocznika (glimepiryd) w monoterapii.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci przyjmujący jakikolwiek inny lek przeciw cukrzycy (doustne lub wstrzyknięcia) inny niż składnik SU w ciągu ostatnich 12 tygodni;</li> <li>• Ostre powikłania metaboliczne ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• Istotne klinicznie choroby (np. poważne schorzenia serca lub choroby wątroby);</li> </ul>		



- Pacjenci przyjmujący sulfonilomocznik przez okres dłuższy niż 5 lat;
- Nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub leków o podobnej budowie chemicznej;
- Brak efektu terapeutycznego w kontroli glikemii po 12 tygodniach leczenia.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	WILD+Glimepiryd (WILD+1OAD)	NPH+ Glimepiryd (NPH+1OAD)
Liczebność	82	79
Wiek, średnia w latach (SD)	65,9 (9,8)	67,6 (11,9)
Wiek >65 lat, n (%)	47 (57,3)	49 (62,0)
Płeć męska, n (%)	46 (56,1)	48 (60,8)
Rasa, n (%)	Kaukaska	79 (96,3)
	Azjatycka	3 (3,7)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	85,5 (14,9)	89,9 (16,2)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	7,6 (0,5)	7,7 (0,5)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	29,7 (4,5)	31,4 (5,2)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	7,3 (4,4)	8,6 (5,8)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	WILD w dawce 50 mg raz dziennie + Glimepiryd w dawce sprzed badania Dawki były stałe przez cały okres badania. (N=82)	NPH przed snem + Glimepiryd w dawce sprzed badania  Dawka insuliny była miareczkowana przez okres pierwszych 4 tyg. badania w celu uzyskania stężenia glukozy w osoczu na czczo <5,5 mmol/L. (N=79)
Sposób podawania leku	Doustnie w formie tabletki	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	24 tyg.	
Okres obserwacji	25 tyg. [skrining: 1 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]	

\*Za wyjątkiem utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

Tabela 60. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Garber 2008)

Badanie	Garber 2008
Charakterystyka badania	
Ocena w skali Jadad	5
Liczba ośrodków	114 ośrodków w tym w : USA, Szwecji, Finlandii, Argentynie, Litwie
Me to d y k s Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) badanie przeprowadzone w schemacie grup równoległych, <i>podtyp II A</i>

<b>Randomizacja</b>	Randomizacja losowa w stosunku 1:1:1 do następujących grup interwencyjnych: WILD 50 mg+ Glimepiryd vs WILD 100 mg+ Glimepiryd vs PL+Glimepiryd Losowej alokacji pacjentów do grup terapeutycznych dokonano przy użyciu zatwierdzonego programu, który automatycznie, przy zachowaniu współczynnika liczebności przydzielał badanych do grup.
<b>Zaślepienie</b>	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> . Na stronie <i>ClinicalTrials</i> podano informację, iż w analizowanym badaniu procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami ( <i>investigator</i> ).
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> ; II-rzędowe: ocena FPG, stężenia lipidów w osoczu, masy ciała oraz parametrów z testu posiłkowego. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa*
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 14,4% vs 25,0% (WILD+Glimepiryd vs PL+Glimepiryd) Z powodu zdarzeń niepożądanych: 3% vs 1,4% (WILD+Glimepiryd vs PL+Glimepiryd)
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Novartis Pharmaceuticals</i>
<b>Publikacje do badania, identyfikator badania</b>	<i>Garber 2008, NCT00099944</i>

#### Kryteria włączenia

- Występowanie T2DM;
- Pacjenci z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> 7,5-11% i nieodpowiednio kontrolowani monoterapią SU;
- Terapia SU ≥3 miesięcy i utrzymaną stabilną dawką ≥4 tygodni;
- Mężczyźni i kobiety (wieku rozrodczym przyjmujące zatwierdzone środki antykoncepcyjne);
- Wiek 18-80 lat;
- BMI 22-45 kg/m<sup>2</sup>;
- Stężenie FPG <15 mmol/l.

#### Kryteria wykluczenia

- Cukrzyca typu 1 lub wtórne postaci cukrzycy;
- Zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- Zastoinowa niewydolność serca;
- Choroby wątroby, takie jak marskość lub przewlekłe zapalenie wątroby
- Stosowanie któregokolwiek z doustnych leków przeciwcukrzycowych, innych niż SU, w ciągu ostatnich 2 mies.;
- Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: AST lub ALT >3 razy większa niż górna granica normy, stężenie bilirubiny bezpośredniej >1,3 razy przekraczające górną granicę normy, stężenie kreatyniny w surowicy >220 mmol/l, triglicerydów (TG) >7,9 mmol/l.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	WILD+Glimepiryd (WILD+1OAD)	PL+Glimepiryd (PL+1OAD)
--------------------------	-----------------------------	-------------------------

<b>Liczebność</b>		132	144
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>		58,6 (10,6)	57,9 (10,5)
<b>Grupa wiekowa, n (%)</b>	<65	91 (68,9)	106 (73,6)
	≥65	41 (31,1)	38 (26,4)
<b>Płeć męska, n (%)</b>		78 (59,1)	84 (58,3)
<b>Rasa, n (%)</b>	Kaukaska	91 (68,9)	97 (67,4)
	Hiszpańska/ latynoska	24 (18,2)	27 (18,8)
	Czarna	14 (10,6)	15 (10,4)
	Inna	3 (2,3)	5 (3,4)
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>		32,2 (4,9)	31,0 (5,5)
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>		8,5 (0,9)	8,5 (1,0)
	≤8	40 (30,3)	59 (41,0)
	>8	92 (69,7)	85 (59,0)
		100 (75,8)	99 (68,8)
<b>HbA<sub>1c</sub>, n (%)</b>	≤9	100 (75,8)	99 (68,8)
	>9	32 (24,2)	45 (31,3)
<b>FPG, średnia w mmol/l (SD)</b>		10,5 (3,0)	10,3 (2,9)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>		6,9 (5,2)	7,8 (5,8)
<b>Czas leczenia sulfonilomocznikiem, średnia w miesiącach, (SD)</b>		47,7 (42,7)	52,6 (56,0)

#### Charakterystyka interwencji

<b>Dawkowanie</b>	WILD w dawce 50 mg raz dziennie + Glimepiryd 4 mg raz dziennie Dawka glimepirydu mogła zostać zmniejszona do 2 mg/dzień w przypadku wystąpienia hipoglikemii	PL + Glimepiryd w dawce 4 mg raz dziennie Podczas okresu obserwacji leczenie miareczkowano w dół w przypadkach nawracającej hipoglikemii. Dawka glimepirydu mogła zostać zmniejszona do 2 mg/dzień w przypadku wystąpienia hipoglikemii
<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie w formie tabletki	Doustnie w formie tabletki
<b>Okres leczenia</b>	24 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	28 tyg. [skrining: 4 tyg.; okres leczenia: 28 tyg.]	

\*Za wyjątkiem utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

## 9.5. Szczegółowe dane do analizy MTC

W poniższych tabelach zestawiono dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych, z których korzystano przy przeprowadzeniu porównania pośredniego metodą MTC.

W poniższej tabeli przedstawiono oznaczenie odnośników, którymi posługiwano się w niniejszym rozdziale.

Tabela 61. Zestawienie odnośników

Odnośnik	Znaczenie odnośnika
*	Adjusted mean change
&	Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig
&&	Przeliczono z mg/dl na mmol/l
#	Dane zaczerpnięte ze strony <i>ClinicalTrials</i>
##	Least square means
\$	SD
§	Dane pochodzą z raportu dostarczonego przez Zleceniodawcę
^^	Obliczono na podstawie dostępnych danych
§§	Dane pochodzą z posteru
^^^	BMI
**	<7%
***	mg/dl
¥	Wartości otrzymano w wyniku metaanalizy statystycznej danych z badań włączonych do analizy klinicznej. W odniesieniu do parametrów, dla których stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań zastosowano model efektów losowych DerSimoniana-Lairda ( <i>random effect</i> ). Jeżeli nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników, wykorzystano model efektów stałych ( <i>fixed effect</i> ) Mantela-Haenszela
####	Dla 1 cyklu zastosowano wartość z badań o okresie ≤52 tygodni, a dla kolejnego cyklu przyjęto wartość otrzymaną dla 104 tygodni
¥¥	W badaniach oceniano wpływ porównywanych interwencji na masę ciała pacjentów, jednak nie przedstawiono danych dotyczących zmiany wskaźnika masy ciała (BMI). Kalkulacje zmiany wskaźnika masy ciała oparto na założeniu, że średnia procentowa zmiana BMI jest równa średniej procentowej zmianie masy ciała. Wartość BMI obliczono na podstawie wzoru BMI=waga/wzrost <sup>2</sup> uwzględniając dane na temat zmiany wagi ciała i przyjmując wzrost na poziomie 170 cm

### 9.5.1. Dane z badań dla porównania ALO+1OAD vs PL+1OAD, ALO+1OAD vs 2OAD

Tabela 62. Skuteczność (zmienne ciągłe): 24-52 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD)
HbA <sub>1c</sub> [%]	DeFronzo 2012#	ALO+1OAD	123	26 tygodni	-0,90##	0,081
		PL+1OAD	126		-0,13##	0,080
		2OAD	127		-0,75##	0,079
	Del Prato 2014&	ALO+1OAD	382	52 tygodnie	-0,76##	0,027
		2OAD	336		-0,73##	0,029
	Nauck 2009	ALO+1OAD	203#	26 tygodni	-0,6##	0,1
PL+1OAD		103#	-0,1##		0,1	

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD)	
FPG [mmol/l]	Pratley 2009	ALO+1OAD	198	26 tygodni	-0,53##	0,058#	
		PL+OAD	99		0,01##	0,084#	
	DeFronzo 2012#	ALO+1OAD	126	26 tygodni	-1,03##	0,2	
		PL+1OAD	129		0,36##	0,19	
		2OAD	127		-1,31##	0,2	
	Del Prato 2014##	ALO+1OAD	867	52 tygodnie	-0,39##	0,07	
		2OAD	859		0,05##	0,07	
	Nauck 2009	ALO+1OAD	204#	26 tygodni	-1,0##	0,1	
		PL+1OAD	104#		0##	0,2	
	Pratley 2009&&	ALO+1OAD	198	26 tygodni	-0,45##	0,19	
		PL+1OAD	99		+0,12##	0,27	
	Zmiana masy ciała [kg]	DeFronzo 2012#	ALO+1OAD	123	26 tygodni	-0,67##	0,291
PL+1OAD			123	-0,66##		0,291	
2OAD			122	0,94##		0,292	
Del Prato 2014#		ALO+OAD	868	52 tygodnie	-0,90##	0,117	
		2OAD	861		0,89##	0,117	
Nauck 2009#		ALO+1OAD	198	26 tygodni	-0,67##	0,198	
		PL+1OAD	103		-0,39##	0,274	
Pratley 2009&&		ALO+1OAD	198	26 tygodni	0,68##	0,19	
		PL+1OAD	99		-0,20 (masa ciała, przeliczyć)##	0,28	
Cholesterol całkowity [mg/dl]		DeFronzo 2012#	ALO+1OAD	123	26 tygodni	0,9##	2,84
			PL+1OAD	125		4,4##	2,82
			2OAD	125		5,8##	2,81
	Nauck 2009&	ALO+1OAD	202	26 tygodni	1,9##	1,96	
		PL+1OAD	103		1,8##	2,75	
	Pratley 2009&	ALO+1OAD	196	26 tygodni	-2,0##	2,01	
PL+1OAD		96	3,9##		2,89		
Trójglicerydy [mg/dl]	DeFronzo 2012#	ALO+1OAD	123	26 tygodni	-15,2##	7,71	
		PL+1OAD	125		3,7##	7,65	
		2OAD	125		-29,5##	7,65	
	Nauck 2009&	ALO+1OAD	202	26 tygodni	-14,1##	6,69	
		PL+1OAD	103		-7,0##	9,38	
	Pratley 2009§	ALO+1OAD	196	26 tygodni	6,1##	9,25	
PL+1OAD		96	25,7##		13,26		
LDL [mg/dl]	DeFronzo 2012#	ALO+1OAD	119	26 tygodni	3,6##	2,44	
		PL+1OAD	120		3,6##	2,43	

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD)		
HDL [mg/dl]	Nauck 2009&	2OAD	122	26 tygodni	7,9##	2,41		
		ALO+1OAD	195		2,0##	1,63		
		PL+1OAD	99		0,6##	2,29		
	Pratley 2009§	ALO+1OAD	190	26 tygodni	-3,3##	1,68		
		PL+1OAD	93		-0,1##	2,41		
		DeFronzo 2012#	ALO+1OAD		123	26 tygodni	1,3##	0,71
	PL+1OAD	125	0,5##	0,71				
	2OAD	125	3,8##	0,71				
	Nauck 2009&	ALO+1OAD	201	26 tygodni	0,8##	0,43		
		PL+1OAD	103		0,6##	0,60		
		Pratley 2009§	ALO+1OAD		196	26 tygodni	0,5##	0,44
			PL+1OAD		96		0,9##	0,62

Tabela 63. Skuteczność (zmiennie dychotomiczne): 24-52 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
HbA <sub>1c</sub> ≤7%	DeFronzo 2012#	ALO+1OAD	26 tygodni	129	35^^	27,1
		PL+1OAD		129	8^^	6,2
		2OAD		129	33^^	25,6
	Del Prato 2014#	ALO+1OAD	52 tygodnie	878	487^^	55,5
		2OAD		869	412^^	47,4
	Nauck 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	207	92	44
		PL+1OAD		104	19	18
	Pratley 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	198	69	34,8
		PL+1OAD		99	18	18,2

Tabela 64. Skuteczność (zmiennie ciągłe): 104 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD)
HbA <sub>1c</sub> [%]	Del Prato 2014	ALO+1OAD	382	104	-0,72##	0,037
		2OAD	336	tygodnie	-0,59##	0,039
FPG [mmol/l]	Del Prato 2014##&&	ALO+1OAD	867	104	-0,18##	0,07
		2OAD	859	tygodnie	0,3##	0,07
Zmiana masy ciała [kg]	Del Prato 2014#	ALO+1OAD	868	104	-0,89##	0,127
		2OAD	861	tygodnie	0,95##	0,127
Cholesterol całkowity [mg/dl]	Del Prato 2014§§	ALO+1OAD	878	104	1,0##	1,08
		2OAD	869	tygodnie	5,6##	1,09
Trójglicerydy [mg/dl]	Del Prato 2014§§	ALO+1OAD	878	104	-2,8##	3,11
		2OAD	869	tygodnie	9,2##	3,14
HDL [mg/dl]	Del Prato 2014§§	ALO+1OAD	878	104	1,7##	0,26
		2OAD	869	tygodnie	1,4##	0,26
LDL [mg/dl]	Del Prato 2014§§	ALO+1OAD	878	104	-0,5##	0,92
		2OAD	869	tygodnie	2,4##	0,92



Tabela 65. Skuteczność (zmienne dichotomiczne): 104 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
<b>104 tygodnie</b>						
HbA <sub>1c</sub> ≤ 7%	Del Prato 2014#	ALO+1OAD	104 tygodnie	878	426 <sup>^^</sup>	48,5
		2OAD		869	372 <sup>^^</sup>	42,8

Tabela 66. Bezpieczeństwo: 24-52 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%	
Zdarzenia niepożądane ogółem	DeFronzo 2012#	ALO+1OAD	26 tygodni	129	46	35,66	
		PL+1OAD		129	41	31,78	
		2OAD		129	51	39,53	
	Nauck 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	210	118	57	
		PL+1OAD		104	69	66	
	Pratley 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	198	125	63,1	
		PL+1OAD		99	53	53,5	
	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	DeFronzo 2012#	ALO+1OAD	26 tygodni	129	2	1,6 <sup>^^</sup>
			PL+1OAD		129	3	2,33 <sup>^^</sup>
			2OAD		129	3	2,33 <sup>^^</sup>
		Pratley 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	198	4	2,02 <sup>^^</sup>
			PL+1OAD		99	2	2,02 <sup>^^</sup>
Nauck 2009		ALO+1OAD	26 tygodni	210	6	2,9 <sup>^^</sup>	
		PL+1OAD		104	1	<1 <sup>^^</sup>	
Zgony		DeFronzo 2012#	ALO+1OAD	26 tygodni	129	0	0
			PL+1OAD		129	0	0
			2OAD		129	0	0
		Nauck 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	210	0	0
			PL+1OAD		104	0	0
	Pratley 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	198	0	0	
		PL+1OAD		99	0	0	
	Hipoglikemie ogółem	Nauck 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	210	0	0
			PL+1OAD		104	3	3
		Pratley 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	198	19	9,6
			PL+1OAD		99	11	11,1
	Ciężkie hipoglikemie	Pratley 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	198	0	0
PL+1OAD			99		1	1,0	
Hipoglikemie inne niż ciężkie	Nauck 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	210	0	0	
		PL+1OAD		104	3 <sup>^^</sup>	3 <sup>^^</sup>	
	Pratley 2009	ALO+1OAD	26 tygodni	198	19 <sup>^^</sup>	9,6	
		PL+1OAD		99	10 <sup>^^</sup>	10,1 <sup>^^</sup>	

Tabela 67. Bezpieczeństwo: 104 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
Hipoglikemie ogółem	Del Prato 2014	ALO+1OAD	104 tygodnie	878	12	1,4
		2OAD		869	202	23,2

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
Ciężkie hipoglikemie	Del Prato 2014	ALO+OAD	104 tygodnie	878	0	0
		2OAD		869	5	0,6
Hipoglikemie inne niż ciężkie	Del Prato 2014	ALO+OAD	104 tygodnie	878	12^^	1,4^^
		2OAD		869	197^^	22,7^^

### 9.5.1.1. Dodatkowe dane dla interwencji ALO+OAD

Na potrzeby analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) w poniższych tabelkach przedstawiono wyniki metaanalizy dla ramienia ALO+OAD. Skuteczność i bezpieczeństwo ALO+OAD wyznaczono na podstawie metaanalizy danych z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej

Tabela 68. Wyniki analizy skuteczności dla interwencji (zmienne ciągłe)

Parametr	Badanie	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana	SE	Meta-analiza <sup>§</sup>			
						MD	LCI	UCI	SE
HbA <sub>1c</sub> [%]###	DeFronzo 2012	≤52 tygodni	123	-0,9	0,081	-0,70	-0,85	-0,55	0,076
	Del Prato 2014		382	-0,76	0,027				
	Nauck 2009		203	-0,6	0,1				
	Pratley 2009		198	-0,53	0,058				
	Del Prato 2014	104 tygodnie	382	-0,72	0,037				
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]###	DeFronzo 2012	≤52 tygodni	123	-0,23	0,10	-0,13	-0,40	0,13	0,133
	Del Prato 2014		868	-0,31	0,04				
	Nauck 2009		198	-0,23	0,07				
	Pratley 2009		198	0,24	0,07				
	Del Prato 2014	104 tygodnie	868	-0,31	0,04				
Cholesterol całkowity [mg/dl]	DeFronzo 2012	≤52 tygodni	123	0,9	2,84	0,18	-2,29	2,64	1,26
	Nauck 2009		202	1,9	1,96				
	Pratley 2009	196	-2	2,01					
	Del Prato 2014	104 tygodnie	878	1	1,08				
Trójglicerydy [mg/dl]	DeFronzo 2012	≤52 tygodni	123	-15,2	7,71	-9,82	-18,51	-1,13	4,43
	Nauck 2009		202	-14,1	6,69				
	Pratley 2009		196	6,1	9,25				
	Del Prato 2014	104 tygodnie	878	-2,8	3,11				
LDL [mg/dl]	DeFronzo 2012	≤52 tygodni	119	3,6	2,44	0,57	-3,56	4,70	2,11
	Nauck 2009		195	2	1,63				
	Pratley 2009		190	-3,3	1,68				
	Del Prato 2014	104 tygodnie	878	-0,5	0,92				
HDL [mg/dl]	DeFronzo 2012	≤52 tygodni	123	1,3	0,71	0,76	0,20	1,31	0,28
	Nauck 2009		201	0,8	0,43				
	Pratley 2009		196	0,5	0,44				
	Del Prato 2014	104 tygodnie	878	1,7	0,26				

Tabela 69. Wyniki analizy skuteczności (zmienne dychotomiczne) dla interwencji

Parametr	Badanie	Okres obserwacji	N	n	%	Meta-analiza <sup>§</sup>			
						Proporcja	LCI	UCI	SE
HbA <sub>1c</sub> ≤ 7%	DeFronzo 2012	≤52 tygodni	129	35	27,1%	0,406	0,279	0,540	0,07
	Del Prato 2014		878	487	55,5%				
	Nauck 2009		207	92	44,4%				
	Pratley 2009		198	69	34,8%				

Parametr	Badanie	Okres obserwacji	N	n	%	Meta-analiza <sup>¥</sup>			
						Proporcja	LCI	UCI	SE
	<i>Del Prato 2014</i>	104 tygodnie	878	426	48,5%	0,485	0,452	0,518	0,02

### 9.5.2. Dane z badań dla porównania LINA+1OAD vs PL+1OAD, LINA+1OAD vs 2OAD

Tabela 70. Skuteczność (zmiennie ciągłe): 24-52 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD)
HbA <sub>1c</sub> [%]	<i>Gallwitz 2012</i>	LINA+1OAD	764	52 tygodnie	-0,38*	0,03
		2OAD	755	52 tygodnie	-0,60*	0,03
	<i>Haak 2012</i>	LINA+1OAD	137	24 tygodnie	-1,2	0,1
		PL+1OAD	141		-0,6	0,1
	<i>Taskinen 2011</i>	LINA+1OAD	513	24 tygodnie	-0,49	0,04
		PL+1OAD	175		0,15	0,06
Zmiana masy ciała [kg]	<i>Gallwitz 2012#</i>	LINA+1OAD	733	52 tygodnie	-1,12	0,13
		2OAD	722	52 tygodnie	1,38	0,14
	<i>Haak 2012</i>	LINA+1OAD	135	24 tygodnie	-0,1	0,3
		PL+1OAD	136		-0,7	0,3
FPG [mmol/l]	<i>Gallwitz 2012</i>	LINA+1OAD	733#	52 tygodnie	-0,48	0,07
		2OAD	725#	52 tygodnie	-0,90	0,07
	<i>Haak 2012</i>	LINA+1OAD	122	24 tygodnie	-1,8	0,2
		PL+1OAD	117		-0,9	0,2
	<i>Taskinen 2011</i>	LINA+1OAD	495	24 tygodnie	-0,6	0,1
		PL+1OAD	159		0,6	0,2

Tabela 71. Skuteczność (zmiennie ciągłe): 104 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD\$)
HbA <sub>1c</sub> [%]	<i>Gallwitz 2012</i>	LINA+1OAD	764	104 tygodnie	-0,16*	0,03
		2OAD	755	104 tygodnie	-0,36*	0,03
Zmiana masy ciała [kg]	<i>Gallwitz 2012</i>	LINA+1OAD	733	104 tygodnie	-1,39	0,16
		2OAD	722	104 tygodnie	1,29	0,16
Cholesterol całkowity [mg/dl]	<i>Gallwitz 2012#</i>	LINA+1OAD	741	104 tygodnie	0	14\$
		2OAD	726		1	14\$
Trójglicerydy [mg/dl]	<i>Gallwitz 2012#</i>	LINA+1OAD	740	104 tygodnie	1	9\$
		2OAD	725		0	9\$
LDL [mg/dl]	<i>Gallwitz 2012#</i>	LINA+1OAD	734	104 tygodnie	1	23\$
		2OAD	720		3	25\$
LDL [mg/dl]	<i>Gallwitz 2012#</i>	LINA+1OAD	740	104 tygodnie	-11	153\$
		2OAD	725		-7	148\$
FPG [mmol/l]	<i>Gallwitz 2012</i>	LINA+1OAD	733#	104 tygodnie	-0,13	0,08
		2OAD	725#	104 tygodnie	-0,48	0,08

**Tabela 72. Skuteczność (zmienne dichotomiczne): 24-52 tygodnie**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
HbA <sub>1c</sub> ≤7%	<i>Gallwitz 2012#</i>	LINA+1OAD	52 tygodnie	592	175 <sup>^^</sup>	29,6
		2OAD	599	233 <sup>^^</sup>	38,9	
	<i>Taskinen 2011#</i>	LINA+1OAD	24 tygodnie	513	145 <sup>^^</sup>	28,3
		PL+1OAD	175	20 <sup>^^</sup>	11,4	

**Tabela 73. Skuteczność (zmienne dichotomiczne): 104 tygodnie**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
HbA <sub>1c</sub> ≤7%	<i>Gallwitz 2012</i>	LINA+1OAD	104 tygodnie	764	232	30
		2OAD	755	263	35	

**Tabela 74. Bezpieczeństwo: 24-52 tygodnie**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>Haak 2012</i>	LINA+1OAD	24 tygodnie	143	70	49
		PL+1OAD		144	75	52,1
	<i>Taskinen 2011</i>	LINA+1OAD	24 tygodnie	523	276	52,8
		PL+1OAD		177	98	55,4
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>Haak 2012</i>	LINA+1OAD	24 tygodnie	143	5	3,5
		PL+1OAD		144	3	2,1
	<i>Taskinen 2011</i>	LINA+1OAD	24 tygodnie	523	8	1,5
		PL+1OAD		177	3	1,7
Hipoglikemie ogółem	<i>Gallwitz 2012#</i>	LINA+1OAD	52 tygodnie	776	41	5,3 <sup>^^</sup>
		2OAD		775	249	32,1 <sup>^^</sup>
	<i>Haak 2012</i>	LINA+1OAD	24 tygodnie	143	5	3,5
		PL+1OAD		144	2	1,4
	<i>Taskinen 2011</i>	LINA+1OAD	24 tygodnie	523	3	0,6
		PL+1OAD		177	5	2,8
Hipoglikemie inne niż ciężkie	<i>Gallwitz 2012#</i>	LINA+1OAD	52 tygodnie	776	41	5,3 <sup>^^</sup>
		2OAD		775	249	32,1 <sup>^^</sup>
	<i>Haak 2012</i>	LINA+1OAD	24 tygodnie	143	5	3,5
		PL+1OAD		144	2	1,4
	<i>Taskinen 2011</i>	LINA+1OAD	24 tygodnie	523	3	0,6
		PL+OAD		177	5	2,8

**Tabela 75. Bezpieczeństwo: 104 tygodnie**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
Hipoglikemie ogółem	<i>Gallwitz 2012</i>	LINA+1OAD	104 tygodnie	776	58	7
		2OAD	775	280	36	

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
Ciężkie hipoglikemie	Gallwitz 2012	LINA+1OAD	104	776	1	<1 <sup>^^</sup>
		2OAD	tygodnie	775	12	1,5 <sup>^^</sup>
Hipoglikemie inne niż ciężkie	Gallwitz 2012	LINA+1OAD	104	776	57 <sup>^^</sup>	7,3 <sup>^^</sup>
		2OAD	tygodnie	775	268 <sup>^^</sup>	34,6 <sup>^^</sup>

### 9.5.3. Dane z badań dla porównania SAKS+1OAD vs PL+1OAD, SAKS+1OAD vs 2OAD

Tabela 76. Skuteczność (zmienne ciągłe): 24-52 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD)	
HbA <sub>1c</sub> [%]	Chacra 2009	SAKS+1OAD	250	24 tygodnie	-0,64*	0,06&	
		PL+1OAD	264		0,08*	0,06&	
	DeFronzo 2009	SAKS+1OAD	186	24 tygodnie	-0,69*	0,07	
		PL+1OAD	175		0,13*	0,07	
	Jadzinsky 2009	SAKS+1OAD	306	24 tygodnie	-2,5*	0,17&	
		PL+1OAD	313		-2,0*	0,11&	
	GENERATION (Scherthaner 2015)	SAKS+1OAD	353	52 tygodnie	-0,44*	CI: -0,51; -0,37	
		2OAD	345		-0,64*	CI: -0,71; -0,57	
	Göke 2010	SAKS+1OAD	293	52 tygodnie	-0,74*	0,038	
		2OAD	293		-0,80*	0,038	
	PROMPT (Hermans 2012)	SAKS+1OAD	146	24 tygodnie	-0,47*	0,06	
		PL+1OAD	137		-0,38*	0,06	
	FPG [mmol/l]	Chacra 2009	SAKS+1OAD	252	24 tygodnie	-0,50)*	0,13&
			PL+1OAD	265		+0,04*	0,13&
DeFronzo 2009&&		SAKS+1OAD	187	24 tygodnie	-1,22*	0,14	
		PL+1OAD	176		0,07*	0,14	
Jadzinsky 2009&&		SAKS+1OAD	315	24 tygodnie	-3,33*	0,21	
		PL+1OAD	320		-2,61*	0,19&	
GENERATION (Scherthaner 2015)#		SAKS+1OAD	344	52 tygodnie	-0,73	CI: -0,89; -0,57	
		2OAD	339		-1,29	CI: -1,45; -1,13	
Göke 2010&&		SAKS+1OAD	420	52 tygodnie	-0,5*	0,09	
		2OAD	420		-0,89*	0,09	
PROMPT (Hermans 2012)		SAKS+1OAD	146	24 tygodnie	-1,1*	0,16	
		PL+1OAD	137		-1,1*	0,17	
Zmiana masy ciała [kg]		Chacra 2009	SAKS+1OAD	250	24 tygodnie	0,8*	bd
			PL+1OAD	264		0,3*	bd
	Jadzinsky 2009	SAKS+1OAD	320	24 tygodnie	-1,8	bd	

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD)
	<i>Göke 2010</i>	PL+1OAD	328	52 tygodnie	-1,6	bd
		SAKS+1OAD	424		-1,1*	0,18&
		2OAD	426		1,1	0,16&
Cholesterol całkowity [mg/dl]	<i>Jadzinsky 2009</i>	SAKS+1OAD	264	24 tygodnie	BL: 208,6 (SE=2,95) WK: 193,7 (SE=2,47) Zmiana procentowa: -5,4 (SE=1,04)	bd
		PL+1OAD	272		BL: 210,7 (SE=2,79) WK: 201,8 (SE=2,52) Zmiana procentowa: -2,9 (SE=0,94)	bd
Trójglicerydy [mg/dl]	<i>Jadzinsky 2009</i>	SAKS+1OAD	264	24 tygodnie	BL: 217,9 (SE=10,23) WK: 181,7 (SE=8,86) Zmiana procentowa: -5,8 (SE=3,55)	bd
		PL+1OAD	272		BL: 228,1 (SE=13,92) WK: 207,2 (SE=14,71) Zmiana procentowa: -1,5 (SE=2,72)	bd
LDL [mg/dl]	<i>Jadzinsky 2009</i>	SAKS+1OAD	238	24 tygodnie	BL: 124,6 (SE=2,51) WK: 114,2 (SE=2,20) Zmiana procentowa: -4,6 (SE=1,73)	bd
		PL+OAD	245		BL: 126,7 (SE=2,25) WK: 118,5 (SE=2,07) Zmiana procentowa: -4,0 (SE=1,44)	bd
HDL [mg/dl]	<i>Jadzinsky 2009</i>	SAKS+1OAD	264	24 tygodnie	BL: 43,7 (SE=0,69) WK: 45,6 (SE=0,68) Zmiana procentowa: 6,7 (SE=1,26)	bd
		PL+1OAD	271		BL: 43,6 (SE=0,66) WK: 46,6 (SE=0,71) Zmiana procentowa: 8,9 (SE=1,36)	bd

Tabela 77. Skuteczność (zmienne dichotomiczne): 24-52 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
HbA <sub>1c</sub> ≤7%	<i>Chacra 2009</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	250	57^^	22,8
		PL+1OAD		264	24^^	9,1
	<i>DeFronzo 2009</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	186	81	43,5
		PL+1OAD		175	29	16,6
	<i>Jadzinsky 2009</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	307#	185^^	60,3
		PL+1OAD		314#	129^^	41,1
<i>GENERATION</i>	SAKS+1OAD	52 tygodnie	356	159	44,7	



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
	(Schernthaner 2015)	2OAD	24 tygodnie	353	193	54,7
	PROMPT	SAKS+1OAD		146	64	43,8
	(Hermans 2012)	PL+1OAD		137	48	35,0

Tabela 78. Skuteczność (zmienne ciągłe): 76-104 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD)
HbA <sub>1c</sub> [%]	Chacra 2009	SAKS+1OAD	249	76 tygodni	0,03*	0,09
		PL+1OAD	263		0,69*	0,11
	Göke 2010	SAKS+1OAD	423	104 tygodnie	-0,41*	0,04
		2OAD	423		-0,35*	0,04
FPG [mmol/l]&&	Chacra 2009	SAKS+1OAD	252	76 tygodni	0,44*	0,21
		PL+1OAD	265		0,23*	0,3
	Göke 2010	SAKS+1OAD	420	104 tygodnie	-0,69*	0,11
		2OAD	420		-0,54*	0,11
Zmiana masy ciała [kg]	Göke 2010	SAKS+1OAD	424	104 tygodnie	-1,5*	0,2
		2OAD	426		1,3	0,2

Tabela 79. Skuteczność (zmienne dychotomiczne): 76-104 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
HbA <sub>1c</sub> ≤7%	Chacra 2009	SAKS+1OAD	76 tygodni	251	24	9,6
		PL+1OAD		264	14	5,3

Tabela 80. Bezpieczeństwo: 24-52 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
Zdarzenia niepożądane ogółem	Chacra 2009	SAKS+1OAD	24 tygodnie	253	183	72,3
		PL+1OAD		267	205	76,8
	DeFronzo 2009	SAKS+1OAD	24 tygodnie	191	134	70,2
		PL+1OAD		179	116	64,8
	Jadzinsky 2009	SAKS+1OAD	24 tygodnie	320	177	55,3
		PL+1OAD		328	192	58,5
	GENERATION (Schernthaner 2015)	SAKS+1OAD	52 tygodnie	359	213	59,3
		2OAD		359	213	59,3
	Göke 2010	SAKS+1OAD	52 tygodnie	428	260	60,7
		2OAD		430	293	68,1
	PROMPT (Hermans 2012)	SAKS+1OAD	24 tygodnie	147	75	51,0
		PL+1OAD		139	61	43,9
Utrata pacjentów z badania z	Chacra 2009	SAKS+1OAD	24 tygodnie	253	6	2,4^^
		PL+1OAD		267	4	1,5^^

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%	
powodu zdarzeń niepożądanych	<i>DeFronzo 2009</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	191	6	3,1 <sup>^^</sup>	
		PL+1OAD		179	3	1,7 <sup>^^</sup>	
	<i>Jadzinsky 2009</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	320	7	2,2 <sup>^^</sup>	
		PL+1OAD		328	11	3,4 <sup>^^</sup>	
	<i>GENERATION (Schernthaner 2015)</i>	SAKS+1OAD	52 tygodnie	360	15	4,2 <sup>^^</sup>	
		2OAD		360	7	1,9 <sup>^^</sup>	
	<i>Göke 2010</i>	SAKS+1OAD	52 tygodnie	428	10	2,3 <sup>^^</sup>	
		2OAD		430	7	1,6 <sup>^^</sup>	
	<i>PROMPT (Hermans 2012)</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	147	2	1,4	
		PL+1OAD		139	3	2,2	
Zgony	<i>Chacra 2009</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	253	0	0	
		PL+1OAD		267	1	0,4	
	<i>DeFronzo 2009</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	191	0	0	
		PL+1OAD		179	1	0,6	
	<i>Jadzinsky 2009</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	320	0	0	
		PL+1OAD		328	3	0,9	
	<i>GENERATION (Schernthaner 2015)</i>	SAKS+1OAD	52 tygodnie	359	1	0,3	
		2OAD		359	1	0,3	
	<i>Göke 2010</i>	SAKS+1OAD	52 tygodnie	428	2	0,5	
		2OAD		430	2	0,5	
	<i>PROMPT (Hermans 2012)</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	147	1	<1 <sup>^^</sup>	
		PL+1OAD		139	1	<1 <sup>^^</sup>	
	Hipoglikemie ogółem	<i>Chacra 2009</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	253	39	15,4 <sup>^^</sup>
			PL+1OAD		267	29	10,9 <sup>^^</sup>
<i>DeFronzo 2009</i>		SAKS+1OAD	24 tygodnie	191	11	5,8 <sup>^^</sup>	
		PL+1OAD		179	10	5,6 <sup>^^</sup>	
<i>Jadzinsky 2009</i>		SAKS+1OAD	24 tygodnie	320	11	3,4 <sup>^^</sup>	
		PL+1OAD		328	14	4,3 <sup>^^</sup>	
<i>GENERATION (Schernthaner 2015)</i>		SAKS+1OAD	52 tygodnie	359	21	5,8	
		2OAD		359	125	34,8	
<i>Göke 2010</i>		SAKS+1OAD	52 tygodnie	428	13	3,0	
		2OAD		430	156	36,3	
<i>PROMPT (Hermans 2012)</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	147	10	6,8		
	PL+1OAD		139	3	2,2		
Ciężkie hipoglikemie	<i>GENERATION (Schernthaner 2015)</i>	SAKS+1OAD	52 tygodnie	359	4	1,1	
		2OAD		359	55	15,3	
	<i>Göke 2010</i>	SAKS+1OAD	52 tygodnie	428	0	0	
		2OAD		430	7	1,6	
Hipoglikemie inne niż ciężkie	<i>Chacra 2009</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	253	39	15,4 <sup>^^</sup>	
		PL+1OAD		267	29	10,9 <sup>^^</sup>	

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
	<i>DeFronzo 2009</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	191	11	5,8 <sup>^^</sup>
		PL+1OAD		179	10	5,6 <sup>^^</sup>
	<i>Jadzinsky 2009</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	320	11	3,4 <sup>^^</sup>
		PL+1OAD		328	14	4,3 <sup>^^</sup>
	<i>GENERATION (Scherthaner 2015)</i>	SAKS+1OAD	52 tygodnie	359	17 <sup>^^</sup>	4,7 <sup>^^</sup>
		2OAD		359	70 <sup>^^</sup>	19,5 <sup>^^</sup>
	<i>Göke 2010</i>	SAKS+1OAD	52 tygodnie	428	13	3,0
		2OAD		430	149 <sup>^^</sup>	34,7 <sup>^^</sup>
	<i>PROMPT (Hermans 2012)</i>	SAKS+1OAD	24 tygodnie	147	10	6,8
		PL+OAD		139	3	2,2

Tabela 81. Bezpieczeństwo: 76-104 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
Hipoglikemie ogółem	<i>Chacra 2011</i>	SAKS+1OAD	76 tygodni	253	58 <sup>^^</sup>	22,9
		PL+1OAD		267	55 <sup>^^</sup>	20,6
	<i>Göke 2013</i>	SAKS+1OAD	104 tygodnie	428	15	3,5
		2OAD		430	165	38,4
Ciężkie hipoglikemie	<i>Chacra 2011#</i>	SAKS+1OAD	76 tygodni	253	1	<1
		PL+1OAD		267	0	0
Hipoglikemie inne niż ciężkie	<i>Chacra 2011#</i>	SAKS+1OAD	76 tygodni	253	57 <sup>^^</sup>	22,5 <sup>^^</sup>
		PL+1OAD		267	55	20,6
	<i>Göke 2013</i>	SAKS+1OAD	104 tygodnie	428	15	3,5
		2OAD		430	165	38,4

#### 9.5.4. Dane z badań dla porównania SITA+1OAD vs PL+1OAD, SITA+1OAD vs 2OAD

Tabela 82. Skuteczność (zmienne ciągłe): 24-52 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD\$)
HbA <sub>1c</sub> [%]	<i>AWARD-5 (Nauck 2014)</i>	SITA+1OAD	315	26 tygodni	-0,61	0,05
		PL+1OAD	177		0,03	0,07
	<i>Charbonnel 2006</i>	SITA+1OAD	453	24 tygodnie	BL:7,96; WK: 7,26	BL:0,81\$; WK: 0,97\$
		PL+1OAD	224		BL:8,03; WK: 7,95	BL:0,82\$; WK: 1,10\$
	<i>Derosa 2012a</i>	SITA+1OAD	91	52 tygodnie	BL:8,1; WK: 6,7	BL: 0,8\$; WK: 0,1\$
		PL+1OAD	87		BL:8,0; WK: 7,3	BL: 0,7\$; WK: 0,2\$
	<i>DURATION-2 (Bergenstal 2010)#</i>	SITA+1OAD	162	26 tygodnie	-0,92##	0,099
		2OAD	160		-1,23##	0,099

<b>HARMONY-3 (Ahren 2014)</b>	<b>SITA+1OAD</b>	302	52	tygodnie	BL: 8,1; WK: 7,62	BL: 0,8\$; WK: 0,08
	<b>PL+1OAD</b>	101			BL: 8,2; WK: 8,22	BL: 0,9\$; WK: 0,14
<b>Hermansen 2007</b>	<b>SITA+1OAD</b>	106	24	tygodnie	-0,30##	95%CI: -0,48; -0,12
	<b>PL+1OAD</b>	106			0,27##	95%CI: 0,09; 0,45
<b>Lavalle-Gonzalez 2013#</b>	<b>SITA+1OAD</b>	354	26	tygodnie	-0,82##	0,044
	<b>PL+1OAD</b>	181			-0,17##	0,060
<b>Nauck 2007</b>	<b>SITA+1OAD</b>	382	52	tygodnie	-0,67##	95% CI: -0,75; - 0,59
	<b>2OAD</b>	411			-0,67##	95% CI: -0,75; - 0,59
<b>Raz 2008</b>	<b>SITA+1OAD</b>	95	30	tygodnie	-1,0	95% CI: -1,3; - 0,7
	<b>PL+1OAD</b>	92			0,0	95% CI: -0,2; 0,3
<b>T-EMERGE (Bergenstal 2012)</b>	<b>SITA+1OAD</b>	177	24	tygodnie	-0,89##	0,06
	<b>PL+1OAD</b>	90			-0,1##	0,8
<b>AWARD-5 (Nauck 2014)#</b>	<b>SITA+1OAD</b>	314	26	tygodnie	-1,46##	0,18
	<b>PL+1OAD</b>	177			-1,47##	0,24
<b>Derosa 2012a<sup>^^</sup></b>	<b>SITA+1OAD</b>	91	48	tygodnie	BL: 28,1; WK: 27,2	BL: 1,2\$; WK: 0,6\$
	<b>PL+1OAD</b>	87			BL: 28,9; WK: 28,1	BL: 2,0\$; WK: 1,2\$
<b>DURATION-2 (Bergenstal 2010)#</b>	<b>SITA+1OAD</b>	163	26	tygodnie	-0,77##	0,322
	<b>2OAD</b>	165			2,79##	0,320
<b>HARMONY-3 (Ahren 2014)</b>	<b>SITA+1OAD</b>	302	52	tygodnie	BL: 90,3; WK: 90,36	BL: 19,1\$; WK: 0,91
	<b>PL+1OAD</b>	101			BL: 91,6; WK: 91,56	BL: 19,3\$; WK: 1,79
<b>Nauck 2007#</b>	<b>SITA+1OAD</b>	389	52	tygodnie	-1,5##	95% CI: -2,0; - 0,9
	<b>2OAD</b>	416			1,1##	95% CI: 0,5; 1,6
<b>T-EMERGE (Bergenstal 2012)</b>	<b>SITA+1OAD</b>	177	24	tygodnie	-0,9##	0,3
	<b>PL+1OAD</b>	90			-0,5##	0,4
<b>Charbonnel 2006</b>	<b>SITA+1OAD</b>	429	24	tygodnie	BL: 176,72; WK 178,66:	BL: 35,58\$; WK: 37,51\$
	<b>PL+1OAD</b>	206			BL: 180,98; WK 186,39:	BL: 37,90\$; WK: 37,90\$
<b>DURATION-2 (Bergenstal 2010)#</b>	<b>SITA+1OAD</b>	147	26	tygodnie	3,1##	2,49
	<b>2OAD</b>	154			6,2##	2,46
<b>T-EMERGE (Bergenstal 2012)</b>	<b>SITA+1OAD</b>	177	24	tygodnie	-8,51	95% CI: -12,76; -3,87
	<b>PL+OAD</b>	90			-6,19	95% CI: -12,37; 0,39
<b>Charbonnel 2006</b>	<b>SITA+1OAD</b>	429	24	tygodnie	BL: 45,24; WK: 46,40:	BL: 10,83\$; WK: 11,21\$

 BMI<sup>^^</sup>/zmiana  
 masy [kg/m<sup>2</sup> /kg]

	PL+1OAD	206		BL: 44,47; WK 45,24:	BL: 10,83\$; WK: 11,60\$	
<b>DURATION-2 (Bergenstal 2010)#</b>	SITA+1OAD	147	26	2,0##	0,60	
	2OAD	154	tygodnie	6,2##	0,59	
<b>T-EMERGE (Bergenstal 2012)</b>	SITA+1OAD	177	24	1,55	95% CI: 0,39; 3,09	
	PL+OAD	90	tygodnie	1,55	95% CI: -0,39; 3,09	
<b>Charbonnel 2006</b>	SITA+1OAD	429	24	BL: 97,84; WK: 99,77	BL: 30,55\$; WK: 31,71\$	
	PL+1OAD	206	tygodnie	BL: 101,32; WK: 103,25	BL: 31,32\$; WK: 32,48\$	
<b>T-EMERGE (Bergenstal 2012)</b>	SITA+1OAD	177	24	-3,87	95% CI: -7,73; - 0,39	
	PL+1OAD	90	tygodnie	-4,25	95% CI: -9,28; 1,16	
<b>Trójglicerydy [mg/dl]</b>	<b>Charbonnel 2006</b>	SITA+1OAD	429	24	BL: 174,48; WK: 167,40	BL: 100,08\$; WK: 96,54\$
		PL+1OAD	206	tygodnie	BL: 186; WK: 205,48	BL: 127,54\$; WK: 164,74\$
	<b>DURATION-2 (Bergenstal 2010)#</b>	SITA+1OAD	161	26	0,95##	0,028
		2OAD	159	tygodnie	0,84##	0,025
<b>T-EMERGE (Bergenstal 2012)</b>	SITA+1OAD	177	24	-19,49	95% CI: -32,77; -5,31	
	PL+1OAD	90	tygodnie	-5,31	95% CI: -24,80; 14,17	
<b>FPG [mmol/l]</b>	<b>AWARD-5 (Nauck 2014)#</b>	SITA+1OAD	276	26	-0,97##	0,11
		PL+1OAD	135	tygodnie	-0,49##	0,16
	<b>Charbonnel 2006</b>	SITA+1OAD	454	24	BL: 9,4; WK: 8,4	BL: 2,3\$; WK: 2,2\$
		PL+1OAD	226	tygodnie	BL: 9,6; WK 9,9:	BL: 2,6\$; WK: 2,8\$
	<b>Derosa 2012a***</b>	SITA+1OAD	91	52	BL:7,94; WK: 6,17	BL: 0,89\$; WK: 0,28\$
		PL+1OAD	87	tygodnie	BL: 7,83; WK : 6,67	BL: 0,72\$; WK: 0,39\$
	<b>DURATION-2 (Bergenstal 2010)#***</b>	SITA+1OAD	161	26	-0,91##	0,21
		2OAD	158	tygodnie	-1,52##	0,21
	<b>HARMONY-3 (Ahren 2014)***</b>	SITA+1OAD	302	52	BL: 9,16; WK: 8,61	BL: 2,59\$; WK: 0,18
		PL+1OAD	101	tygodnie	BL: 9,04; WK: 9,64	BL: 2,34\$; WK: 0,31
	<b>Hermansen 2007***</b>	SITA+1OAD	106	24	-0,05##	95%CI: -0,54; 0,44
		PL+1OAD	106	tygodnie	1,02##	95%CI: 0,53; 1,52

<i>Lavalle-Gonzalez 2013</i> ***	SITA+1OAD	354	26	-1,12##	0,11
	PL+1OAD	181	tygodnie	0,14##	0,14
<i>Nauck 2007</i>	SITA+1OAD	382	52	-0,56##	95% CI: -0,81; -0,30
	2OAD	407	tygodnie	-0,42##	95% CI: -0,67; -0,17
<i>Raz 2008</i>	SITA+1OAD	96	30	-1,6	95% CI: -2,1; -1,1
	PL+1OAD	92	tygodnie	-0,2	95% CI: -0,7; 0,3
T-EMERGE ( <i>Bergental 2012</i> )	SITA+1OAD	177	24	-1,35##	0,14
	PL+1OAD	90	tygodnie	-0,07##	0,20

Tabela 83. Skuteczność (zmienne ciągłe): 104 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD\$)
HbA <sub>1c</sub> [%]	<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)</i> #	SITA+1OAD	297	104	-0,28##	0,065
		PL+1OAD	97	tygodnie	0,27##	0,113
	<i>Nauck 2007</i>	SITA+1OAD	248	104	-0,54##	95% CI: -0,64; -0,45
		2OAD	256	tygodnie	-0,51##	95% CI: -0,60; -0,42
Zmiana masy ciała [kg]	<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)</i> #	SITA+1OAD	300	104	-0,86##	0,237
		PL+1OAD	100	tygodnie	-1,00##	0,411
	<i>Nauck 2007</i>	SITA+1OAD	253	104	-1,6##	95% CI: -2,3; -1,0
		2OAD	261	tygodnie	0,7##	95% CI: 0,0; 1,3
Cholesterol całkowity [mg/dl]	<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)</i>	SITA+1OAD	302	104	-3,48	27,07\$
		PL+1OAD	101	tygodnie	-1,93	30,94\$
HDL [mg/dl]	<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)</i>	SITA+1OAD	302	104	1,16	7,73\$
		PL+1OAD	101	tygodnie	1,16	7,73\$
LDL [mg/dl]	<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)</i>	SITA+1OAD	302	104	-1,93	23,20\$
		PL+1OAD	101	tygodnie	-1,16	27,07\$
Trójglicerydy [mg/dl]	<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)</i>	SITA+1OAD	302	104	-13,29	106,28\$
		PL+1OAD	101	tygodnie	-3,54	88,57\$
FPG [mmol/l]	<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)</i> #	SITA+1OAD	299	104	-0,12##	0,160
		PL+1OAD	100	tygodnie	0,55##	0,277
	<i>Nauck 2007</i>	SITA+1OAD	249	104	-1,1##	95% CI: -1,4; -0,8
		2OAD	251	tygodnie	-1,0##	95% CI: -1,3; -0,7

Tabela 84. Skuteczność (zmienne dychotomiczne): 24-52 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
HbA <sub>1c</sub> ≤7%	<i>AWARD-5 (Nauck 2014)</i> **	SITA+1OAD	26 tygodni	315	120^^	38
		PL+1OAD		177	37^^	21
	<i>Charbonnel 2006</i>	SITA+1OAD	24 tygodnie	453	213	47
		PL+1OAD		224	41	18,3
	<i>DURATION-2 (Bergental)</i>	SITA+1OAD	26 tygodni	166	51^^	30,7
		2OAD		165	72^^	43,6



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
	<i>2010</i> )#**					
	<i>Hermansen 2007</i>	SITA+1OAD	24 tygodnie	102	11	10,8
		PL+1OAD		103	9	8,7
	<i>Lavalle-Gonzalez 2013</i> )#**	SITA+1OAD	26 tygodni	354	193^^	54,5
		PL+1OAD		181	54^^	29,8

Tabela 85. Skuteczność (zmienne dichotomiczne): 104 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
104 tygodnie						
HbA <sub>1c</sub> ≤7%	<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)</i> )#**	SITA+1OAD	104 tygodnie	297	94	32^^
		PL+1OAD		97	15	15^^

Tabela 86. Bezpieczeństwo: 24-52 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
Zdarzenia niepożądane	<i>AWARD-5 (Nauck 2014)</i>	SITA+1OAD	26 tygodni	315	185	59
		PL+1OAD		177	111	63
	<i>Charbonnel 2006</i>	SITA+1OAD	24 tygodnie	464	262	56,5
		PL+1OAD		237	128	54
	<i>DURATION-2 (Bergental 2010)</i>	SITA+1OAD	26 tygodni	166	59	35,54
		2OAD		165	61	36,97
	<i>Hermansen 2007</i>	SITA+1OAD	24 tygodnie	106	59	55,7
		PL+1OAD		106	43	40,6
	<i>Lavalle-Gonzalez 2013</i> )#	SITA+1OAD	26 tygodni	366	42	11,48
		PL+1OAD		183	31	16,94
	<i>Nauck 2007</i>	SITA+1OAD	52 tygodnie	588	419	71,3
		2OAD		584	444	76
	<i>Raz 2008</i>	SITA+1OAD	30 tygodnie	96	55	57,3
		PL+1OAD		94	56	59,6
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>AWARD-5 (Nauck 2014)</i>	SITA+1OAD	26 tygodni	315	14	4
		PL+1OAD		177	24	14
	<i>Charbonnel 2006</i>	SITA+1OAD	24 tygodnie	464	11	2,4
		PL+1OAD		237	7	3
	<i>Derosa 2012a</i>	SITA+1OAD	52 tygodnie	91	4	4,4^^
		PL+1OAD		87	3	3,4^^
	<i>DURATION-2 (Bergental 2010)</i>	SITA+1OAD	26 tygodni	172	5	2,9^^
		2OAD		172	7	4,1^^
	<i>Hermansen 2007</i>	SITA+1OAD	24 tygodnie	106	3	2,8
		PL+1OAD		106	1	0,9
	<i>Nauck 2007</i>	SITA+1OAD	52 tygodnie	588	16	2,7
		2OAD		584	21	3,6

	<i>Raz 2008</i>	SITA+1OAD	30 tygodni	96	0	0
		PL+1OAD		94	2	2,1
Zgony	<i>AWARD-5 (Nauck 2014)</i>	SITA+1OAD	26 tygodni	315	0	0
		PL+1OAD		177	0	0
	<i>Hermansen 2007</i>	SITA+1OAD	24 tygodnie	106	0	0
		PL+1OAD		106	0	0
	<i>Nauck 2007</i>	SITA+1OAD	52 tygodnie	588	1	0,2
		2OAD		584	2	0,3
	<i>Raz 2008</i>	SITA+1OAD	30 tygodni	96	0	0
		PL+1OAD		94	1	1,1
Hipoglikemie ogółem	<i>AWARD-5 (Nauck 2014)</i>	SITA+1OAD	26 tygodnie	315	15^^	4,8
		PL+1OAD		177	2^^	1,1
	<i>Charbonnel 2006</i>	SITA+1OAD	24 tygodni	464	6	1,3
		PL+1OAD		237	5	2,1
	<i>DURATION-2 (Bergental 2010)#</i>	SITA+1OAD	26 tygodni	166	5	3
		2OAD		165	1	1
	<i>Hermansen 2007</i>	SITA+1OAD	24 tygodnie	106	8	7,5
		PL+1OAD		106	3	2,8
	<i>Nauck 2007</i>	SITA+1OAD	52 tygodnie	588	29	4,9
		2OAD		584	187	32
	<i>Raz 2008</i>	SITA+1OAD	30 tygodni	96	1	1,0
		PL+1OAD		94	0	0
Hipoglikemie inne niż ciężkie	<i>AWARD-5 (Nauck 2014)</i>	SITA+1OAD	26 tygodnie	315	15^^	4,8
		PL+1OAD		177	2^^	1,1
	<i>Charbonnel 2006</i>	SITA+1OAD	24 tygodni	464	6	1,3
		PL+1OAD		237	5	2,1
	<i>DURATION-2 (Bergental 2010)#</i>	SITA+1OAD	26 tygodni	166	5	3
		2OAD		165	1	1
	<i>Hermansen 2007</i>	SITA+1OAD	24 tygodnie	106	8	7,5
		PL+1OAD		106	3	2,8
	<i>Nauck 2007</i>	SITA+1OAD	52 tygodnie	588	29	4,9
		2OAD		584	187	32
	<i>Raz 2008</i>	SITA+1OAD	30 tygodni	96	1	1,0
		PL+1OAD		94	0	0

Tabela 87. Bezpieczeństwo: 104 tygodnie



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
Hipoglikemie ogółem	<i>HARMONY-3 (Ahren 2013)</i>	SITA+1OAD	104 tygodnie	302	9	3^^
		PL+1OAD		101	5	5^^
	<i>Nauck 2007</i>	SITA+1OAD	104 tygodnie	588	31	5,3
		2OAD		584	199	34,1
Hipoglikemie inne niż ciężkie	<i>HARMONY-3 (Ahren 2013)</i>	SITA+1OAD	104 tygodnie	302	9	3^^
		PL+1OAD		101	5	5^^
	<i>Nauck 2007</i>	SITA+1OAD	104 tygodnie	588	31	5,3

	2OAD	584	199	34,1
--	------	-----	-----	------

### 9.5.5. Dane z badań dla porównania WILD+1OA vs PL+1OAD, WILD+1OAD vs 2OAD, WILD+1OAD vs NPH+1OAD

Tabela 88. Skuteczność (zmienne ciągle): 24-52 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD)
HbA <sub>1c</sub> [%]	Bolli 2009	WILD+1OAD	295	52 tygodnie	-0,6	CI: -0,71; -0,45
		2OAD	281		-0,6	CI: -0,77; -0,52
	Bosi 2007	WILD+1OAD	143	24 tygodnie	-0,9*	0,1
		PL+1OAD	130		0,2*	0,1
	Derosa 2012b	WILD+1OAD	81	52 tygodnie	Początkowa: 8,1 (SD=0,6) dla N=84	
					Końcowa: 6,9 (SD=0,1)	
		PL+1OAD	79		Początkowa: 8,2 (SD=0,7) dla N=83	
					Końcowa: 7,4 (SD=0,2)	
	Derosa 2014	WILD+1OAD	86	24 tygodnie	Delta from baseline: -1,0 Początkowa: 7,9 (SD=0,9) Końcowa: 6,9 (SD=0,4)	
		2OAD	81		Delta from baseline: -1,0 Początkowa: 7,7 (SD=0,7) Końcowa: 6,7 (SD=0,3)	
	Ferrannini 2009	WILD+1OAD	1118	52 tygodnie	-0,44	0,02
		2OAD	1072		-0,53	0,02
	Filozof 2010	WILD+1OAD	386	52 tygodnie	-0,81	0,06
		2OAD	393		-0,85	0,06
Forst 2015	WILD+1OAD	82	24 tygodnie	-0,5	0,9&	
	NPH+1OAD	79		-0,8	0,7&	
Garber 2008	WILD+1OAD	132	24 tygodnie	-0,58*	0,10	
	PL+1OAD	144		0,07*	0,09	
FPG [mmol/l]	Bolli 2009	WILD+1OAD	295	52 tygodnie	-1,0	CI: -1,30; -0,66
		2OAD	281		-1,6	CI: -1,95; -1,33
	Bosi 2007	WILD+1OAD	143	24 tygodnie	bd	bd
		PL+OAD	130		0,7*	0,2
	Derosa 2012b&&	WILD+1OAD	81	52 tygodnie	Początkowa: 7,83 (SD=0,83) dla N=84	
					Końcowa: 5,89 (SD=0,22)	
	PL+1OAD	79		Początkowa: 7,72 (SD=0,78) dla N=83		
				Końcowa: 6,5 (SD=0,33)		
Derosa 2014&&	WILD+1OAD	86	24 tygodnie	Delta from baseline: 0,72 Początkowa: 7,78 (SD=1) Końcowa: 7,06 (SD=0,56)		

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD)
BMI <sup>^^^</sup> /z miana masy [kg/m <sup>2</sup> /kg]		2OAD	81		Delta from baseline: 0,78 Początkowa: 7,67 (SD=0,89) Końcowa: 6,89 (SD=0,44)	-
	<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	1118	52 tygodnie	-1,01	0,06
		2OAD	1072		-1,14	0,06
	<i>Filozof 2010</i>	WILD+1OAD	386	52 tygodnie	-1,31*	0,14
		2OAD	393		-1,52*	0,14
	<i>Garber 2008</i>	WILD+1OAD	132	24 tygodnie	-0,3*	0,2
		PL+1OAD	144		0,2*	0,2
	<i>Bolli 2009</i>	WILD+1OAD	295	52 tygodnie	0,2	0,2
		2OAD	281		2,6	0,3
	<i>Bosi 2007</i>	WILD+1OAD	175	24 tygodnie	0,2^	0,3
		PL+1OAD	171		1,0	0,3
	<i>Derosa 2012b<sup>^^^</sup></i>	WILD+1OAD	81	52 tygodnie	BL: 27,9 (SD=1,5) dla N=84 WK: 25,8 (SD=0,5)	-
		PL+1OAD	79		BL: 27,8 (SD=1,4) dla N=83 WK: 26,0 (SD=0,6)	-
	<i>Derosa 2014<sup>^^^</sup></i>	WILD+1OAD	86	24 tygodnie	-0,5 BL: 27,9 (SD=1,6) WK: 27,4 (SD=1,2)	-
	2OAD	81		+0,4 BL: 27,6 (SD=1,3) WK: 28,0 (SD=1,7)	-	
<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	1118	52 tygodnie	-0,23	0,11	
	2OAD	1072		1,56	0,12	
<i>Garber 2008</i>	WILD+1OAD	132	24 tygodnie	-0,1	0,3	
	PL+1OAD	144		-0,4	0,3	
<i>Filozof 2010</i>	WILD+1OAD	513	52 tygodnie	0,08	bd	
	2OAD	494		1,36	bd	
Cholesterol całkowity [mg/dl]	<i>Bosi 2007&amp;</i>	WILD+1OAD	143	24 tygodnie	Zmiana procentowa: -1,61* (-1,39)	
		PL+1OAD	130		Zmiana procentowa: 1,69* (1,39)	
	<i>Derosa 2014</i>	WILD+1OAD	86	24 tygodnie	-14,3 BL: 193,9 (SD=25,1) WK: 179,6 (SD=16,9)	-
		2OAD	81		-2,6 BL: 191,3 (SD=22,6) WK: 188,7 (SD=20,1)	-
Trójglicerydy [mg/dl]	<i>Bosi 2007&amp;</i>	WILD+1OAD	143	24 tygodnie	Zmiana procentowa: 4,9* (5,4)	-

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD)	
LDL [mg/dl]	Derosa 2014	PL+OAD	130	24 tygodnie	Zmiana procentowa: 19,4* (5,6)	-	
		WILD+1OAD	86		-19,2 BL: 135,8 (SD=40,9) WK: 116,6 (SD=20,1)	-	
		2OAD	81		-17,4 BL: 144,7 (SD=50,2) WK: 127,3 (SD=26,4)	-	
		Bosi 2007&	WILD+1OAD		143	Zmiana procentowa: 1,91* (2,68)	-
			PL+1OAD		130	Zmiana procentowa: 0,63* (2,9)	-
			Derosa 2014		WILD+1OAD	86	-13,8 BL: 123,7 (SD=15,9) WK: 109,9 (SD=10,1)
	2OAD	81		-1,2 BL: 121,2 (SD=14,1) WK: 120,0 (SD=13,8)	-		
	Bosi 2007&	WILD+1OAD		143	Zmiana procentowa: 0,16* (1,39)	-	
		PL+1OAD	130	Zmiana procentowa: 1,89* (1,39)	-		
		Derosa 2014	WILD+1OAD	86	3,0 BL: 43,4 (SD=6,4) WK: 46,4 (SD=7,2)	-	
			2OAD	81	+2,0 BL: 41,2 (SD=5,6) WK: 43,2 (SD=6,3)	-	

Tabela 89. Skuteczność (zmiennie dychotomiczne): 24-52 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
HbA <sub>1c</sub> ≤7%	Ferrannini 2009	WILD+1OAD	52 tygodnie	1118	605 <sup>^^</sup>	54,1
		2OAD		1072	595 <sup>^^</sup>	55,5
	Filozof 2010	WILD+1OAD	52 tygodnie	386	114 <sup>^^</sup>	29,6
		2OAD		393	125 <sup>^^</sup>	31,9
	Forst 2015	WILD+1OAD	24 tygodnie	82	40 <sup>^^</sup>	48,8
		NPH+1OAD		79	48 <sup>^^</sup>	60,8
	Garber 2008	WILD+1OAD	24 tygodnie	132	28 <sup>^^</sup>	21,2
		PL+1OAD		144	17 <sup>^^</sup>	12

Tabela 90. Skuteczność (zmiennie ciągłe): 104 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres leczenia [tyg.]	Średnia zmiana	SE (SD)	Wartość p
HbA <sub>1c</sub> [%]	Ferrannini 2009	WILD+1OAD	1051	104	-0,1*	0,0	bd
		2OAD	1009	tygodnie	-0,1*	0,0	
FPG [mmol/l]	Ferrannini 2009	WILD+1OAD	1051	104	-0,5*	0,1	0,066
		2OAD	1009	tygodnie	-0,7*	0,1	

Masa ciała [kg]	<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	1051	104	-0,3 (masa ciała, kg, przeliczyć)*	0,1	<0,001
		2OAD	1009	tygodnie	1,2*	0,1	
Trójglicerydy [mg/dl]	<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	1051	104	Bd	Bd	0,039
		2OAD	1009	tygodnie	bd	bd	
Cholesterol całkowity [mg/dl]	<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	1051	104	Bd	Bd	<0,001
		2OAD	1009	tygodnie	bd	bd	

Tabela 91. Skuteczność (zmienne dychotomiczne): 104 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
HbA <sub>1c</sub> ≤7%	<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	104 tygodnie	1051	388 <sup>^^</sup>	36,9
		2OAD		1009	386 <sup>^^</sup>	38,3

Tabela 92. Bezpieczeństwo: 24-52 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%	
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>Bolli 2009</i>	WILD+1OAD	52 tygodnie	295	200 <sup>^^</sup>	67,8	
		2OAD		280	191 <sup>^^</sup>	68,2	
	<i>Bosi 2007</i>	WILD+1OAD	24 tygodnie	183	119	65,0	
		PL+OAD		181	115	63,5	
	<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	52 tygodnie	1389	1035	74,5	
		2OAD		1383	1121	81,1	
	<i>Filozof 2010</i>	WILD+1OAD	52 tygodnie	510	315 <sup>^^</sup>	61,8	
		2OAD		493	302	61,3	
	<i>Forst 2015</i>	WILD+1OAD	24 tygodnie	82	48	58,5	
		NPH+1OAD		79	49	62,0	
	<i>Garber 2008</i>	WILD+1OAD	24 tygodnie	170	114	67,1	
		PL+1OAD		176	113	64,2	
	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>Bosi 2007</i>	WILD+1OAD	24 tygodnie	185	7	3,8
			PL+1OAD		182	30	16,5
<i>Derosa 2012b</i>		WILD+1OAD	52 tygodnie	84	5	6 <sup>^^</sup>	
		PL+1OAD		83	6	7,2 <sup>^^</sup>	
<i>Derosa 2014</i>		WILD+1OAD	24 tygodnie	86	0	0	
		2OAD		81	8	9,9 <sup>^^</sup>	
<i>Ferrannini 2009</i>		WILD+1OAD	52 tygodnie	1396	67	4,8 <sup>^^</sup>	
		2OAD		1393	107	7,7 <sup>^^</sup>	
<i>Filozof 2010</i>		WILD+1OAD	52 tygodnie	513	33	6,4 <sup>^^</sup>	
		2OAD		494	22	4,5 <sup>^^</sup>	
<i>Forst 2015</i>		WILD+1OAD	24 tygodnie	83	4	4,8	
		NPH+1OAD		79	1	1,3	
<i>Garber 2008</i>	WILD+1OAD	24 tygodnie	132	4	3,0		
	PL+1OAD		144	2	1,4		
Zgony	<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	52 tygodnie	1389	2	0,1*	
		2OAD		1383	3	0,2*	



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%	
	<i>Filozof 2010</i>	WILD+1OAD	52 tygodnie	513	1	0,19 <sup>^^</sup>	
		2OAD		494	1	0,20 <sup>^^</sup>	
	<i>Forst 2015</i>	WILD+1OAD	24 tygodnie	82	0	0	
		NPH+1OAD		79	1	1,3	
	Hipoglikemie ogółem	<i>Bolli 2009</i>	WILD+1OAD	52 tygodnie	295	1	<1 <sup>^^</sup>
			2OAD		280	1	<1 <sup>^^</sup>
<i>Bosi 2007</i>		WILD+1OAD	24 tygodnie	183	1	<1 <sup>^^</sup>	
		PL+1OAD		181	1	<1 <sup>^^</sup>	
<i>Ferrannini 2009</i>		WILD+1OAD	52 tygodnie	1389	23	1,7	
		2OAD		1383	224	16,2	
<i>Forst 2015</i>		WILD+1OAD	24 tygodnie	82	12	14,6	
		NPH+1OAD		79	23	29,1	
<i>Garber 2008</i>		WILD+1OAD	24 tygodnie	170	2	1,2	
		PL+1OAD		176	1	0,6	
Ciężkie hipoglikemie		<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	52 tygodnie	1389	0	0
			2OAD		1383	10	<1 <sup>^^</sup>
	<i>Garber 2008</i>	WILD+1OAD	24 tygodnie	170	0	0	
		PL+OAD		176	1	<1	
Hipoglikemie inne niż ciężkie	<i>Bolli 2009</i>	WILD+1OAD	52 tygodnie	295	1	<1 <sup>^^</sup>	
		2OAD		280	1	<1 <sup>^^</sup>	
	<i>Bosi 2007</i>	WILD+1OAD	24 tygodnie	183	1	<1 <sup>^^</sup>	
		PL+1OAD		181	1	<1 <sup>^^</sup>	
	<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	52 tygodnie	1389	23 <sup>^^</sup>	1,7 <sup>^^</sup>	
		2OAD		1383	214 <sup>^^</sup>	15,5 <sup>^^</sup>	
	<i>Forst 2015</i>	WILD+1OAD	24 tygodnie	82	12	14,6	
		NPH+1OAD		79	23	29,1	
	<i>Garber 2008</i>	WILD+1OAD	24 tygodnie	170	2 <sup>^^</sup>	1,2 <sup>^^</sup>	
		PL+OAD		176	0 <sup>^^</sup>	0,6 <sup>^^</sup>	

Tabela 93. Bezpieczeństwo: 104 tygodnie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia [tyg.]	N	n	%
Hipoglikemie ogółem	<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	104 tygodnie	1553	35	2,3
		2OAD		1546	281	18,2
Hipoglikemie inne niż ciężkie	<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+1OAD	104 tygodnie	1553	35	2,3
		2OAD		1546	281	18,2

## 9.6. Szczegółowe wyniki porównania pośredniego MTC

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki porównania pośredniego. Kolorem fioletowym oznaczone zostały wyniki, które zostały uwzględnione w Rozdziale 4.2.

### 9.6.1. Skuteczność kliniczna

Tabela 94. Wyniki analizy skuteczności (HbA<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub> ≤7%, FPG, BMI) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 24-52 tyg. leczenia

ALO+OAD vs	HbA <sub>1c</sub> [%]		HbA <sub>1c</sub> ≤7%		FPG [mmol/l]		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	
	MD (95% CI)	OR (95% CI)*	MD (95% CI)	OR (95% CI)*	MD (95% CI)	OR (95% CI)*	MD (95% CI)	OR (95% CI)*
<b>NPH+OAD</b>	0,22 (-1,99; 2,46)	0,25 (-2,00; 2,54)	0,85 (0,44; 1,64)	0,82 (0,32; 2,08)	-	-	-	-
<b>LINA+OAD</b>	-0,18 (-0,27; -0,08)	-0,11 (-0,38; 0,18)	1,82 (1,39; 2,39)	1,61 (0,87; 2,63)	-0,58 (-0,81; -0,35)	-0,24 (-0,83; 0,39)	1,78 (1,58; 1,99)	1,26 (0,38; 1,89)
<b>SAKS+OAD</b>	-0,16 (-0,24; -0,07)	-0,13 (-0,36; 0,11)	1,88 (1,45; 2,43)	1,70 (1,04; 2,59)	-0,66 (-0,89; -0,43)	-0,40 (-0,93; 0,18)	0,06 (-0,09; 0,20)	0,06 (-0,57; 0,66)
<b>SITA+OAD</b>	-0,06 (-0,15; 0,03)	-0,04 (-0,26; 0,19)	1,64 (1,23; 2,21)	1,57 (0,97; 2,47)	-0,51 (-0,73; -0,29)	-0,22 (-0,69; 0,29)	0,23 (0,06; 0,41)	0,32 (-0,18; 0,80)
<b>WILD+OAD</b>	-0,08 (-0,16; 0,00)	0,00 (-0,23; 0,24)	1,39 (1,12; 1,73)	1,34 (0,81; 2,17)	-0,46 (-0,65; -0,26)	-0,23 (-0,72; 0,29)	0,09 (-0,03; 0,21)	0,15 (-0,32; 0,61)
<b>Rodzaj modelu</b>	Stąły	Losowy	Stąły	Losowy	Stąły	Losowy	Stąły	Losowy

\*OR dla punktu końcowego HbA<sub>1c</sub> ≤7%

Tabela 95. Wyniki analizy skuteczności (cholesterol całkowity, trójglicerydy, HDL, LDL) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 24-52 tyg. leczenia

ALO+OAD vs	Cholesterol całkowity [mg/dl]		Trójglicerydy [mg/dl]		LDL [mg/dl]		HDL [mg/dl]	
	MD (95% CI)	OR (95% CI)*	MD (95% CI)	OR (95% CI)*	MD (95% CI)	OR (95% CI)*	MD (95% CI)	OR (95% CI)*
<b>NPH+OAD</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>LINA+OAD</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>SAKS+OAD</b>	3,05 (-8,23; 14,40)	2,94 (-10,35; 16,48)	3,16 (-50,08; 56,39)	2,62 (-57,23; 61,85)	-18,74 (-28,24; -9,27)	-18,82 (-32,26; -4,97)	1,17 (-1,66; 4,00)	1,18 (-3,50; 5,83)
<b>SITA+OAD</b>	-0,95 (-7,00; 5,08)	-0,97 (-8,73; 6,85)	6,58 (-16,77; 29,76)	6,27 (-25,40; 38,49)	-0,15 (-5,56; 5,38)	-0,05 (-9,66; 9,31)	0,72 (-0,79; 2,21)	0,64 (-2,47; 3,64)
<b>WILD+OAD</b>	5,03 (-1,83; 11,84)	5,00 (-3,80; 14,03)	5,16 (-11,56; 22,16)	5,67 (-22,05; 33,98)	3,42 (-2,96; 9,85)	3,08 (-7,66; 12,75)	-0,47 (-2,21; 1,29)	-0,76 (-4,52; 2,53)
<b>Rodzaj modelu</b>	Stąły	Losowy	Stąły	Losowy	Stąły	Losowy	Stąły	Losowy

Tabela 96. Wyniki analizy skuteczności (HbA<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub> ≤7%, FPG, BMI) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 76-104 tyg. leczenia

ALO+OAD vs	HbA <sub>1c</sub> [%]		HbA <sub>1c</sub> ≤7%		FPG [mmol/l]		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	
	MD (95% CI)	OR (95% CI)*	MD (95% CI)	OR (95% CI)*	MD (95% CI)	OR (95% CI)*	MD (95% CI)	OR (95% CI)*
NPH+OAD	-	-	-	-	-	-	-	-
LINA+OAD	-0,33 (-0,46; -0,20)	-0,33 (-1,26; 0,59)	1,55 (1,16; 2,06)	1,54 (0,95; 2,50)	-	-	0,84 (0,27; 1,41)	0,83 (-3,94; 5,56)
SAKS+OAD	-0,07 (-0,22; 0,08)	-0,06 (-0,93; 0,82)	-	-	-0,33 (-0,69; 0,03)	-0,33 (-1,24; 0,59)	-0,87 (-1,27; -0,47)	-0,87 (-5,65; 3,85)
SITA+OAD	-0,11 (-0,27; 0,05)	-0,11 (-0,99; 0,77)	-	-	-	-	0,46 (-0,53; 1,45)	0,47 (-4,38; 5,26)
WILD+OAD	-0,13 (-0,27; 0,01)	-0,13 (-1,07; 0,81)	1,34 (1,03; 1,74)	1,33 (0,84; 2,14)	-0,68 (-0,97; -0,39)	-0,67 (-1,56; 0,20)	-1,32 (-1,69; -0,96)	-1,32 (-6,07; 3,42)
Rodzaj modelu	Staty	Losowy	Staty	Losowy	Staty	Losowy	Staty	Losowy

\*OR dla punktu końcowego HbA<sub>1c</sub> ≤7%

Tabela 97. Wyniki analizy skuteczności (cholesterol całkowity, trójglicerydy, HDL, LDL) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 76-104 tyg. leczenia

ALO+OAD vs	Cholesterol całkowity [mg/dl]		Trójglicerydy [mg/dl]		LDL [mg/dl]		HDL [mg/dl]	
	MD (95% CI)	OR (95% CI)*	MD (95% CI)	OR (95% CI)*	MD (95% CI)	OR (95% CI)*	MD (95% CI)	OR (95% CI)*
NPH+OAD	-	-	-	-	-	-	-	-
LINA+OAD	-3,60 (-6,92; -0,27)	-3,60 (-12,25; 4,96)	-8,02 (-25,55; 9,53)	-8,02 (-34,77; 18,83)	-0,89 (-4,42; 2,63)	-0,93 (-6,94; 5,20)	-0,70 (-1,78; 0,38)	-0,70 (-2,72; 1,31)
SAKS+OAD	-	-	-	-	-	-	-	-
SITA+OAD	-	-	-	-	-	-	-	-
WILD+OAD	-	-	-	-	-	-	-	-
Rodzaj modelu	Staty	Losowy	Staty	Losowy	Staty	Losowy	Staty	Losowy

### 9.6.2. Bezpieczeństwo

Tabela 98. Wyniki analizy bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 24-52 tyg. leczenia

ALO+OAD vs	Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych		Zdarzenia niepożądane ogółem	
		OR (95% CI)		
NPH+OAD	13,30 (1,26; 419,51)	12,68 (0,72; 562,50)	0,86 (0,43; 1,77)	0,83 (0,36; 1,90)
LINA+OAD	0,84 (0,20; 3,38)	0,89 (0,14; 5,71)	1,15 (0,78; 1,70)	1,15 (0,69; 1,90)
SAKS+OAD	1,01 (0,36; 2,92)	0,96 (0,23; 4,00)	1,01 (0,74; 1,37)	1,00 (0,67; 1,49)
SITA+OAD	2,22 (0,82; 6,21)	1,92 (0,46; 7,72)	1,02 (0,75; 1,39)	1,02 (0,69; 1,51)
WILD+OAD	2,50 (0,93; 7,03)	2,29 (0,56; 9,61)	1,01 (0,73; 1,38)	0,97 (0,63; 1,45)
Rodzaj modelu	Stały	Losowy	Stały	Losowy

Tabela 99. Wyniki analizy bezpieczeństwa (hipoglikemia, ciężkie hipoglikemie, hipoglikemie inne niż ciężkie) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 24-52 tyg. leczenia

ALO+OAD vs	Hipoglikemie		Ciężkie hipoglikemie		Hipoglikemie inne niż ciężkie	
		OR (95% CI)				
NPH+OAD	0,21 (0,06; 0,70)	0,09 (0,00; 2,93)	-	-	0,23 (0,07; 0,80)	0,06 (0,00; 2,75)
LINA+OAD	0,43 (0,18; 1,05)	0,38 (0,02; 4,50)	-	-	0,52 (0,21; 1,29)	0,39 (0,02; 5,45)
SAKS+OAD	0,53 (0,24; 1,19)	0,30 (0,02; 2,55)	$5,90 \times 10^{-11}$ ( $3,29 \times 10^{-49}$ ; $1,12 \times 10^{26}$ )	$1,11 \times 10^{13}$ ( $5,22 \times 10^{51}$ ; $3,57 \times 10^{20}$ )	0,55 (0,24; 1,25)	0,27 (0,01; 2,78)
SITA+OAD	0,34 (0,14; 0,82)	0,11 (0,01; 0,98)	-	-	0,41 (0,17; 0,99)	0,11 (0,00; 1,15)

ALO+OAD vs	Hipoglikemie	Ciężkie hipoglikemie	Hipoglikemie inne niż ciężkie
OR (95% CI)			
WILD+OAD	0,51 (0,20; 1,29)	2,75 x 10 <sup>3</sup> (1,83 x 10 <sup>-22</sup> ; 3,05 x 10 <sup>36</sup> )	5,40 x 10 <sup>3</sup> (3,07 x 10 <sup>-22</sup> ; 4,19 x 10 <sup>32</sup> )
Rodzaj modelu	Stały	Stały	Stały
	Losowy	Losowy	Losowy

Tabela 100. Wyniki analizy bezpieczeństwa (hipoglikemie, ciężkie hipoglikemie, hipoglikemie inne niż ciężkie) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MITC dla 76-104 tyg. leczenia

ALO+OAD vs	Hipoglikemie	Ciężkie hipoglikemie	Hipoglikemie inne niż ciężkie
OR (95% CI)			
NPH+OAD	-	-	-
LINA+OAD	0,31 (0,15; 0,59)	0,00 (0,00; 1,09)	0,31 (0,15; 0,58)
SAKS+OAD	0,66 (0,29; 1,40)	1,16 (0,00; 2,43 x 10 <sup>30</sup> )	0,68 (0,30; 1,44)
SITA+OAD	0,46 (0,22; 0,93)	0,51 (0,01; 43,34)	0,48 (0,22; 0,95)
WILD+OAD	0,43 (0,21; 0,85)	-	0,45 (0,21; 0,87)
Rodzaj modelu	Stały	Stały	Stały
	Losowy	Losowy	Losowy

## 9.7. Ocena w skali Jadad

Tabela 101. Opis skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
<b>MAX</b>	<b>5</b>

Tabela 102. Ocena badań zgodnie z kryteriami skali *Jadad*

Badanie	Randomizacja	Opis metody randomizacji	Podwójne zaślepienie	Opis metody zaślepienia	Opis utraty pacjentów	Ocena w skali JADAD
<b>ALOGLIPTYNA</b>						
<i>DeFronzo 2012</i>	1	1	1	1	1	5
<i>Del Prato 2014</i>	1	1	1	1	1	5
<i>Nauck 2009</i>	1	1	1	1	1	5
<i>Pratley 2009</i>	1	1	1	1	1	5
<b>LINAGLIPTYNA</b>						
<i>Gallwitz 2012</i>	1	1	1	1	1	5
<i>Haak 2012</i>	1	1	1	0	1	4
<i>Taskinen 2011</i>	1	1	1	0	1	4
<b>SAKSAGLIPTYNA</b>						
<i>Chacra 2009</i>	1	1	1	1	1	5
<i>DeFronzo 2009</i>	1	1	1	1	1	5
<i>Jadzinsky 2009</i>	1	1	1	0	1	4
<b>GENERATION (Scherthaner 2015)</b>	1	1	1	0	1	4



<i>Göke 2010</i>	1	1	1	0	1	4
<i>PROMPT (Hermans 2012)</i>	1	1	1	0	1	4
<b>SITAGLIPTYNA</b>						
<i>AWARD-5 (Nauck 2014)</i>	1	1	1	0	1	4
<i>Charbonnel 2006</i>	1	1	1	0	1	4
<i>Derosa 2012a</i>	1	1	1	1	1	5
<i>DURATION-2 (Bergenstal 2010)</i>	1	1	1	1	1	5
<i>HARMONY-3 (Ahren 2014)</i>	1	1	1	0	1	4
<i>Hermansen 2007</i>	1	1	1	0	1	4
<i>Lavalle-González 2013</i>	1	1	1	0	1	4
<i>Nauck 2007</i>	1	1	1	0	1	4
<i>Raz 2008</i>	1	1	1	0	1	4
<i>T-EMERGE (Bergenstal 2012)</i>	1	1	1	1	1	5
<b>WILDAGLIPTYNA</b>						
<i>Bolli 2009</i>	1	1	0 <sup>^</sup>	0	1	3
<i>Bosi 2007</i>	1	0	1	0	1	3
<i>Derosa 2012b</i>	1	1	1	1	1	5
<i>Derosa 2014</i>	1	1	1	1	1	5
<i>Ferrannini 2009</i>	1	0	1	1	1	4
<i>Filozof 2010</i>	1	1	1	1	1	5
<i>Forst 2015</i>	1	1	1	0	1	4
<i>Garber 2008</i>	1	1	1	1	1	5

<sup>^</sup>W badaniu Bolli 2009 podwójnemu zaślepieniu (*double-blind*) podlegał początkowy 24-tygodniowy okres

## 9.8. Formularze ekstrakcji danych

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

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....

Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
-----------	-------------	----------------

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

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

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

### 9.8.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

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

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

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

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

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

---

---

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

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

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

---

---

---

---

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

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

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

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

---



---



---



---

## 10. PIŚMIENNICTWO

### 10.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.
5. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Instytut Arcana. Kraków 2016. Praca nieopublikowana.
6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
7. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004; 328: 1490-1494.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
9. Findings of Bayesian Mixed Treatment Comparison Meta-Analyses: Comparison and Exploration Using Real-World Trial Data and Simulation. AHRQ Publication No. 13-EHC039-EF February 2013.
10. A E Ades, Nicky Welton, Guobing Lu Introduction to Mixed Treatment Comparisons, available at <http://www.bristol.ac.uk/social-community-medicine/media/mpes/intro-to-mtc.pdf>.
11. G. Woodworth, Biostatistics: A Bayesian Introduction, Wiley 2004.
12. J Deeks and J Higgins on behalf of the Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration Statistical algorithms in Review Manager 5, 2010.
13. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment:GUIDELINECOMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, February 2013.
14. Jeroen P. Jansen, et al. Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis Study Questionnaire to Assess Relevance and Credibility to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC GoodPractice Task Force Report, Value in health 17 (2014) 157–173.
15. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. Stat Med. 2010 Mar 30;29(7-8):932-44. doi: 10.1002/sim.3767.

### 10.2. Piśmiennictwo do analizy głównej

#### ALO+1OAD vs PL+1OAD, ALO+1OAD vs 2OAD

1. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley RE Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(5): 1615 – 1622.

2. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania *DeFronzo* 2012 (NCT00328627) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00328627> [stan na październik 2016 r.].
3. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(12): 1239 – 1246.
4. Final Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Durability of the Efficacy and Safety of Alogliptin Compared to Glipizide When Used in Combination with Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes [Niepublikowany pełny raport z badania klinicznego *Del Prato 2014*, udostępniony przez Zleceniodawcę wyłącznie na potrzeby oceny HTA - materiały poufne].
5. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania *Del Prato* 2014 (NCT00856284) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00856284> [stan na październik 2016 r.].
6. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Wilson C, Fleck P Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared to glipizide over 2 years when used in combination with metformin *Diabetologia.* 2013; 56: S52 - S53.
7. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study *Int J Clin Pract.* 2009; 63(1): 46 – 55.
8. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania *Nauck* 2009 (NCT00286442) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00286442> [stan na październik 2016 r.].
9. Final Report, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of SYR110322 (SYR-322) When Used in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes [Niepublikowany pełny raport z badania klinicznego *Nauck 2009*, udostępniony przez Zleceniodawcę wyłącznie na potrzeby oceny HTA - materiały poufne].
10. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(2): 167 – 176.
11. Final Report, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of SYR110322 (SYR-322) When Used in Combination with a Sulfonylurea in Subjects with Type 2 Diabetes [Niepublikowany pełny raport z badania klinicznego *Nauck 2009*, udostępniony przez Zleceniodawcę wyłącznie na potrzeby oceny HTA - materiały poufne].

#### **NPH+1OAD vs WILD+1OAD**

1. Forst T, Koch C, Dworak M Vildagliptin versus insulin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with sulfonylurea: results from a randomized, 24 week study *Curr Med Res Opin.* 2015; 31(6): 1079 - 1084

#### **LINA+1OAD vs 2OAD, LINA+1OAD vs PL+1OAD**

1. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ 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 *Lancet.* 2012; 380: 475 – 483
2. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania *Gallwitz* 2012 (NCT00622284) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00622284> [stan na październik 2016 r.].
3. Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, Eynatten M, Woerle HJ Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study *Diabetes, obesity & metabolism.* 2012; 14: 565 - 574
4. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(1): 65 – 74
5. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania *Taskinen* 2011 (NCT00601250) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00601250> [stan na październik 2016 r.].



#### **SAKS+1OAD vs 2OAD, SAKS+1OAD vs PL+1OAD**

1. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial *Int J Clin Pract.* 2009; 63(9): 1395 – 1406.
2. Chacra AR, Tan GH, Ravichandran S, List J, Chen R Safety and efficacy of saxagliptin in combination with submaximal sulphonylurea versus up-titrated sulphonylurea over 76 weeks *Diab Vasc Dis Res.* 2011; 8(2): 150 – 159
3. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Gross JL, Duan RY, Ravichandran S, Chen RS The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone *Diabetes Care.* 2009; 32(9): 1649 – 1655.
4. Jadzinsky M, Pf+tzner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, et al., 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 *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(6): 611 – 622.
5. Scherthner G, Dur+Yn-Garcia S, Hanefeld M, Langslet G, Niskanen L, +zstgren CJ, Malvolti E, Hardy E Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled study (GENERATION) *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17(7): 630 – 638.
6. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania *Scherthner* 2015 (NCT01006603) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01006603> [stan na październik 2016 r.]
7. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist +, Gause-Nilsson I Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: A 52-week randomised controlled trial *Int J Clin Pract.* 2010; 64(12): 1619 – 1631.
8. Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist +, Gause-Nilsson I Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: Long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial *Int J Clin Pract.* 2013; 67(4): 307 – 316.
9. Mintz ML, Minervini G Saxagliptin versus glipizide as add-on therapy to metformin: assessment of hypoglycemia *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(5): 761 – 770.
10. Hermans MP, Delibasi T, Farmer I, Lohm L, Maheux P, Piatti P, Malvolti E, J+Trgens S, Charbonnel B Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: The PROMPT study *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(10): 1635 – 1645.

#### **SITA+1OAD vs 2OAD, SITA+1OAD vs PL+1OAD**

1. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5) *Diabetes Care.* 2014; 37(8): 2149 - 2158
2. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania *Nauck* 2014 (NCT00734474) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00734474> [stan na październik 2016 r.]
3. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone *Diabetes Care.* 2006; 29(12): 2638 - 2643
4. Derosa G, Carbone A, Franzetti I, Querci F, Fogari E, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, Cicero AF, Maffioli P Effects of a combination of sitagliptin plus metformin vs metformin monotherapy on glycemic control, beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetic patients *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 98(1): 51 - 60
5. Derosa G, Carbone A, D'Angelo A, Querci F, Fogari E, Cicero AF, Maffioli P A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating sitagliptin action on insulin resistance parameters and  $\beta$ -cell function *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13: 2433 - 2442
6. Derosa G, Carbone A, D'Angelo A, Querci F, Fogari E, Cicero AF, Maffioli P Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin *Intern Med.* 2013; 52(19): 2179 - 2187

7. Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, Wilhelm K, Malone J, Porter LE Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial *Lancet*. 2010; 376(9739): 431 - 439
8. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania *Bergenstal* 2010 (NCT00637272) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00637273> [stan na październik 2016 r.]
9. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, Feinglos MN HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin *Diabetes Care*. 2014; 37(8): 2141 - 2148
10. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania *Ahren* 2014 (NCT00838903) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00838903> [stan na październik 2016 r.]
11. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9(5): 733 - 745
12. Lavallo-Gonzalez 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 *Diabetologia*. 2013; 56(12): 2582 - 2592
13. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania *Lavalle-Gonzalez* 2013 (NCT01106677) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01106677> [stan na październik 2016 r.]
14. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonilurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9(2): 194 - 205
15. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study *Int J Clin Pract*. 2010; 64: 562 – 576
16. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania *Nauck* 2007 (NCT00094770) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00094770> [stan na październik 2016 r.]
17. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(2): 537 - 550
18. Bergenstal RM, Forti A, Chiasson JL, Woloschak M, Boldrin M, Balena R Efficacy and safety of taspoglutide versus sitagliptin for type 2 diabetes mellitus (T-Emerge 4 Trial) *Diabetes Ther*. 2012; 3(1): 1 - 19

#### **WILD+1OAD vs 2OAD, WILD+1OAD vs PL+1OAD**

1. Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11(6): 589 – 595
2. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10(1): 82 - 90
3. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin *Diabetes Care*. 2007; 30(4): 890 - 895
4. Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, Cicero AF, Maffioli P Vildagliptin added to metformin on beta-cell function after a euglycemic hyperinsulinemic and hyperglycemic clamp in type 2 diabetes patients *Diabetes technology & therapeutics*. 2012; 14: 475 - 484
5. Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF, Maffioli P Evaluation of the positive effects on insulin-resistance and beta-cell measurements of vildagliptin in addition to metformin in type 2 diabetic patients *Pharmacol Res*. 2013; 73: 20 - 26

6. Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF, Maffioli P Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: a 12-month, placebo-controlled study *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(18): 2581 - 2591
7. Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, Fogari E, D'Angelo A, Maffioli P Vildagliptin compared to glimepiride on post-prandial lipemia and on insulin resistance in type 2 diabetic patients *Metab Clin Exp.* 2014; 63(7): 957 - 967
8. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahr+ęn B, Byiers S, Shao Q, Dejager S Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(2): 157 – 166
9. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12(9): 780 - 789
10. Filozof C, Gautier JF A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study *Diabet Med.* 2010; 27(3): 318 - 326
11. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbj+Árnsdottir S, Camisasca RP, Couturier A, Baron MA Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10(11): 1047 - 1056

### 10.3. Piśmiennictwo do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

1. FDA 25/01/2013  
(dostęp *online*: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/022271s005lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022271s005lbl.pdf)) [stan na październik 2016 r.].
2. FDA 28/08/2015  
(dostęp *online*: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm459579.htm>) [stan na październik 2016 r.].
3. FDA 04/05/2016  
(dostęp *online*: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm494252.htm>) [stan na październik 2016 r.].
4. EMA 20/11/2014  
(dostęp *online*: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annex\\_to\\_CHMP\\_highlights/2014/11/WC500177878.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2014/11/WC500177878.pdf)) [stan na październik 2016 r.].
5. EMA 04/12/2014  
(dostęp *online*: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2014/12/WC500179045.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/12/WC500179045.pdf)) [stan na październik 2016 r.].
6. EMA 04/2015  
(dostęp *online*: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2015/05/WC500187016.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/05/WC500187016.pdf)) [stan na październik 2016 r.].
7. EMA 10/2015  
(dostęp *online*: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2015/11/WC500197320.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/11/WC500197320.pdf)) [stan na październik 2016 r.].
8. EMA 02/2016

(dostęp online: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2016/04/WC500204568.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/04/WC500204568.pdf))  
 [stan na październik 2016 r.].

9. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002182/WC500152272.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002182/WC500152272.pdf) [stan na październik 2016 r.].
10. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002182/WC500152273.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002182/WC500152273.pdf) [stan na październik 2016 r.].
11. Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 391-404.
12. Smith RJ, Goldfine AB, Hiatt WR. Evaluating the Cardiovascular Safety of New Medications for Type 2 Diabetes: Time to Reassess? *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):738-42.
13. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1327-35.
14. Piątkiewicz P, Buraczewska-Leszczyńska B, Kuczerowski R, Bernat-Karpińska M, Rabijewski M, Kowrach M. Ciężka hipoglikemia u pacjentów w starszym wieku z cukrzycą typu 2 oraz z towarzyszącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 8: 779-785.

#### 10.4. Piśmiennictwo do przeglądów systematycznych

1. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open* 2015;5:e005892.
2. Esposito K, Chiodini P, Capuano A et al. Baseline glycaemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors. *Endocrine* 2014; 46:43-51.
3. Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative effectiveness of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther* 2014; 5:1-41.

#### 10.5. Piśmiennictwo do ograniczeń i dyskusji

1. Findings of Bayesian Mixed Treatment Comparison Meta-Analyses: Comparison and Exploration Using Real-World Trial Data and Simulation, AHRQ Publication No. 13-EHC039-EF February 2013.
2. A E Ades, Nicky Welton, Guobing Lu Introduction to Mixed Treatment Comparisons, available at <http://www.bristol.ac.uk/social-community-medicine/media/mpes/intro-to-mtc.pdf>
3. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS & COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, February 2013.
4. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*. 2010 Mar 30;29(7-8):932-44. doi: 10.1002/sim.3767.
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
8. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Instytut Arcana. Kraków 2016. Praca nieopublikowana.

9. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1 (Use of glycosylated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation).
10. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. The Journal of Clinical and Applied Research and Education 2016; 39, sup. 1.
11. AACE/ACE Consensus Statement. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 Diabetes Management Algorithm – 2016 Executive Summary. Endocrine Practice 2016; 22 (1).

## 10.6. Badania wyłączone z analizy głównej

### ALO+1OAD vs PL+1OAD, ALO+1OAD vs 2OAD

1. Kato S, Kirigaya H, Gyotoku D, Inuma N, Kusakawa Y, Iguchi K, Nakachi T, Fukui K, Kimura K, Umemura S DPP-4 inhibition by alogliptin improves the coronary flow reserve evaluated by phase contrast cine magnetic resonance imaging in type 2 diabetic patients with coronary artery disease Circulation. 2013; 128.
2. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, Zaccaro E, Coleman CI Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis PLoS One. 2015; 10(4): e0125879.
3. Burant C, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley R, DeFronzo R Effect of alogliptin combined with pioglitazone on beta cell function and insulin resistance in metformin-treated patients with type 2 diabetes Diabetologia. 2009; 52(S1): S314 - S315.
4. Eliasson B, Moller-Goede D, Eeg-Olofsson K, Wilson C, Cederholm J, Fleck P, Diamant M, Taskinen MR, Smith U Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: A randomised double-blind placebo-controlled study Diabetologia. 2012; 55(4): 915 – 925.
5. Fleck P, Wilson C Effect of alogliptin combined with pioglitazone on lipids and lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes Diabetes. 2012; 61: A300.
6. Fleck P, Wilson C Effect of alogliptin in combination with pioglitazone on glycemic control by baseline A1C Diabetes. 2012; 61: A295.
7. Kurozumi A, Okada Y, Mori H, Arao T, Tanaka Y Efficacy of +-glucosidase inhibitors combined with dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor (alogliptin) for glucose fluctuation in patients with type 2 diabetes mellitus by continuous glucose monitoring Journal of Diabetes Investigation. 2013; 4(4): 393 – 398.
8. Moller-Goede DL, Eliasson B, Van Raalte DH, Mari A, Tura A, Eeg-Olofsson K, Wilson C, Cederholm J, Fleck P, Taskinen MR, Smith U, Diamant M The effect of alogliptin and alogliptin combined with pioglitazone on +-cell function in type 2 diabetic patients: A randomized double-blind controlled trial Diabetes. 2012; 61: A267.
9. Mita T, Katakami N, Shimomura I, Watada H Alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, attenuates the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: The study of preventive effects of alogliptin on diabetic atherosclerosis (spead-a) Diabetes. 2015; 64: A126.
10. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study Curr Med Res Opin. 2009; 25(10): 2361 – 2371.
11. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes Diabetes Care. 2010; 33: 2406 – 2408.
12. Seino Y, Kaku K Efficacy and safety of alogliptin, a potent and highly selective DPP-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus Diabetologia. 2010; 53: S329.
13. Shimada YJ, Cannon CP, Wilson C, Nissen SE, Kupfer S, Zannad F, White WB Cardiac ischemic outcomes and hospitalizations in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome treated with alogliptin or placebo: New insights from the examine trial Diabetes. 2015; 64: A4.



14. Tolley K, Strickson A, Kay S, Benson E, Selby R A decision-focused mixed treatment comparison (MTC) of ALT ernative DPP-4 inhibitors (DPP-4i's) used in combination with metformin or a sulfonylurea for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) Value Health. 2014; 17(7): A334.
15. White WB, Heller SR, Bergenstal RM, Wilson C, Oh R Effects of baseline glycaemic HbA1c on CV outcomes and blood glucose control during the EXAMINE trial in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome Diabetologia. 2014; 57(1): S357.
16. White WB, Kupfer S, Nissen S, Cushman W, Bakris G, Heller S, Bergenstal R, Menon V, Perez A, Fleck P, Oh R, Mehta C, Wilson CA, Zannad F, Cannon C Cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndromes from the examine trial Journal of the American College of Cardiology. 2014; 63(12): A116.
17. White WB, Kupfer S, Zannad F, Mehta CR, Wilson CA, Lei L, Bakris GL, Nissen SE, Cushman WC, Heller SR, Bergenstal RM, Fleck PR, Cannon CP Cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndromes from the EXAMINE trial Diabetes Care. 2016; 39(7): 1267 – 1273.
18. White WB, Pratley R, Fleck P, Munsaka M, Hisada M, Wilson C, Menon V Cardiovascular safety of the dipetidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus Diabetes Obes Metab. 2013; 15(7): 668 – 673.
19. White WB, Wilson C, Bakris G, Bergenstal R, Cannon C, Cushman W, Fleck P, Heller S, Kupfer S, Mehta C, Nissen S, Perez A, Menon V, Zannad F Ace inhibitor use and major cardiovascular outcomes in type 2 diabetes treated with the DPP-4 inhibitor alogliptin Journal of the American College of Cardiology. 2015; 65: A1411.
20. White WB, Wilson CA, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck PR, Heller SR, Kupfer S, Mehta CR, Menon V, Nissen SE, Perez AT, Zannad F Major cardiovascular outcomes in the examine trial according to ACE inhibitor use Diabetes. 2015; 64: A3 - A4.
21. White WB, Wilson CA, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck PR, Heller SR, Kupfer S, Mehta CR, Menon V, Nissen SE, Perez AT, Zannad F Major cardiovascular outcomes in the EXAMINE trial according to ACE inhibitor use Diabetologia. 2015; 58(1): S395 - S396.
22. Wilson C, Fleck P Effect of alogliptin in combination with pioglitazone on glycaemic control by baseline HbA1c Diabetologia. 2012; 55: S348.
23. Yoshinaga R, Sakashita A, Morisawa C, Abe Y, Morita T, Akiyama Y, Matsuda M Combination of metformin or pioglitazone with a DPP-4 inhibitor to maintein glucose control in type 2 diabetic patients in a clinical setting in Japan Diabetes Res Clin Pract. 2014; 106: S141 - S142.
24. Zannad F, Cannon C, Cushman W, Bakris G, Nissen S, Heller S, Bergenstal R, Menon V, Perez A, Fleck P, Oh R, Mehta C, Kupfer S, Wilson CA, White W Alogliptin in patients with type 2 diabetes after acute coronary syndromes: Heart failure outcomes and cardiovascular safety in heart failure patients Journal of the American College of Cardiology. 2014; 63: A117.
25. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Nissen SE, Morrow DA, Heller SK, Bergenstal RM, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Lam H, Wilson C, White WB N-terminal-pro-brain natriuretic peptide decreases following treatment with alogliptin in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndromes: Results from examine Circulation. 2014; 130.
26. Ayaori M, Iwakami N, Uto KH, Sato H, Sasaki M, Komatsu T, Iizuka M, Takiguchi S, Yakushiji E, Nakaya K, Yogo M, Ogura M, Takase B, Murakami T, Ikewaki K Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients Journal of the American Heart Association. 2013; 2: e003277.
27. Ayaori M, Iwakami N, Uto-Kondo H, Sato H, Sasaki M, Komatsu T, Iizuka M, Takiguchi S, Yakushiji E, Nakaya K, Yogo M, Ogura M, Takase B, Murakami T, Ikewaki K Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients J Am Heart Assoc. 2013; 2(1): e003277.
28. Covington P, Christopher R, Davenport M, Fleck P, Mekki QA, Wann ER, Karim A Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes Clin Ther. 2008; 30(3): 499 – 512.



29. Fleck P, Wilson C, Rosenstock J Similar glucose control over 52 weeks with alogliptin vs glipizide in older, mildly hyperglycaemic patients with type 2 diabetes *Diabetologia*. 2012; 55: S347.
30. Inagaki N, Onouchi H, Maezawa H, Kuroda S, Kaku K Once-weekly trelagliptin versus daily alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(3): 191 – 197.
31. Mita T, Katakami N, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T, Shiraiwa T, Kosugi K, Umayahara Y, Yamamoto T, Yokoyama H, Kuribayashi N, Jinnouchi H, Gosho M, Shimomura I, Watada H Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A) *Diabetes Care*. 2016; 39(1): 139 – 148.
32. Morrow DA, Cannon CP, Zannad F, Cushman WC, Bakris GL, Nissen SE, Heller SR, Bergenstal RM, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Lam H, Wilson C, White WB Cardiovascular biomarkers and long-term outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alogliptin vs. Placebo in the EXAMINE trial *Circulation*. 2014; 130.
33. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(10): 906 – 914.
34. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension *Curr Med Res Opin*. 2011; 27 Suppl 3: 21 – 29.
35. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(9): 1781 – 1792.
36. Shimada YJ, Cannon CP, Liu Y, Wilson C, Kupfer S, Menon V, Cushman WC, Mehta CR, Bakris GL, Zannad F, White WB Ischemic cardiac outcomes and hospitalizations according to prior macrovascular disease status in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome from the Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care trial *Am Heart J*. 2016; 175: 18 – 27.
37. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, Heller S, Mehta C, Nissen SE, Perez A, Wilson C, Zannad F EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptIN versus standard of carE in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome *Am Heart J*. 2011; 162(4): 620 – 626.
38. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes *N Engl J Med*. 2013; 369(14): 1327 – 1335.
39. Berhan A, Berhan Y Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: A meta-analysis of randomized double-blind controlled studies *BMC Endocrine Disorders*. 2013; 13
40. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D Baseline glycaemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors : meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20,053 patients *Endocrine*. 2014; 46(1): 43 – 51
41. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Capuano A, Giugliano D Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials *BMJ Open*. 2014; 4(6): e005442 - + komentarz + manuskrypt
42. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients *BMJ Open*. 2015; 5(2): e005892 - + suplement
43. Fass AD, Gershman JA Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with metformin *Adv Ther*. 2013; 30(4): 337 – 353

44. Goossen K, Grąber S Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012; 14(12): 1061 - 1072
45. Jarvis CI, Cabrera A, Charron D Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for type 2 diabetes mellitus *Ann Pharmacother*. 2013; 47(11): 1532 - 1539
46. Keating GM Alogliptin: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *Drugs*. 2015
47. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24(7): 689 - 697
48. Richard KR, Shelburne JS, Kirk JK Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a review *Clin Ther*. 2011; 33(11): 1609 - 1629
49. Saisho Y Alogliptin benzoate for management of type 2 diabetes *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11: 229 - 243
50. Barbehenn E, Almashat S, Carome M, Wolfe S Hepatotoxicity of alogliptin *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53(11): 1055 - 1056
51. Dineen L, Law C, Scher R, Pyon E Alogliptin (Nesina) for adults with type-2 diabetes *P T*. 2014; 39(3): 186 - 202
52. Gallwitz B, Nitschmann S [New antihyperglycemic drugs. Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care (EXAMINE) and saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction (SAVOR-TIMI 53)] *Internist (Berl)*. 2014; 55(7): 859 - 862
53. Giorda CB, Sacerdote C, Nada E, Marafetti L, Baldi I, Gnani R Incretin-based therapies and acute pancreatitis risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies *Endocrine*. 2014
54. Hisada M, Munsaka M, Streit J, Smith N An integrated, multi study analysis of alogliptin safety *Diabetologia*. 2012; 55: S347
55. Irons BK, Minze MG Drug treatment of type 2 diabetes mellitus in patients for whom metformin is contraindicated *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2014; 7: 15 - 24
56. Kaku K, Hirayama M, Komura E Alogliptin-Pioglitazone Combination Therapy: A Rational Approach to Treating Type 2 Diabetes Mellitus *Comb Prod Ther*. 2012; 2(1): 1 - 14
57. Kusunoki M, Sato D, Nakamura T, Oshida Y, Tsutsui H, Natsume Y, Tsutsumi K, Miyata T The Beneficial Effects of the DPP-4 Inhibitor Alogliptin on Hemoglobin A1c and Serum Lipids in Japanese Patients with Type 2 Diabetes *Drug Res*. 2015; 66(1): 18 - 22
58. Lee CMY, Woodward M, Colagiuri S Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - A network meta-analysis *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 116: 149 - 158
59. Lee S, Spencer W, Bingham-Gardiner P, Hassan S, Bolodeoku J, Ruffolo A, Kandawamy P, Scowcroft A Use of dipeptidylpeptidase-4 inhibitor (DPP-4) in patients with Type 2 diabetes and reduced renal function: A CPRD study *Diabet Med*. 2016; 03; 33: 136 -
60. Leitner ZH Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes *Austrian J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 7(2): 77 -
61. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012; 14(9): 810 - 820
62. Marciniak JF, Viswanathan P, Arora V, Roebel LE, Strack TR, Leifke E Shift from surrogate end point to outcome trials: Implications for cardiovascular safety assessment in development programs for antidiabetic drugs *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91(3): 514 - 520
63. Marino AB, Cole SW Alogliptin: safety, efficacy, and clinical implications *J Pharm Pract*. 2015; 28(1): 99 - 106
64. Mashitani T, Noguchi R, Okura Y, Namisaki T, Mitoro A, Ishii H, Nakatani T, Kikuchi E, Moriyasu H, Matsumoto M, Sato S, An T, Morita H, Aizawa S, Tokuoka Y, Ishikawa M, Matsumura Y, Ohira H, Kogure A, Noguchi K, Yoshiji H Efficacy of

- alogliptin in preventing non-alcoholic fatty liver disease progression in patients with type 2 diabetes *Biomed Rep.* 2016; 4(2): 183 - 187
65. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsbury WJ, Doleh Y, Zaccaro E, Coleman CI Efficacy and safety of antihyperglycemic agents added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes *Diabetes.* 2015; 64: A658.
  66. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Marinai C Testing the Therapeutic Equivalence of Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin or Vildagliptin as Monotherapy or in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes *Diabetes Therapy.* 2014; 5(1): 341 – 344
  67. Mitsutake R, Urata H, Okamura K, University F Effect of alogliptin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus *J Am Soc Hypertens.* 2014; 8(4): e109 -
  68. Mizushige T, Kobori H, Nishijima Y, Yano Y, Sakata K, Hayakawa M, Nishiyama A Urinary Angiotensinogen Could Be a Prognostic Marker of Renoprotective Effects of Alogliptin in Patients with Type 2 Diabetes *J Dia Res.* 2015; 2015
  69. Neumiller JJ, Holland DQ Alogliptin + metformin combination for the treatment of type 2 diabetes mellitus *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2016; 11(1): 21 - 31
  70. Nishimura T, Tanaka M, Sekioka R, Kawai T, Meguro S, Irie J, Saisho Y, Itoh H Efficacy and Safety of alogliptin administered to 219 type 2 diabetic patients for 12 months *Jpn Pharmacol Ther.* 2014; 42(7): 495 - 501
  71. Nozue T, Fukui K, Takamura T, Sozu T, Hibi K, Kishi S, Michishita I Effects of alogliptin on fractional flow reserve evaluated by coronary computed tomography angiography in patients with type 2 diabetes: Rationale and design of the TRACT study *J Cardiol.* 2016
  72. Okahata S, Sakamoto K, Mitsumatsu T, Shiba T The persistent antihyperglycemic effect of alogliptin in 52 weeks and positive correlation of initial glycemc control to the extent of improvement *Diabetes.* 2014; 63: A615 -
  73. Okahata S, Sakamoto K, Shiba T Alogliptin improves model-assessed beta-cell function in 52 weeks in type 2 diabetes patients *Diabetes.* 2015; 64: A652 -
  74. Okahata S, Sakamoto K, Shiba T Elucidating mechanism of action of DPP4 inhibitor, alogliptin, on japanese meal-From the aspect of proinsulin, insulin and glucagon *Diabetes.* 2012; 61: A594 –
  75. Rendell M, Drincic A, Andukuri R Alogliptin benzoate for the treatment of type 2 diabetes *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(4): 553 – 563
  76. Scheen AJ Alogliptin: concern about hepatotoxicity? *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(11): 1057 – 1059
  77. Tella SH, Rendell MS DPP-4 inhibitors: Focus on safety *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(1): 127 - 140
  78. Thomsen RW, Pedersen L, Møller N, Kahlert J, Beck-Nielsen H, Sørensen HT Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: A nationwide population-based case-control study *Diabetes Care.* 2015; 38(6): 1089 – 1098
  79. Tomoko M, Hiroyuki K, Yoko N, Akira N Effects of alogliptin on urinary excretion rates of albumin and angiotensinogen in patients with type 2 diabetes *Nephrology.* 2014; 19: 72 -
  80. Tsuchiya M, Nishio Y, Maegawa H Long-term DPP4 inhibition decreases liver fat content in patients with IGT or type 2 DM *Diabetes.* 2012; 61: A293 -
  81. Tsuchiya M, Nishio Y, Maegawa H Long-term effect of DPP4 inhibition on dyslipidemia and the size of LDL particles in patients with IGT or type 2 diabetes *Diabetes.* 2012; 61: A577 -
  82. White JR Alogliptin for the treatment of type 2 diabetes *Drugs Today (Barc ).* 2011; 47(2): 99 - 107
  83. White WB, Gorelick PB, Fleck P, Smith N, Wilson C, Pratley R Cardiovascular events in patients receiving alogliptin: A pooled analysis of randomized clinical trials *Diabetes.* 2010
  84. Yabe D, Seino Y Alogliptin for the treatment of type 2 diabetes: A drug safety evaluation *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15(2): 249 - 264
  85. Yagi S, Aihara KI, Akaike M, Fukuda D, Salim HM, Ishida M, Matsuura T, Ise T, Yamaguchi K, Iwase T, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Matsumoto T, Sata M Predictive factors for efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Metab J.* 2015; 39(4): 342 - 347

86. Yamauchi Y, Tunekawa S, Seino Y, Uenishi E, Okawa T, Fujiya A, Ishikawa K, Ogata H, Iida A, Banno R, Arima H, Hamada Y, Oiso Y The effect of DPP-4 inhibitor, alogliptin, on bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes*. 2013; 62: A276 - A277
87. Yang W, Cai X, Han X, Ji L DPP-4 inhibitors and risk of infections: A meta-analysis of randomized controlled trials *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; 32(4): 391 – 404
88. Fujii Y, Abe M, Higuchi T, Mizuno M, Suzuki H, Matsumoto S, Ito M, Maruyama N, Okada K, Soma M The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14(3): 259 – 267
89. Inukai T, Takebayashi K, Sakurai S, Suzuki T, Hori K, Terasawa T, Naruse R, Hara K, Suetsugu M, Tsuchiya T Effect of combination therapy with alogliptin and lansoprazole on glycemic control in patients with type 2 diabetes *Diabetes*. 2015; 64: A657 -
90. Kusunoki Y, Katsuno T, Myojin M, Miyakoshi K, Ikawa T, Matsuo T, Ochi F, Tokuda M, Murai K, Miuchi M, Hamaguchi T, Miyagawa J, Namba M Effect of additional administration of acarbose on blood glucose fluctuations and postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus under treatment with alogliptin *Endocr J*. 2013; 60(4): 431 - 439
91. Masuda K, Aoki K, Kamiko K, Takihata M, Ito Y, Nagakura M, Kawasaki S, Akema N, Hasegawa M, Nakajima S, Shinoda K, Toumura S, Tsunoda S, Enomoto H, Shimotomai H, Terauchi Y Glycemic control after addition of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes showing inadequate response to thrice-a-day treatment with alpha-glucosidase inhibitors *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14(9): 1111 – 1118
92. Nakamura Y, Inagaki M, Shimizu T, Fujita K, Inoue M, Gotoh H, Oguchi K, Goto Y Long-term effects of alogliptin benzoate in hemodialysis patients with diabetes: A 2-year study *Nephron Clin Pract*. 2013; 123(1-2): 46 – 51
93. Sakai Y, Suzuki A, Mugishima K, Sumi Y, Otsuka Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Tsuruoka S Effects of alogliptin in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes *Intern Med*. 2014; 53(3): 195 - 203
94. Sakata K, Hayakawa M, Yano Y, Tamaki N, Yokota N, Eto T, Watanabe R, Hirayama N, Matsuo T, Kuroki K, Sagara S, Mishima O, Koga M, Nagata N, Nishino Y, Kitamura K, Kario K, Takeuchi M, Yamagishi S Efficacy of alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on glucose parameters, the activity of the advanced glycation end product (AGE) - receptor for AGE (RAGE) axis and albuminuria in Japanese type 2 diabetes *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; 29(8): 624 – 630
95. Takebayashi K, Terasawa T, Naruse R, Hara K, Suetsugu M, Tsuchiya T, Inukai T Long term evaluation of glycemic control in patients with type 2 diabetes receiving either alogliptin and lansoprazole or alogliptin mono-therapy for 3 months followed by alogliptin mono-therapy: A retrospective analysis *Dokkyo J Med Sci*. 2015; 42(3): 117 – 125
96. Craddy P, Palin HJ, Johnson KI Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison *Diabetes Therapy*. 2014; 5(1): 1 – 41
97. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13(12): 1088 – 1096.
98. Bron M, Wilson C, Fleck P A Post Hoc Analysis of HbA1c, Hypoglycemia, and Weight Change Outcomes with Alogliptin vs Glipizide in Older Patients with Type 2 Diabetes *Diabetes Ther*. 2014; 5(2): 521 – 534.
99. Camisasca R, Bron M, Fleck P, Wilson C, Del Prato S Alogliptin superior to glipizide in composites of a1c reduction, no hypoglycemia, and no weight gain in patients with T2DM *Diabetes*. 2014; 63: A269 -.
100. Del PS, Camisasca R, Wilson C, Fleck P Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(12): 1239 – 1246.
101. Del PS, Fleck P, Wilson C, Chaudhari P Comparison of alogliptin and glipizide for composite endpoint of glycated haemoglobin reduction, no hypoglycaemia and no weight gain in type 2 diabetes mellitus *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(6): 623 – 627.



102. Inagaki N, Ueki K, Tanizawa Y, Watada H, Nakamura J, Yamada Y, Shimomura I, Nishimura R, Yamazaki T, Kadowaki T Protocol for a large-scale prospective observational study with alogliptin in patients with type 2 diabetes: J-BRAND Registry BMJ Open. 2014; 4(9): e004760-.
103. Ji Q, Han P, Li C, Lu J, Yang J, Li W, Zeng J, Hsieh AT, Chan J, Pan C Efficacy and safety of alogliptin in subjects with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study in mainland China, Taiwan and Hong Kong Diabetologia. 2013; 56: S365 -.
104. Kaku K, Itayasu T, Hiroi S, Hirayama M, Seino Y Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study Diabetes Obes Metab. 2011; 13(11): 1028 – 1035.
105. Moller-Goede DL, Eliasson B, Raalte DH, Mari A, Tura A, Eeg OK, Wilson C, Cederholm J, Fleck P, Taskinen MR, Smith U, Diamant M The effect of alogliptin and alogliptin combined with pioglitazone on beta-cell function in type 2 diabetic patients: A randomized double-blind controlled trial Diabetes. 2012; 61: A267 -.
106. Pan C, Han P, Ji Q, Li C, Lu J, Yang J, Li W, Zeng J, Hsieh AT, Chan J Efficacy and safety of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study in mainland China, Taiwan, and Hong Kong J Diabetes. 2016.
107. Pratley R, Wilson C, Fleck P Alogliptin plus metformin combination therapy vs alogliptin or metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus Diabetologia. 2012; 55: S347 - S348.
108. Pratley R, Wilson C, Fleck P Alogliptin plus metformin combination therapy vs. alogliptin or metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus Diabetes. 2012; 61: A299 -.
109. Pratley RE, Fleck P, Wilson C Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study Diabetes, obesity & metabolism. 2014; 16: 613 – 621.
110. Raalte DH, Genugten RE, Eliasson B, Moller-Goede DL, Mari A, Tura A, Wilson C, Fleck P, Taskinen MR, Smith U, Diamant M The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of  $\beta$ -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2014; 170: 565 – 574.
111. Seino Y, Miyata Y, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study Diabetes Obes Metab. 2012; 14(10): 927 – 936.
112. Van Raalte DH, van Genugten RE, Eliasson B, Moller-Goede DL, Mari A, Tura A, Wilson C, Fleck P, Taskinen MR, Smith U, Diamant M The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of  $\beta$ -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes European Journal of Endocrinology. 2014; 170(4): 565 – 574.
113. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial Lancet. 2015; 385(9982): 2067 – 2076.
114. Bosi E, Ellis G, Moneuse P, Wilson C, Fleck P Addition of alogliptin vs uptitration of pioglitazone dose in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients on metformin plus pioglitazone therapy Diabetes. 2010.
115. Bosi E, Ellis G, Moneuse P, Wilson C, Fleck P Addition of alogliptin vs uptitration of pioglitazone dose in type 2 diabetes mellitus patients on metformin plus pioglitazone therapy Diabetologia. 2010; 53: S328 - S329.
116. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley R Effect of alogliptin combined with pioglitazone on  $\beta$ -cell function and insulin resistance in metformin-treated patients with type 2 diabetes Diabetes. 2009; 58.
117. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared to glipizide when used in combination with metformin: 1 year interim analysis Diabetes. 2013; 62: A274 -.
118. Del Prato S, Fleck P, Wilson C, Chaudhari P Comparison of alogliptin and glipizide for composite endpoint of glycated haemoglobin reduction, no hypoglycaemia and no weight gain in type 2 diabetes mellitus Diabetes, Obesity and Metabolism. 2016.

119. Liu J, Oh R, Wilson C, Camisasca R Improvement in postprandial glucose after 2-year treatment with alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin *Diabetologia*. 2014; 57(1): S365 -.
120. Liu J, Oh R, Wilson C, Camisasca R Improvement in postprandial glucose after a 2-year treatment with alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin *Diabetes*. 2014; 63: A614 -.
121. Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014; 16: 1239 – 1246.
122. Seino Y, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K Efficacy and safety of alogliptin added to sulfonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study *Journal of Diabetes Investigation*. 2012; 3: 517 – 525.

#### **NPH+1OAD vs WILD+1OAD**

1. Aas AM, Bergstad I, Thorsby PM, Johannesen O, Solberg M, Birkeland KI An intensified lifestyle intervention programme may be superior to insulin treatment in poorly controlled Type 2 diabetic patients on oral hypoglycaemic agents: results of a feasibility study *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2005; 22: 316 – 322.
2. Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial *Am J Med*. 2004; 116(4): 230 – 235.
3. Altuntas Y, Ozen B, Ozturk B, Sengul A, Ucak S, Ersoy O, Karul S Comparison of additional metformin or NPH insulin to mealtime insulin lispro therapy with mealtime human insulin therapy in secondary OAD failure *Diabetes Obes Metab*. 2003; 5(6): 371 – 378.
4. Aronoff S, Goldberg R, Kumar D, Lichtenstein E, Schwartz S, Sosenko J Use of a premixed insulin regimen (Novolin 70/30) to replace self-mixed insulin regimens *Clin Ther*. 1994; 16(1): 41 – 49.
5. Balasubramanian R, Gerrard J, Taylor R Fasting and postprandial glucose metabolism on basal-bolus versus conventional basal insulin therapy in insulin-na+ve type 2 diabetes subjects *Endocr Rev*. 2012; 33(3).
6. Banerji MA, Baron MA, Gao L, Blonde L Influence of baseline glycemia on outcomes with insulin glargine use in patients uncontrolled on oral agents *Postgrad Med*. 2014; 126(3): 111 – 125.
7. Barnett A Dosing of insulin glargine in the treatment of type 2 diabetes *Clin Ther*. 2007; 29(6): 987 – 999.
8. Bastyr EJ, III, Johnson ME, Trautmann ME, Anderson JH, Jr., Vignati L Insulin lispro in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus after oral agent failure *Clin Ther*. 1999; 21(10): 1703 – 1714.
9. Bastyr EJ, III, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar A, Robertson KE Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. IOEZ Study Group *Diabetes Care*. 2000; 23(9): 1236 - 1241
10. Bastyr III EJ, Stuart CA, Brodows RG Targeting postprandial blood glucose concentrations reduced haemoglobin A1c concentrations in type 2 diabetes mellitus *Evid -Based Med*. 2001; 6(3): 80.
11. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials *Diabet Med*. 2008; 25(8): 924 – 932.
12. Berthe E, Lireux B, Coffin C, Goulet-Salmon B, Houlbert D, Boutreux S, Fradin S, Reznik Y Effectiveness of intensive insulin therapy by multiple daily injections and continuous subcutaneous infusion: a comparison study in type 2 diabetes with conventional insulin regimen failure *Horm Metab Res*. 2007; 39(3): 224 – 229.
13. Bibra H, Siegmund T, Ceriello A, Volozhyna M, Schumm-Draeger PM Optimized postprandial glucose control is associated with improved cardiac/vascular function - comparison of three insulin regimens in well-controlled type 2 diabetes *Horm Metab Res*. 2009; 41(2): 109 – 115.



14. Bibra H, Siegmund T, Kingreen I, Riemer M, Schuster T, Schumm-Draeger PM Effects of analogue insulin in multiple daily injection therapy of type 2 diabetes on postprandial glucose control and cardiac function compared to human insulin: A randomized controlled long-term study *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15.
15. Bladbjerg EM, Henriksen JE, Akram S, Gram J Effects of mealtime insulin aspart and bedtime neutral protamine Hagedorn insulin on postprandial coagulation and fibrinolysis in patients with type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(5): 447 – 453.
16. Bladbjerg EM, Henriksen JE, Akram S, Gram J Effects of Mealtime Insulin Aspart and Bedtime NPH Insulin on Postprandial Inflammation and Endothelial Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2011; 109: 266 – 273.
17. Blevins TC, Arakaki RF, Liljenquist DR, Wise JK, Jiang HH, Schneider KK, Jacobson JG, Martin SA, Jackson JA Once-daily basal insulin added to oral antihyperglycemic medications (OAMS) and exenatide (EX) improves glycemic control in patients (PTS) with type 2 diabetes (T2D). 2010.
18. Bolli GB, Porcellati F, Lin J, Cali A, Wang E, Dain MP, Lucidi P, Fanelli CG Reduction in HbA1c and hypoglycaemia rates with insulin glargine vs NPH in treatment-naive patients with type 2 diabetes stratified by BMI: Pooled analysis of 6 clinical trials *Diabetologia*. 2012; 55: S385.
19. Bolli GB, Porcellati F, Lin J, Wang E, Lucidi P, Fanelli CG Efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin in subjects with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on oral agents: A pooled analysis of RCT data *Diabetes*. 2012; 61: A265.
20. Bretzel RG, Traylor L, Landgraf W Effects of metformin and sulfonyleurea on efficacy and hypoglycaemia when added to glargine or NPH insulin in type 2 diabetes *Diabetes Technol Ther*. 2014; 16: A90.
21. Bu BY Type 2 diabetes mellitus SENDROM. 2008; 20(7-8): 30 – 36.
22. Cases MM Combined treatment for type 2 diabetes mellitus FMC Formacion Med Continuada *Aten Prim*. 2008; 15(3): 159 – 170.
23. Ceriello A, Del Prato S, Bue-Valleskey J, Beattie S, Gates J, de la Pe+-a A, Malone J Premeal insulin lispro plus bedtime NPH or twice-daily NPH in patients with type 2 diabetes: acute postprandial and chronic effects on glycemic control and cardiovascular risk factors *J Diabetes Complications*. 2007; 21(1): 20 – 27.
24. Charles MA Intensive insulin treatment in type 2 diabetes *Diabetes Technol Ther*. 2005; 7(5): 818 – 822.
25. Chazan AC, Gomes MB Gliclazide and bedtime insulin are more efficient than insulin alone for type 2 diabetic patients with sulfonyleurea secondary failure *Braz J Med Biol Res*. 2001; 34(1): 49 – 56.
26. Chen HS, Hsiao LC, Wu TE, Lee SH, Jap TS, Lin HD Beneficial effects of insulin on glycemic control and  $\beta_1$ -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy *Diabetes Care*. 2008; 31(10): 1927 – 1932.
27. Chow CC, Tsang LWW, Sorensen JP, Cockram CS Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients *Diabetes Care*. 1995; 18(3): 307 – 314.
28. Christiansen JS, Vaz JA, Metelko Z, Bogoev M, Dedov I Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab*. 2003; 5(6): 446 – 454.
29. Chuang LM, Tai TY Absorption and effectiveness of mixtures of short and intermediate acting insulins *J FORMOS MED ASSOC*. 1988; 87(5): 549 – 553.
30. Civera M, Merchante A, Salvador M, Sanz J, Mart+gnez I Safety and efficacy of repaglinide in combination with metformin and bedtime NPH insulin as an insulin treatment regimen in type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79(1): 42 – 47.
31. Clauson P, Karlander S, Steen L, Efendic S Daytime clibenclamide and bedtime NPH insulin compared to intensive insulin treatment in secondary sulphonylurea failure: A 1-year follow-up *Diabet Med*. 1996; 13(5): 471 – 477.

32. Cortes Aguirre H, Espinosa L+pez FR, Angulo Cervera JA, D+szaz Torres J A comparative study of insulin and glyburide versus glyburide or insulin in the chronic control of patients with type-2 diabetes *Gac Med Mex.* 1993; 129(6): 383 – 386.
33. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes *Diabetes Care.* 2004; 27(10): 2363 – 2368.
34. Dailey GE, Gao L, Aurand L, Garg SK Impact of diabetes duration on hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(12): 1085 – 1092.
35. Davidson JA, Einhorn D, Allweiss P, Flood TM, Garber AJ, Garcia MJ, Kahn CB, Soler NG, White Jr JR, Huster WJ Effect of premixed nph and regular insulin on glucose control and health-related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus *Endocr Pract.* 1997; 3(6): 331 - 336
36. Davies MJ, Derezinski T, Pedersen CB, Clauson P Reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin is not explained by a reduction in hypoglycemia *Diabetes Technol Ther.* 2008; 10(4): 273 – 277.
37. Davies MJ, Thaware PK, Tringham JR, Howe J, Jarvis J, Johnston V, Kitchener DL, Skinner TC, McNally PG, Lawrence IG A randomized controlled trial examining combinations of repaglinide, metformin and NPH insulin *Diabet Med.* 2007; 24(7): 714 – 719.
38. Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows RG Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents *Diabetes Care.* 2007; 30(11): 2767 – 2772.
39. de Grauw WJ, van de Lisdonk EH, van Gerwen WH, van den Hoogen HJ, van WC Insulin therapy in poorly controlled type 2 diabetic patients: does it affect quality of life? *Br J Gen Pract.* 2001; 51(468): 527 – 532.
40. de Luis DA, Aller R, Cuellar L, Terroba C, Ovalle H, Izaola O, Romero E Effect of repaglinide addition to NPH insulin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes *Diabetes Care.* 2001; 24(10): 1844 – 1845.
41. De Mattia G, Laurenti O, Moretti A Comparison of glycaemic control in patients with Type 2 diabetes on basal insulin and fixed combination oral antidiabetic treatment: Results of a pilot study *Acta Diabetol.* 2009; 46(1): 67 – 73.
42. di CG, Benzi L, Ciccarone AM, Cecchetti P, Navalesi R Bed time NPH-insulin plus combined sulfonylurea-biguanide oral therapy for treating refractory non insulin dependent diabetic patients *Diabete Metab.* 1992; 18(6): 468 – 469.
43. Diaz CJ, Moneada VS, Orriols WM, Durruty AP [Efficacy of an intermediate action insulin in diabetics non-respondents to oral treatment] *Rev Med Chil.* 2007; 135(10): 1358 – 1360.
44. Dornhorst A, L+-ddeke HJ, Koenen C, Meril+Ainen M, King A, Robinson A, Sreenan S Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVEGáo *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10(1): 75 – 81.
45. Doucet J, Floch J, Hanaire H, Courreges J, Alexandre B, Bauduceau B Comparison of safety between detemir and neutral protamine hagedorn (NPH) in ageing subjects: The '3 L study' *Fundamental & clinical pharmacology.* 2011; 25: 82.
46. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, Ramirez LA, Jimenez J Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride *Arch Med Res.* 2006; 37(4): 495 – 501.
47. Elinav H, Wolf Z, Szalat A, Bdolah AT, Glaser B, Raz I, Leibowitz G In-hospital treatment of hyperglycemia: effects of intensified subcutaneous insulin treatment *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 757 – 765.
48. Ellerhorst JA, Comstock JP, Nell LJ Protamine antibody production in diabetic subjects treated with NPH insulin *Am J Med Sci.* 1990; 299(5): 298 – 301.
49. Eskesen S, Kelsberg G, Hitchcock K What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes? *J Fam Pract.* 2006; 55(11): 1001 – 1003.

50. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiero R, Schisano B, Ceriello A, Beneduce F, Feola G, Giugliano D Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial *Ann Intern Med.* 2008; 149(8): 531 – 539.
51. Fajardo MC, Hernandez HC, Rivas FM Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial *Diabet Med.* 2008; 25(8): 916 – 923.
52. Fery F, Desir D, Mockel J Residual effects of a short-term intensified insulin therapy in type 2 diabetic patients with oral drug failure *Diabete Metab.* 1991; 17(6): 525 – 529
53. Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: Subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study *Am J Med Sci.* 2004; 328(5): 274 – 280
54. Fonseca V, Davidson J, Home P, Snyder J, Jellinger P, Dyhr TA, Barnett A Starting insulin therapy with basal insulin analog or premix insulin analog in T2DM: a pooled analysis of treat-to-target trials *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(7): 1621 – 1628
55. Forst T, Larbig M, Hohberg C, Forst S, Diessel S, Borchert M, Roth W, Pfutzner A Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial  $\beta$ -cell protection in individuals with type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12(5): 437 – 441
56. Fournier M, Germe M, Theobald K, Scholz GH, Lehmacher W Indirect comparison of lixisenatide versus neutral protamine Hagedorn insulin as add-on to metformin and sulphonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus *Ger Med Sci.* 2014; 12: Doc14.
57. Freemantle N, Chou E, Frois C, Zhuo D, Lehmacher W, Vlainic A, Wang H, Chung HW, Zhang Q, Wu E, Gerrits C Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis *BMJ Open.* 2016; 6(2): e009421.
58. Frier BM, Russell-Jones D, Heise T A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(11): 978 – 986.
59. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU Glimepiride Combined with Morning Insulin Glargine, Bedtime Neutral Protamine Hagedorn Insulin, or Bedtime Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial *Ann Intern Med.* 2003; 138(12): 952 - 959+I33
60. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ Comparison of repaglinide vs. gliclazide in combination with bedtime NPH insulin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycaemic agents *Diabet Med.* 2003; 20(11): 935 - 941
61. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ Repaglinide versus metformin in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes established on insulin/metformin combination therapy *Diabetes Care.* 2002; 25(10): 1685 – 1690.
62. Furtado M, Arruda AL, Rodrigues AC, Nogueira K, Fukui R, Rocha D, Santos R, Silva ME, Andrade JL, Cerri GG Comparative echocardiographic assessment of diastolic function on type 2 diabetes mellitus (DM2) patients between two different anti hyperglycemic treatments *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 25(6): B19.
63. G+-vener N, Gedik O Effects of combination of insulin and acarbose compared with insulin and gliclazide in type 2 diabetic patients *Acta Diabetol.* 1999; 36(1-2): 93 – 97.
64. Gallagher A, Home PD The effect of improved post-prandial blood glucose control on post-prandial metabolism and markers of vascular risk in people with Type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 67(3): 196 – 203.
65. Gao Y, Pan CY, Zou DJ, Xu ZR, Liu XM, Guo XH [Postprandial glycemic control using insulin aspart with NPH in inadequately controlled diabetics] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009; 89(28): 1960 – 1963
66. Gensthaler BM Combined therapy improves the long-term blood glucose control in type 2 diabetes mellitus *Pharm Ztg.* 2002; 147(45): 41.

67. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, de Valk HW, Rutten GE Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care J Fam Pract. 2004; 53(5): 393 - 399
68. Gram J, Henriksen JE, Grodum E, Juhl H, Hansen TB, Christiansen C, Yderstr+Zde K, Gjessing H, Hansen HM, Vestergaard V, Hangaard J, Beck-Nielsen H Pharmacological treatment of the pathogenetic defects in type 2 diabetes: The randomized multicenter South Danish diabetes study Diabetes Care. 2011; 34(1): 27 – 33
69. Groop LC, Widén E, Ekstrand A, Saloranta C, Franssila KA, Schalin JC, Eriksson JG Morning or bedtime NPH insulin combined with sulfonylurea in treatment of NIDDM Diabetes Care. 1992; 15: 831 – 834
70. Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, Miernik J, Shakya N, Fogelfeld L Insulin injections in relation to meals in the hospital medicine ward: comparison of 2 protocols Endocr Pract. 2011; 17(5): 737 – 746
71. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldh+Aysl W Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes Diabetes Obes Metab. 2005; 7(1): 56 – 64
72. Hanefeld M Obesity and treatment of type 2 diabetes mellitus PRAX MAG MED. 1994; 1(9): 16 - 18+22
73. Hartemann HA, Halbron M, Golmard JL, Jacqueminet S, Bastard JP, Rouault C, Ayed A, Pieroni L, Clément K, Grimaldi A Effects of bed-time insulin versus pioglitazone on abdominal fat accumulation, inflammation and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes Diabetes Res Clin Pract. 2009; 86: 37 - 43
74. Heine RJ, Scheen A, Gaal L, Schmitt H, Wal PS Efficacy of bedtime NPH insulin alone, as compared to combination with metformin and/or glipizide in NIDDM patients with secondary failure on oral hypoglycaemic agents Neth J Med. 1995; 47: A59 - A60
75. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: Systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses BMJ (Online). 2012; 344(7853).
76. Hendriksen KV, Jensen T, Oturai P, Feldt RB Effects of insulin detemir and NPH insulin on renal handling of sodium, fluid retention and weight in type 2 diabetic patients Diabetologia. 2012; 55: 46 – 50.
77. Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial Diabetes Care. 1993; 16(1): 21 – 31.
78. Hermanns N, Kulzer B, Kohlmann T, Jacob S, Landgraf W, Theobald K, Haak T Treatment satisfaction and quality-of-life between type 2 diabetes patients initiating long- vs. intermediate-acting basal insulin therapy in combination with oral hypoglycemic agents--a randomized, prospective, crossover, open clinical trial Health Qual Life Outcomes. 2015; 13: 77.
79. Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Martinez RG, Clauson P, Home P A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes Diabetes Care. 2006; 29(6): 1269 – 1274.
80. Hirao K, Arai K, Yamauchi M, Takagi H, Kobayashi M Six-month multicentric, open-label, randomized trial of twice-daily injections of biphasic insulin aspart 30 versus multiple daily injections of insulin aspart in Japanese type 2 diabetic patients (JDDM 11) Diabetes Res Clin Pract. 2008; 79(1): 171 – 176.
81. Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, Pilorget V, Dain MP, Riddle MC Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naive people with type 2 diabetes Diabetes Obes Metab. 2015; 17(1): 15 – 22.
82. Hompesch M, Troupin B, Heise T, Elbroend B, Endahl L, Haahr H, Heinemann L Time-action profile of insulin detemir and NPH insulin in patients with type 2 diabetes from different ethnic groups Diabetes Obes Metab. 2006; 8(5): 568 – 573.
83. Hsia SH Insulin glargine compared to NPH among insulin-na+ve, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients Diabetes Res Clin Pract. 2011; 91(3): 293 – 299.



84. Hu M, Luo Y, Zhang L, Yang X, Zhang H [Comparison on efficacy and safety of two regimens for treatment of type 2 diabetes mellitus: glargine plus metformin versus neutral protamine hagedorn plus metformin] Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi = Journal of biomedical engineering = Shengwu yixue gongchengxue zazhi. 2010; 27: 622 – 625.
85. Inoue M, Satou T, Shimizu T, Tumagari K, Ishihara H, Chino T, Makino F, Hosoi T, Gomi Y, Hisaoka T, Yoshimoto M, Inoue T, Suzuki S Efficacy of sulfonylureas plus +-glucosidase inhibitor plus bedtime NPH insulin combination therapy in type II diabetic patients with secondary failure using sulfonylureas J Jpn Diabetes Soc. 1998; 41(8): 683 – 690.
86. Jacob AN, Salinas K, Adams-Huet B, Raskin P Weight gain in type 2 diabetes mellitus Diabetes Obes Metab. 2007; 9(3): 386 – 393.
87. Jiang JH, Cui JN Comparison of the enhanced insulin treatments for newly-diagnosed type 2 diabetes Chin J New Drugs. 2008; 17(11): 968 – 970.
88. Juntti BL, Pignon J, Karpe F, Hamsten A, Gutniak M, Vignati L, Efendic S The antidiabetogenic effect of GLP-1 is maintained during a 7-day treatment period and improves diabetic dyslipoproteinemia in NIDDM patients Diabetes Care. 1996; 19: 1200 – 1206.
89. Kabadi MU, Kabadi UM Efficacy of sulfonylureas with insulin in type 2 diabetes mellitus Ann Pharmacother. 2003; 37(11): 1572 – 1576.
90. Kabadi UM, McCoy S, Birkenholz M, Kabadi M More uniform diurnal blood glucose control and a reduction in daily insulin dosage on addition of glibenclamide to insulin in type 1 diabetes mellitus: Role of enhanced insulin sensitivity Diabet Med. 1995; 12(10): 880 – 884.
91. Kanazawa Y, Igarashi Y, Komiya K, Sakurai Y, Shimizu T, Fujitani Y, Tanaka Y, Watada H, Kawamori R, Hirose T Long-term efficacy of insulin glargine after switching from NPH insulin as intensive replacement of basal insulin in Japanese diabetes mellitus. Comparison of efficacy between type 1 and type 2 diabetes (JUN-LAN Study 1.2) Endocr J. 2007; 54(6): 975 – 983.
92. Kandalintseva OA, Ametov AS [Effects of combined treatment with rosiglitazone and intermediate-acting insulin on carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus] Ter Arkh. 2008; 80(12): 40 – 44
93. Kilo C, Mezitis N, Jain R, Mersey J, McGill J, Raskin P Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin J Diabetes Complications. 2003; 17(6): 307 – 313.
94. Kinalska I, Szelachowska M, Zonenberg A, Jakubczyk D, Zarzycka B, Rybaczuk M, Gorska M, Arciszewska M Clinical safety treatment with insulin LYSPRO (Humalog) in patients with type 1 and 2 diabetes Diabetol Pol. 1998; 4(SUPPL. 2): 25 – 32.
95. Klauser R, Prager R, Watschinger B, Scherthaner G Metabolic effects of biosynthetic human proinsulin in type 2 diabetes mellitus Eur J Clin Invest. 1989; 19(5): 466 – 471.
96. Koivisto VA, Tuominen JA, Ebeling P Lispro Mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients Diabetes Care. 1999; 22(3): 459 – 462.
97. Koki S, Bukovi D, Radman M, Capkun V, Gabri N, Lesko V, Karelovi D, Stanceri T Lispro insulin and metformin versus other combination in the diabetes mellitus type 2 management after secondary oral antidiabetic drug failure Collegium antropologic.
98. Koki S, Koki V, Krni M, Miri L, Jovanovi +, Orli -Crn Ževi + Advantage of prandial insulin as a therapeutic approach in initial secondary pancreatic +-cell exhaustion in type 2 diabetic patients Diabetol Croat. 2010; 39(1): 37 – 4.
99. Kotsanos JG, Vignati L, Huster W, Andrejasich C, Boggs MB, Jacobson AM, Marrero D, Mathias SD, Patrick D, Zalani S, Anderson J Health-related quality-of-life results from multinational clinical trials of insulin lispro: Assessing benefits of a new diabetes therapy Diabetes Care. 1997; 20(6): 948 – 958.
100. Kvapil M, Ruřavř Z, Krivska B, Janřckovř +řdřrs D, Krcma M Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose monitoring system in patients with type 2 diabetes switched from NPH insulin to insulin glargine: The COBIN2 study Diabetes. 2011; 60: A284.

101. Landstedt HL, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins PE Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure Diabetes Care. 1995; 18: 1183 - 1186
102. Landstedt HL, Arner P, Lins PE, Bolinder J, Olsen H, Groop L The role of sulphonylurea in combination therapy assessed in a trial of sulphonylurea withdrawal Diabet Med. 1999; 16: 827 – 834
103. Lantus is superior in BOT (basic oral therapy) to standard mixed insulin Krankenhpf J. 2004; 42(5-6): 172.
104. Lee PG, Chang AM, Blaum C, Vlajnic A, Miller MF, Halter JB Safety and efficacy of insulin glargine compared with NPH insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus Diabetologia. 2009; 52(S1): S382.
105. Levinson PD Insulin regimens in non-insulin-dependent diabetes mellitus Ann Intern Med. 1993; 118(6 SUPPL.): 38.
106. Levy J Insulin Br J Diabetes Vasc Dis. 2004; 4(1): 5 – 8
107. Li CJ, Li J, Zhang QM, Lv L, Chen R, Lv CF, Yu P, Yu DM Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity Cardiovasc Diabetol. 2012; 11
108. Li F, Zhao T, Wen X Changes in serum adiponectin concentrations and endothelial function after intensive insulin treatment in people with newly diagnosed type 2 diabetes: A pilot study Diabetes Res Clin Pract. 2011; 94(2): 186 – 192
109. Liedholm H, Linn+ę AB Insulin detemir compared with NPH insulin. No significant differences identified in the studies Lakartidningen. 2006; 103(18): 1417, 1419 - 1417, 1426
110. Ligthelm RJ, Mouritzen U, Lynggaard H, Landin OM, Fox C, Devehat C, Romero E, Liebl A Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections: a randomised open-label parallel group four months comparison in patients with type 2 diabetes Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2006; 114: 511 – 519
111. Lindstr+Åm T, Nystr+Åm FH, Olsson AG, Ottosson AM, Arnqvist HJ The lipoprotein profile differs during insulin treatment alone and combination therapy with insulin and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus Diabet Med. 1999; 16(10): 820 – 826.
112. Lindstrom T, Arnqvist HJ, Olsson AG Effect of different insulin regimens on plasma lipoprotein and apolipoprotein concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus Atherosclerosis. 1990; 81(2): 137 – 144
113. Lindstr+om TH, Arnqvist HJ, Schenck HH Effect of conventional and intensified insulin therapy on free-insulin profiles and glycemic control in NIDDM Diabetes Care. 1992; 15: 27 – 34
114. Linn T, Fischer B, Soydan N, Eckhard M, Ehl J, Kunz C, Bretzel RG Nocturnal glucose metabolism after bedtime injection of insulin glargine or neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(10): 3839 – 3846
115. Loba J Glycemic control in obese insulin-resistant type 2 diabetic patients treated with insulin lis-pro Diabetol Pol. 2001; 7(SUPPL. 1): 29 - 34
116. Lopez-Alvarenga JC, Aguilar-Salinas CA, Velasco-Perez ML, Arita-Melzer O, Guillen LE, Wong B, Brito G, Mercado V, Gomez-Perez FJ, Rull-Rodrigo JA Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus Diabetes Obes Metab. 1999; 1(1): 29 – 35
117. Lucidi P, Porcellati F, Rossetti P, Candeloro P, Cioli P, Marzotti S, Andreoli AM, Fede R, Bolli GB, Fanelli CG Pharmacokinetics and pharmacodynamics of therapeutic doses of basal insulins NPH, glargine, and detemir after 1 week of daily administration at bedtime in type 2 diabetic subjects: a randomized cross-over study Diabetes Care. 2011; 34(6): 1312 - 1314
118. Lundby CL, Almdal T, Boesgaard T, Breum L, Dunn E, Gade RB, Gluud C, Hedetoft C, Jarloev A, Jensen T, Krarup T, Johansen LB, Lund SS, Madsbad S, Mathiesen E, Moelvig J, Nielsen F, Perrild H, Pedersen O, Roeder M, Sneppen SB, Snorgaard O, Tarnow L, Thorsteinsson B, Vaag A, Vestergaard H, Wetterslev J, Wiinberg N Study rationale and design of the CIMT trial: the Copenhagen Insulin and Metformin Therapy trial Diabetes Obes Metab. 2009; 11: 315 – 322



119. Luzio SD, Beck P, Owens DR Comparison of the subcutaneous absorption of insulin glargine (Lantus) and NPH insulin in patients with Type 2 diabetes *Horm Metab Res.* 2003; 35(7): 434 - 438
120. Ma Z, Chen R, Liu Y, Yu P, Chen L Effect of liraglutide vs. NPH in combination with metformin on blood glucose fluctuations assessed using continuous glucose monitoring in patients with newly diagnosed type 2 diabetes *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015; 53(11): 933 – 939
121. Mandosi E, Fallarino M, Rossetti M, Gatti A, Morano S Waist circumference reduction after insulin detemir therapy in type 2 diabetes patients previously treated with NPH *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 84(2): e18 - e20
122. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, Pocock S, Steinberg WM, Bergenstal RM, Mann JF, Ravn LS, Frandsen KB, Moses AC, Buse JB Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial *Am Heart J.* 2013; 166(5): 823 – 830
123. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with Type 2 diabetes *Horm Metab Res.* 2003; 35(3): 189 – 196
124. Masuda H, Sakamoto M, Irie J, Kitaoka A, Shiono K, Inoue G, Atsuda K, Yamada S Comparison of twice-daily injections of biphasic insulin lispro and basal-bolus therapy: Glycaemic control and quality-of-life of insulin-naïve type 2 diabetic patients *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10(12): 1261 – 1265
125. Mathur SK, Bansal A, Khan ZY Glycaemic control in type 2 diabetes mellitus patients undergoing major surgery: comparison of three subcutaneous insulin regimens *J Indian Med Assoc.* 2009; 107(11): 759 – 761
126. Mattia G, Laurenti O, Moretti A Comparison of glycaemic control in patients with Type 2 diabetes on basal insulin and fixed combination oral antidiabetic treatment: results of a pilot study *Acta Diabetol.* 2009; 46: 67 – 73
127. Md Isa SH, Najihah I, Nazaimoon WM, Kamarudin NA, Umar NA, Mat NH, Khalid BA Improvement in C-reactive protein and advanced glycosylation end-products in poorly controlled diabetics is independent of glucose control *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 72(1): 48 – 52
128. Mihaljevic R, Bratusch-Marrain P, Hoffmann H, Langmayr N, Prager R Patient-matched insulin administration in diabetes mellitus type II *THERAPIEWOCHE OSTERR.* 1991; 6(7): 487 - 496
129. Milicevic Z, Hancu N, Car N, Ivanyi T, Schwarzenhofer M, Jermendy G Effect of two starting insulin regimens in patients with type II diabetes not controlled on a combination of oral antihyperglycemic medications *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009; 117(5): 223 – 229
130. Milicevic Z, Raz I, Strojek K, Skrha J, Tan MH, Wyatt JW, Beattie SD, Robbins DC Hyperglycemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (HEART2D) Study design *J Diabetes Complications.* 2005; 19(2): 80 – 87
131. Miyashita Y, Ebisuno M, Ohhira M, Endoh K, Saiki A, Koide N, Ohtsuka M, Oyama T, Shirai K Enhancement of serum lipoprotein lipase mass levels by intensive insulin therapy *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 72(1): 61 – 67
132. Mojtahedzadeh M, Lee ML, Friedman TC Continuation or discontinuation of pioglitazone when starting bedtime insulin in patients with poorly controlled type 2 diabetes in an inner-city population *J Diabetes Complications.* 2015; 29(8): 1248 – 1252
133. Monami M, Marchionni N, Mannucci E Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 81(2): 184 – 189
134. Montañana CF, Herrero CH, Fernández MR Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients - The PREDICTIVEgáó BMI clinical trial *Diabet Med.* 2008; 25(8): 916 – 923
135. Murase Y, Yagi K, Sugihara M, Chujo D, Otsuji M, Muramoto H, Mabuchi H Lispro is superior to regular insulin in transient intensive insulin therapy in type 2 diabetes *Intern Med.* 2004; 43(9): 779 – 786
136. Nathan DM, Roussel A, Godine JE Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, double-blind study *Ann Intern Med.* 1988; 108(3): 334 – 340

137. Nechevska L, Nechevski M, Nechevska E, Boskovski B The effect of glargine and NPH insulin in patients with diabetes mellitus type 2 *Atheroscler Suppl.* 2009; 10(2)
138. Niazi R, Muzaffar Z Comparison of bedtime NPH insulin or metformin combined with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure in obese type II (NIDDM) patients *J Pak Med Assoc.* 1998; 48(11): 336 – 338
139. Nogueira KC, Fukui RT, Rossi FB, Santos AS, Silva MER Sitagliptina (DPP-4 Inhibitor) and bedtime NPH insulin as third-line antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes (DM2) inadequately controlled with sulfonylurea and metformin: Interim results *Endocr Rev.* 2011; 32(3)
140. Nogueira KC, Furtado M, Fukui RT, Correia MR, Dos Santos RF, Andrade JL, Rossi da Silva ME Left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor- a pilot study *Diabetol Metab Syndr.* 2014; 6(1): 103.
141. Norlinah M, Hamzah R, Md Isa S, Wan Nazaimoon W, Khalid BAK The effects of short-term, rapid glycemic control on the peroneal nerve function and serum VCAM-1 and AGE in type 2 diabetic patients in Malaysia *Indian J Med Sci.* 2009; 63(4): 131 – 138
142. Nybo M, Preil SR, Juhl HF, Olesen M, Yderstr+Zde K, Gram J, Henriksen JE, Rasmussen LM Rosiglitazone decreases plasma levels of osteoprotegerin in a randomized clinical trial with type 2 diabetes patients *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011; 109(6): 481 – 485
143. Oikonomou D, Kopf S, Bauer R, Djuric Z, Cebola R, Sander A, Englert S, Vittas S, Hidmark A, Morcos M, Korosoglou G, Nawroth PP, Humpert PM Influence of insulin and glargine on outgrowth and number of circulating endothelial progenitor cells in type 2 diabetes patients: a partially double-blind, randomized, three-arm unicenter study *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13: 137.
144. Oikonomou D, Kopf S, Gr+Âner JB, von Bauer R, Vittas S, Sander A, Englert S, Humpert PM, Nawroth PP Influence of insulin and glargine on mobilization and outgrowth of endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: A partially double-blind, randomized, three-arm unicenter study *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014; 122(3)
145. Olsson PO, Lindstr+Âm T Combination-therapy with bedtime NPH insulin and sulphonylureas gives similar glycaemic control but lower weight gain than insulin twice daily in patients with type 2 diabetes *Diabetes Metab.* 2002; 28(4 1): 272 – 277
146. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: A 6-month 'proof-of-concept' study *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(11): 1020 – 1027
147. Owens DR, Trayor L, Landgraf W, Mullins P New Meta-Analysis of Patient-Level Data on Efficacy And Hypoglycaemia with Insulin Glargine or Nph Insulin in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) According to Concomitant Oral Therapy Value Health. 2014; 17(7): A335
148. Ozkul Y, Sabuncu T, Yazgan P, Nazligul Y Local insulin injection improves median nerve regeneration in NIDDM patients with carpal tunnel syndrome *Eur J Neurol.* 2001; 8(4): 329 – 334
149. Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 76(1): 111 – 118
150. Pandya N, DiGenio A, Gao L, Patel M Efficacy and safety of insulin glargine compared to other interventions in younger and older adults: a pooled analysis of nine open-label, randomized controlled trials in patients with type 2 diabetes *Drugs Aging.* 2013; 30(6): 429 - 438
151. Panelo A, Wing JR Repaglinide/bedtime NPH insulin is comparable to twice-daily NPH insulin *Diabetes Care.* 2005; 28(7): 1789 – 1790
152. Papa G, Baratta R, Cal+Ĉ V, Degano C, Iurato MP, Licciardello C, Maiorana R, Finocchiaro C Factors that influence basal insulin requirement in type 2 diabetes *Acta Diabetol.* 2012; 49(5): 387 – 393
153. Pawlowski M, Rutkowska M, Czupryniak L, Szymanska-Garbacz E, Saryusz-Wolska M, Grzelak P, Stefanczyk L, Loba J Effect of needle size on nighttime glucose excursions in obese type 2 diabetes patients treated with NPH insulin at bedtime *Diabetes.* 2012; 61: A244.

154. Pawlowski M, Rutkowska M, Szymanska-Garbacz E, Saryusz-Wolska M, Loba J, Grzelak P, Stefanczyk L, Czupryniak L Night time glucose variability in obese type 2 diabetes patients treated with NPH insulin at bedtime may be related to the size of the needle *Diabetologia*. 2012; 55: S381.
155. Penforis A, Millot L, Attali JR, Balarac N, Bercovici JP, Bourgon C, Bresson R, Courreges JP, Duvezin P, Estour B, Fontaine P, Halfon P, Halimi S, Kressman J, Leutenegger M, Mollet E, Passa P, Rubin P, Thervet F, Thivolet C Initiating insulin treatment in insulin-requiring type 2 diabetic patients: Comparative efficiency and cost of outpatient and inpatient management *Diabetes Metab*. 1998; 24(2): 137 – 142
156. Philis TA, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes *Clin Ther*. 2006; 28: 1569 – 1581
157. Pl-Åckinger U, Topuz M, Riese B, Reuter T Risk of exercise-induced hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes on intensive insulin therapy: Comparison of insulin glargine with NPH insulin as basal insulin supplement *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 81(3): 290 – 295
158. Pohl M, Mayr P, Mertl-Roetzer M, Lauster F, Lerch M, Eriksen J, Haslbeck M, Rahlfs VW Glycaemic control in type II diabetic tube-fed patients with a new enteral formula low in carbohydrates and high in monounsaturated fatty acids: A randomised controlled trial *Eur J Clin Nutr*. 2005; 59(11): 1221 - 1232
159. Poulsen MK, Henriksen JE, Hother NO, Beck NH The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin aspart in type 2 diabetic patients *Diabetes Care*. 2003; 26: 3273 – 3279
160. Puig A, Prieto L, Alba D, Solano MP Comparative trial between combination of glargine and lispro insulin versus NPH and regular insulin using a basal/bolus approach in hospitalized patients with type 2 diabetes *Diabetes*. 2012; 61: A300.
161. Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract*. 2004; 66(2): 193 – 201
162. Rasmussen LM, Skov V, Cangemi C, Gram J, Henriksen JE Metformin decreases plasma levels of fibulin-1, a novel marker of arterial matrix alterations in diabetes *Diabetes & metabolism*. 2012; 38: S99.
163. Rassi N, Moraes SM, Alves AG, Cavalheiro DC, Moreira JM, Belloio KB, Abreu FC, Prata PR, Teixeira LS, Rassi S Comparative study between two recombinant human NPH insulin formulations for the treatment of type 2 diabetes mellitus *Arch Endocrinol Metab*. 2016; 60(1): 47 – 53
164. Rayman G, Profozic V, Middle M Insulin glulisine imparts effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 76(2): 304 – 312
165. Riddle M, Hart J, Bingham P, Garrison C, McDaniel P Combined therapy for obese type 2 diabetes: supertime mixed insulin with daytime sulfonylurea *Am J Med Sci*. 1992; 303(3): 151 – 156
166. Riddle MC The Treat-to-Target Trial and related studies *Endocr Pract*. 2006; 12 Suppl 1: 71 - 79
167. Riddle MC, Hart JS, Bouma DJ, Phillipson BE, Youker G Efficacy of bedtime NPH insulin with daytime sulfonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects *Diabetes Care*. 1989; 12(9): 623 – 629
168. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients *Diabetes Care*. 2003; 26(11): 3080 – 3086
169. Roach P, Strack T, Arora V, Zhao Z Improved glycaemic control with the use of self-prepared mixtures of insulin lispro and insulin lispro protamine suspension in patients with types 1 and 2 diabetes *Int J Clin Pract*. 2001; 55(3): 177 - 182
170. Roach P, Trautmann M, Arora V, Sun B, Anderson J Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, insulin lispro Mix25 and insulin lispro Mix50 *Clin Ther*. 1999; 21(3): 523 - 534
171. Rodbard H, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DHW Intensification of basal insulin therapy with step-wise addition of insulin aspart boluses compared with basal-bolus therapy: The FullSTEP study *Diabetologia*. 2013; 56: S412.

172. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes *Diabetes Care*. 2005; 28(4): 950 – 955
173. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hall+ę JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: A long-term, randomised, open-label study. Reply to Chantelau e [letter] and Currie CJ [letter] *Diabetologia*. 2009; 52(10): 2236 – 2239
174. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hall+ę JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: A long-term, randomised, open-label study *Diabetologia*. 2009; 52(9): 1778 – 1788
175. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hall+ę JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: Findings from a 5 year randomised, open-label study *Diabetologia*. 2009; 52(9): 1971 – 1973
176. Rosenstock J, Fonseca V, Schinzel S, Dain MP, Mullins P, Riddle M Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargine versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial *J Diabetes Complications*. 2014; 28(5): 742 – 749
177. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., Park GD, Donley DW, Edwards MB Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin *Diabetes Care*. 2001; 24(4): 631 – 636
178. Ross SA, Zinman B, Campos RV, Strack T A comparative study of insulin lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents *Clin Invest Med*. 2001; 24(6): 292 – 298
179. Ross SA, Zinman B, Campos RV, Strack T A comparative study of insulin lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents *Clin Invest Med*. 2001; 24(6): 292 – 298
180. Rosskamp R Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients *Diabet Med*. 2003; 20(7): 545 – 551
181. Ruiz de Adana MS, Colomo N, Maldonado-Araque C, Fontalba MI, Linares F, Garc+şa-Torres F, Fern+índez R, Bautista C, Oliveira G, de la Cruz JL, Rojo-Mart+şnez G, Vald+ęs S Randomized clinical trial of the efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin as basal insulin for the treatment of glucocorticoid induced hyperglycemia using continuous glucose monitoring in hospitalized patients with type 2 diabetes and respiratory disease *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 110(2): 158 – 165
182. Ruiz de Adana MS, Vald+ęs S, Colomo N, Garc+ı-a-Torres F, Fontalba MI, Linares F, Maldonado C, Fern+índez R, Soriguer F Randomised clinical trial to assess efficacy of two insulin protocols in hospitalised subjects with type 2 diabetes mellitus receiving medium/ high dose of corticosteroids: Preliminary results *Diabetologia*. 2013; 56: S30.
183. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Nieszczyński G, Lis J, Syta A, Malecki MT Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus *Acta Diabetol*. 2015; 52(4): 649 - 662
184. Ryssy L, Yki JH Improvement of glycemic control by 1 year of insulin therapy leads to a sustained decrease in sE-selectin concentrations in type 2 diabetes *Diabetes Care*. 2001; 24: 549 – 554
185. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients *Diabet Med*. 2003; 20(7): 545 – 551
186. Samanta A, Burden AC, Jones GR, Clarkson L The effect of short term intensive insulin therapy in non-insulin-dependent diabetics who had failed on sulphonylurea therapy *DIABETES RES*. 1986; 3(5): 269 - 271
187. Samanta A, Burden AC, Kinghorn HA A comparative study of sulphonylurea and insulin therapy in non insulin dependent diabetics who had failed on diet therapy alone *DIABETES RES*. 1987; 4(4): 183 – 185



188. Sampaio CR, Franco DR, Goldberg DJ, Baptista J, Eliaschewitz FG Glucose control in acute myocardial infarction: a pilot randomized study controlled by continuous glucose monitoring system comparing the use of insulin glargine with standard of care *Diabetes Technol Ther.* 2012; 14(2): 117 – 124
189. Sangiorgio L, Rabuazzo MA, Cordaro G, Grasso G, Condorelli L, Lunetta M [Comparative study of the efficiency of ultralente insulin and NPH insulin combined with sulfonylurea in type 2 diabetes patients with secondary tolerance to sulfonylurea. Possible selection criteria] *Minerva Endocrinol.* 1996; 21(2): 47 – 52
190. Santos FM, Nogueira K, Arruda AL, Rodrigues AC, Carvalho F, Silva ME, Cardoso A, Lira FE, Pinheiro J, Andrade JL Comparative echocardiographic assessment of diastolic function on type 2 Diabetes Mellitus (DM2) patients between two different anti hyperglycemic treatments *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012; 13: i53
191. Sargin H, Sargin M, Altunta?-Y, Sengül AM, Orbay E, Seber S, Uçak S, Yayla A Comparison of lunch and bedtime NPH insulin plus mealtime insulin Lispro therapy with premeal regular insulin plus bedtime NPH insulin therapy in type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract.* 2003; 62: 79 - 86
192. Schade DS, Mitchell WJ, Griego G Addition of sulfonylurea to insulin treatment in poorly controlled type II diabetes. A double-blind, randomized clinical trial *J Am Med Assoc.* 1987; 257(18): 2441 – 2445
193. Scherthaner G, Kopp HP, Ristic S, Muzyka B, Peter L, Mitteregger G Metabolic control in patients with type 2 diabetes using Humalog Mix50 injected three times daily: crossover comparison with human insulin 30/70 *Horm Metab Res.* 2004; 36(3): 188 - 193
194. Schiel R, Muller UA Intensive or conventional insulin therapy in type 2 diabetic patients? A population-based study on metabolic control and quality of life (The JEVIN-trial) *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999; 107(8): 506 – 511
195. Schmid C, Krayenbühl P, Wiesli P Increased insulin dose requirement of long-acting insulin analogues in obese patients with type 2 diabetes *Diabetologia.* 2009; 52(12): 2668 – 2669
196. Schopman JE, Geddes J, Frier BM Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87(1): 64 – 68
197. Schwinn G, Enzmann FH, Lauerbach M Outpatient change-over from conventional insulin to biosynthetic human insulin preparations *MED KLIN.* 1984; 79(18): 473 – 476
198. Seigler DE, Olsson GM, Skyler JS Morning versus bedtime isophane insulin in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus *Diabet Med.* 1992; 9(9): 826 – 833
199. Slawik M, Schories M, Busse GA, Reincke M, Petersen KG Treatment with insulin glargine does not suppress serum IGF-1 *Diabet Med.* 2006; 23(7): 814 - 817
200. Stehouwer MH, Devries JH, Lumeij JA, Adžr HJ, Engbers AM, Iperen AA, Snoek FJ, Heine RJ Combined bedtime insulin--daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycaemia rate--a randomised trial *Diabetes Metab Res Rev.* 2003; 19: 148 - 152
201. Strotmann HJ, Goetze D, Koch C, Forst T Vildagliptin versus insulin as add-on therapy to glimepiride in type 2 diabetes mellitus: Results from a randomised controlled trial *Diabetologia.* 2014; 57(1): S364 - S365
202. Sudhakaran C, Fathima M, Anjana RM, Unnikrishnan RI, Mohan V Effectiveness of exenatide in Asian Indians in a clinical care setting *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12(8): 613 – 618
203. Suzuki D, Toyoda M, Kondo M, Miyatake H, Tanaka E, Sato H, Kuriyama Y, Miyauchi M, Yamamoto N, Kimura M, Umezono T, Fukagawa M Efficacy of long-acting insulin analog insulin glargine at high dosage for basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes *Tokai J Exp Clin Med.* 2012; 37(2): 35 – 40
204. Taylor R, Davies R, Fox C, Sampson M, Weaver JU, Wood L Appropriate insulin regimes for type 2 diabetes: a multicenter randomized crossover study *Diabetes Care.* 2000; 23(11): 1612 – 1618
205. Taylor R, Foster B, Kyne GD, Vanderpump M Insulin regimens for the non-insulin dependent: impact on diurnal metabolic state and quality of life *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 1994; 11: 551 – 557

206. Temizel M, Mert M, Bozbey C, Arman Y, Cevizci E, Altintaş N, Çetin A Evaluation of the weight-increasing effects of biphasic analog and regular NPH insulin mixtures in patients with Type 2 diabetes mellitus J Diabetes. 2010; 2(4): 250 - 255
207. Tovi J, Ingemansson SO, Engfeldt P Insulin treatment of elderly type 2 diabetic patients: Effects on retinopathy Diabetes Metab. 1998; 24(5): 442 – 447
208. Tricco AC, Antony J, Khan PA, Ghassemi M, Hamid JS, Ashoor H, Blondal E, Soobiah C, Yu CH, Hutton B, Hemmelgarn BR, Moher D, Majumdar SR, Straus SE Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis BMJ Open. 2014; 4(12): e005752.
209. Trischitta V, Italia S, Borzi V, Tribulato A, Mazzarino S, Squatrito S, Vigneri R Low-dose bedtime NPH insulin in treatment of secondary failure to glyburide Diabetes Care. 1989; 12(8): 582 - 585
210. Trischitta V, Italia S, Mazzarino S, Buscema M, Rabuazzo AM, Sangiorgio L, Squatrito S, Vigneri R Comparison of combined therapies in treatment of secondary failure to glyburide Diabetes Care. 1992; 15(4): 539 - 542
211. Trischitta V, Italia S, Raimondo M, Guardabasso V, Licciardello C, Runello F, Mazzarino S, Sangiorgio L, Anello M, Vigneri R Efficacy of combined treatments in NIDDM patients with secondary failure to sulphonylureas. Is it predictable? J Endocrinol Invest. 1998; 21(11): 744 - 747
212. U.K. Prospective diabetes study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: A progressive disease Diabetes. 1995; 44(11): 1249 – 1258
213. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, Munoz C, Newton C, Peng L, Baldwin D Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(2): 564 - 569
214. Vahatalo M, Ronnema T, Viikari J Recognition of fasting or overall hyperglycaemia when starting insulin treatment in patients with type 2 diabetes in general practice Scand J Prim Health Care. 2007; 25(3): 147 – 153
215. Vahatalo MA, Viikari J, Ronnema T Starting bedtime glargine versus NPH insulin in poorly controlled type 2 diabetic patients with various hyperglycemia types (fasting type or postprandial type) Acta Diabetol. 2014; 51(2): 233 – 238
216. Varewijck AJ, Janssen JA, Vähätalo M, Hofland LJ, Lamberts SW, Yki JH Addition of insulin glargine or NPH insulin to metformin monotherapy in poorly controlled type 2 diabetic patients decreases IGF-I bioactivity similarly Diabetologia. 2012; 55: 1186 – 1194
217. Varewijck AJ, Yki JH, Schmidt R, Tennagels N, Janssen JA Concentrations of insulin glargine and its metabolites during long-term insulin therapy in type 2 diabetic patients and comparison of effects of insulin glargine, its metabolites, IGF-I, and human insulin on insulin and igf-I receptor signaling Diabetes. 2013; 62: 2539 – 2544
218. Vellanki P, Bean R, Oyedokun FA, Pasquel FJ, Smiley D, Farrokhi F, Newton C, Peng L, Umpierrez GE Randomized controlled trial of insulin supplementation for correction of bedtime hyperglycemia in hospitalized patients with type 2 diabetes Diabetes Care. 2015; 38(4): 568 – 574
219. Vellanki P, Umpierrez G Detemir is non-inferior to NPH insulin in women with pregestational type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus Evid -Based Med. 2016; 21(3): 104.
220. Vidal J, Manzanares JM, Rodriguez C, Coves MJ, Guijo J, Gomis R, Vilardell E Efficiency of NPH insulin in two doses, compared to a monodose of insulin in the treatment of type II diabetes mellitus Endocrinologia. 1994; 41(2): 45 - 47
221. Vignati L, Anderson J, Iversen PW Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus Clin Ther. 1997; 19(6): 1408 - 1421
222. Vigneri R, Trischitta V, Italia S, Mazzarino S, Rabuazzo MA, Squatrito S Treatment of NIDDM patients with secondary failure to glyburide: comparison of the addition of either metformin or bed-time NPH insulin to glyburide Diabète & métabolisme. 1991; 17: 232 - 234



223. von Bibra H, Siegmund T, Kingreen I, Riemer M, Schuster T, Schumm-Draeger PM Effects of analogue insulin in multiple daily injection therapy of type 2 diabetes on postprandial glucose control and cardiac function compared to human insulin: A randomized controlled long-term study *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15(1)
224. Wang D, Sun L, Song G, Chen S Effects of intensive insulin therapy upon pancreatic +- cell function in patients newly diagnosed with type II diabetes *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(1): 1391.
225. Wang XL, Lu JM, Pan CY, Mu YM, Dou JT, Ba JM, Wang X Evaluation of the superiority of insulin glargine as basal insulin replacement by continuous glucose monitoring system *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 76(1): 30 - 36
226. Wang Y, Zhao L, Huang Q, Peng Y Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in a type 2 diabetes patient with failure of glucagon-like peptide-1 receptor agonists *J Diabetes*. 2014; 6(2): 164 - 166
227. Wang YP, Wang Y, Li ZL, Wang SL, Zhang SM Clinical observation of effect of repaglinide (NovoNorn) combined with NPH (Novolin N) on type 2 diabetes mellitus patients *Tianjin Medical Journal*. 2003; 31: 294 - 296
228. Wiesli P, Krayenbühl P, Uthoff H, Seifert B, Schmid C Omitting breakfast and lunch after injection of different long-acting insulin preparations at bedtime: A prospective study in patients with type 2 diabetes *Diabetologia*. 2009; 52(9): 1816 - 1819
229. Willms B, Grupe IK, Holst JJ, Nauck MA Effects of an overnight infusion of GLP-1 and a subcutaneous 'bedtime' NPH-insulin in patients with type 2 diabetes. [German] *Diabetes Stoffwechsel*. 2000; 9: 9 - 13
230. Wolffenbittel BH, Sels JP, Rondas-Colbers GJ, Menheere PP, Nieuwenhuijzen Kruseman AC Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM *Diabetes Care*. 1996; 19(12): 1326 - 1332
231. Wolffenbittel BHR, Rondas-Colbers GJWM, Menheere PPCA, Sels JPJE, Nieuwenhuijzen Kruseman AC The effects of insulin in combination with glibenclamide on glucose and lipid metabolism in patients with type II diabetes mellitus *Ned Tijdschr Geneesk*. 1991; 135(24): 1080 - 1084
232. Wolffenbittel BHR, Weber RFA, Van Koetsveld PM, Weeks L, Verschoor L A randomized crossover study of sulphonylurea and insulin treatment in patients with Type 2 diabetes poorly controlled on dietary therapy *Diabet Med*. 1989; 6(6): 520 - 525
233. Yilmaz H, Gursoy A, Sahin M, Guvener Demirag N Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and rosiglitazone or insulin and acarbose in type 2 diabetes *Acta Diabetol*. 2007; 44(4): 187 - 192
234. Yki JH, Dressler A, Ziemer M Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes *Diabetes Care*. 2000; 23: 1130 - 1136
235. Yki JH, Kauppinen MR, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hänninen J, Levänen H, Lahtonen R, Ryysy L Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study *Diabetologia*. 2006; 49: 442 - 451
236. Yki-Järvinen H A simple therapeutic combination for type 2 diabetes *Hosp Pract*. 2000; 35(7): 63 - 74
237. Yki-Järvinen H Combination therapies with insulin in type 2 diabetes *Diabetes Care*. 2001; 24(4): 758 - 767
238. Yki-Järvinen H Insulin therapy in type 2 diabetes: Role of the long-acting insulin glargine analogue *Eur J Clin Invest*. 2004; 34(6): 410 - 416
239. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, Rajala S, Salo S, Seppälä P, Tulokas T, Viikari J, Taskinen MR Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(12): 4037 - 4043
240. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial *Ann Intern Med*. 1999; 130(5): 389 - 396
241. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, Rajala S, Ryysy L, Salo S, Seppälä P, . Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus *N Engl J Med*. 1992; 327(20): 1426 - 1433

242. Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Yokota Y, Kuramitsu M Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 73(1): 35 – 40
243. Zdarska DJ, Kvapil M, Rusavy Z, Krcma M, Broz J, Krivska B, Kadlecova P Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose-monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: the COBIN2 study *Wien Klin Wochenschr.* 2014; 126(7-8): 228 – 237
244. Zick R, Petersen B, Richter M, Haug C Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy *Diabetes Technol Ther.* 2007; 9(6): 483 - 492

#### **LINA+1OAD vs PL+1OAD, LINA+1OAD vs 2OAD**

1. Abdul-Ghani M Where does combination therapy with an SGLT2 inhibitor plus a DPP-4 Inhibitor fit in the management of type 2 diabetes? *Diabetes Care.* 2015; 38(3): 373 - 375
2. Abstracts of the 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012 *Diabetologia.* 2012; 55
3. Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, Bouza C, Saz-Parkinson Z, Rivas-Ruiz R, Gonzalez-Canudas J Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-Analysis *Int J Clin Pract.* 2015; 69(3): 292 - 304
4. Araki E, Kawamori R, Inagaki N, Watada H, Hayashi N, Horie Y, Sarashina A, Thiemann S, Eynatten M, Dugi K, Woerle HJ Long-term safety of linagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes *Diabetes, obesity & metabolism.* 2013; 15: 364 - 371
5. Aronson R Combination therapy in type 2 diabetes mellitus: adding linagliptin to a stable regimen of metformin and a sulfonyleurea *Expert Opin Pharmacother.* 2012;
6. Bajaj M, Gilman R, Patel S, Kempthorne RJ, Lewis DD, Woerle HJ Linagliptin improved glycaemic control without weight gain or hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and pioglitazone: a 24-week randomized, double-blind study *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2014; 31: 1505 - 1514
7. Bajaj M, Gilman R, Patel S, Kempthornerawson J, Woerle HJ Linagliptin improved glycemic control without weight gain or hypoglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and pioglitazone *Diabetes.* 2013; 62: A283 -
8. Barnett A, Huisman H, Jones R, Eynatten M, Patel S, Woerle HJ Efficacy and safety of linagliptin in elderly patients (> 70 years) with type 2 diabetes *Diabetes.* 2012; 61: A260 - A261
9. Barnett AH, Defronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Broedl UC, Lee C Consistent weight changes irrespective of baseline HbA1c with the combination of empagliflozin/linagliptin (EMPA/LINA) in subjects with type 2 diabetes (T2DM) *Diabetes.* 2015; 64: A656 -
10. Barnett AH, Huisman H, Jones R, 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 *Lancet.* 2013; 382: 1413 - 1423
11. Barnett AH, Patel S, Harper R, Toorawa R, Thiemann S, Eynatten M, Woerle HJ 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 *Diabetes, obesity & metabolism.* 2012; 14: 1145 - 1
12. Barnett AH, Tahrani AA, Von Eynatten M, Emser A, Patel S, Woerle HJ The novel DPP-4 inhibitor linagliptin is associated with a very low risk of hypoglycemia: Results from a large phase III program *Diabetes.* 2011; 60: A623 - 154
13. Barnett AH, von EM, Patel S, Woerle HJ Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes - Authors' reply *Lancet.* 2014; 383(9914): 307 - 308
14. Bhagavat AM Gliptins in the treatment of type 2 diabetes mellitus *Cardiol Rev.* 2013; 29(5)
15. Brown DX, Choudhury M, Evans M Linagliptin as add-on therapy for type 2 diabetes - an overview *Drugs Today (Barc ).* 2012; 48(10): 645 - 654
16. Cada DJ, Baker DE, Levien TL Formulary drug reviews: Linagliptin *Hosp Pharm.* 2011; 46(9): 685 - 695

17. Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI, Rossi F, Giugliano D, Esposito K Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy - Focus on alogliptin Drug Des Dev Ther. 2013; 7: 989 - 1001
18. Chapman J Update on alogliptin and vitamin D Aust J Pharm. 2014; 95(1125): 75 - 79
19. Chen Y, Ning G, Wang C, Gong Y, Patel S, Zhang C, Izumoto T, Woerle HJ, Wang W Efficacy and safety of linagliptin monotherapy in Asian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: A multinational, 24-week, randomized, clinical trial J Diabetes Investig. 2015; 6(6): 692 - 698
20. Chen Y, Ning G, Wang C, Gong Y, Woerle H, Wang W Efficacy and safety of linagliptin monotherapy in Asian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: A 24-Week, randomized, phase III clinical trial Diabetes. 2013; 62: A302
21. Chilton R Linagliptin versus glimepiride add-on for the long-term treatment of Type 2 diabetes mellitus Expert Rev Endocrinol Metab. 2013; 8(4): 345 - 349
22. Cooper M, Von Eynatten M, Emser A, Patel S, W+Arle HJ Efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes with or without renal impairment: Results from a global phase 3 program Diabetes. 2011; 60: A293
23. Cooper ME, Perkovic V, McGill JB, Groop PH, Wanner C, Rosenstock J, Hehnke U, Woerle HJ, Eynatten M Kidney Disease End Points in a Pooled Analysis of Individual Patient-Level Data from a Large Clinical Trials Program of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Linagliptin in Type 2 Diabetes Am J Kidney Dis. 2015; 66: 441 - 449
24. Davidson JA, Lajara R, Aguilar RB, Mattheus M, Woerle HJ, von EM Efficacy and safety of linagliptin in Hispanic/Latino patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis from six randomized placebo-controlled phase 3 trials BMJ Open Diabetes Res Care. 2014; 2(1): e000020
25. Deacon CF, Mannucci E, Ahr+en B Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis Diabetes Obes Metab. 2012; 14(8): 762 - 767
26. Defronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin Diabetes Care. 2015; 38(3): 384 - 393
27. Defronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC Combinations of empagliflozin/linagliptin for 24 weeks as add-on to metformin in subjects with Type 2 diabetes Diabet Med. 2015; 32: 90
28. Del Prato S Linagliptin for the treatment of type 2 diabetes Expert Opin Pharmacother. 2011; 12(17): 2759 - 2762
29. Del Prato S, Barnett A, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA Linagliptin monotherapy improves glycaemic control and measures of +-cell function in type 2 diabetes Diabetes. 2010
30. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of +-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial Diabetes Obes Metab. 2011; 13(3): 258 - 267
31. Del Prato S, Taskinen MR, Owens D, Von Eynatten M, Emser A, Patel S, Woerle HJ Efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and poor glycaemic control Diabetes. 2011; 60: A293
32. Del Prato S, Taskinen MR, Owens DR, Von Eynatten M, Emser A, Gong Y, Chiavetta S, Patel S, Woerle HJ Efficacy and safety of linagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus and poor glycaemic control: Pooled analysis of data from three placebo-controlled phase III trials J Diabetes Complications. 2013; 27(3): 274 - 279
33. Deshmukh V, Sathyanarayana S, Menon S, Patil S, Jones R, Uppal S, Siddiqui K Safety and efficacy of initial combination of linagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: A subgroup analysis of Indian patients from a randomized, double-blind, placebo-controlled study Indian J Endocrinol Metab. 2015; 19(2): 256 - 261
34. Dur+ín-García S, Lee J, Yki-J+Arvinen H, Rosenstock J, Hehnke U, Thiemann S, Patel S, Woerle HJ Efficacy and safety of linagliptin as add-on therapy to basal insulin and metformin in people with Type 2 diabetes Diabet Med. 2016
35. Eynatten M, Barnett AH, Patel S, Neubacher D, Woerle HJ Efficacy and safety of linagliptin as add-on therapy to sulphonylurea (SU) in type 2 diabetes patients with moderate or severe renal impairment (RI) Diabetologia. 2012; 55: S350 - S351
36. Eynatten M, Gong Y, Emser A, Woerle HJ 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 Cardiovasc Diabetol. 2013; 12
37. Fadini GP, Bonora B, Albiero M, Cappellari R, Marescotti M, Vedovato M, Avogaro A Linagliptin acutely increases endothelial progenitor cells and anti-inflammatory monocytes in a randomised, placebo-controlled crossover study Diabetologia. 2015; 58(1): S389 - S390

38. Fadini GP, Bonora BM, Cappellari R, Menegazzo L, Vedovato M, Iori E, Marescotti MC, Albiero M, Avogaro A Acute Effects of Linagliptin on Progenitor Cells, Monocyte Phenotypes, and Soluble Mediators in Type 2 Diabetes J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(2): 748 - 756
39. Forst T, Anastassiadis E, Diessel S, Löffler A, Pfützner A Effect of linagliptin compared with glimepiride on postprandial glucose metabolism, islet cell function and vascular function parameters in patients with type 2 diabetes mellitus receiving ongoing metformin treatment Diabetes Metab Res Rev. 2014; 30(7): 582 - 589
40. Forst T, Michelson G, Diessel S, Jahnke J, Kapitza C Microvascular effects of the inhibition of dipeptidylpeptidase IV by linagliptin in nondiabetic hypertensive patients J Hypertens. 2016; 34(2): 345 - 350
41. Forst T, Uhlig LB, Ring A, Graefe MU, Friedrich C, Herbach K, Woerle HJ, Dugi KA Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2010; 27: 1409 - 1419
42. Forst T, Uhlig LB, Ring A, Ritzhaupt A, Graefe MU, Dugi KA The oral DPP-4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus Diabetes, obesity & metabolism. 2011; 13: 542 - 550
43. Freeman JS Initial combination therapy for patients with type 2 diabetes mellitus: Considerations for metformin plus linagliptin Drugs Context. 2013
44. Freeman MK Efficacy and safety of linagliptin (Tradjenta) in adults with type-2 diabetes mellitus P T. 2011; 36(12): 807 - 812+842
45. Friedrich C, Emser A, Woerle HJ, Graefe-Mody U Renal impairment has no clinically relevant effect on the long-term exposure of linagliptin in patients with type 2 diabetes Am J Ther. 2013
46. Friedrich C, Emser A, Woerle HJ, Graefemody U Renal impairment has no relevant effect on long-term exposure of linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus Diabetes. 2011; 60: A303 - A304
47. Gallwitz B, Rosenstock J, Emser A, Eynatten M, Woerle HJ Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of A1C target with no hypoglycemia and no weight gain over 2 years in mildly hyperglycemic T2D pts on metformin Diabetes. 2012; 61: A268.
48. Gallwitz B, Rosenstock J, Emser A, Eynatten M, Woerle HJ Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of target HbA<sub>1c</sub> < 7% with no hypoglycaemia and no weight gain over 2 years Int J Clin Pract. 2013; 67: 317 - 321
49. Gallwitz B, Rosenstock J, Patel S, Eynatten M, Hehnke U, Mehlburger L, Dugi KA, Woerle HJ Regardless of the degree of glycaemic control, linagliptin has lower hypoglycaemia risk than all doses of glimepiride, at all time points, over the course of a 2-year trial Diabetes, obesity & metabolism. 2015; 17: 276 - 284
50. Gallwitz B, Rosenstock J, Patel S, Eynatten M, Hehnke U, Mehlburger L, Dugi KA, Woerle HJ Regardless of the degree of glycemic control, Linagliptin (LINA) has lower hypoglycemia risk than all doses of Glimepiride (GLIM), at all time points over a 2-year trial Diabetol Stoffwechsel. 2014; 9
51. Gallwitz B, Ross SA, Caballero AE, Del Prato S, Lewis-D'Agostino D, Bailes Z, Thiemann S, Patel S, Woerle HJ, Von Eynatten M Oral glucose lowering with linagliptin plus metformin is a viable initial treatment strategy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and marked hyperglycaemia Diabetologia. 2014; 57(1): S364
52. Gallwitz B, Uhlig LB, Bhattacharaya S, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ Linagliptin has similar efficacy to glimepiride but improved cardiovascular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin Diabetes Stoffwechsel Herz. 2011; 20: 417 - 418
53. Ghatak SB, Patel DS, Shanker N, Srivastava A, Deshpande SS, Panchal SJ Linagliptin: a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for treatment of type II diabetes mellitus Curr Diabetes Rev. 2011; 7(5): 325 - 335
54. Gomis R, Owens DR, Taskinen MR, Del Prato S, Patel S, Pivovarov A, Schlosser A, Woerle HJ 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 Int J Clin Pract. 2012; 66(8): 731 - 740
55. Groop PH, Cooper M, Perkovic V, Emser A, Seck T, Eynatten M, Woerle HJ Effects of the DPP-4 inhibitor linagliptin on albuminuria in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy Diabetologia. 2012; 55: S20 - S21
56. Groop PH, Cooper M, Perkovic V, Emser A, Von Eynatten M, Woerle HJ Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment for diabetic nephropathy Diabetes. 2012; 61: A243 -



57. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, Eynatten M Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction *Diabetes Care*. 2013; 36: 3460 - 3468
58. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Sharma K, Schernthaner G, Haneda M, Hocher B, Gordat M, Cescutti J, Woerle HJ, Eynatten M Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with linagliptin and effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: Rationale and design of the MARLINA-T2DTM trial *Diabetes & vascular disease research*. 2015; 12: 455 - 462
59. Groop PH, Del Prato S, Taskinen MR, Owens DR, Gong Y, Crowe S, Patel S, Von Eynatten M, Woerle HJ Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(6): 560 - 568
60. Groop PH, Perkovic V, Cooper M, Crowe S, Lee J, Patel S, Von Eynatten M Long-term efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes patients with moderate to severe renal disease *Diabetes*. 2014; 63: A264
61. Groop PH, Von Eynatten M, Emser A, Patel S, Woerle HJ Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes patients at high risk of renal complications: Results from a large phase 3 program *Diabetes*. 2011; 60: A605
62. Gusmão G, Moureira M, Sosa F Combination with linagliptin improves the tolerability of metformin in type 2 diabetic patients previously labelled as intolerant to metformin *Diabetologia*. 2014; 57(1): S366
63. Gy+Árgy J Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors (gliptins): A new class of oral antidiabetic drugs *Orvosi Hetil*. 2011; 152(37): 1471 - 1476
64. Haak T Combination of linagliptin and metformin for the treatment of patients with type 2 diabetes *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2015; 8: 1 - 6
65. Haak T, Meinicke T, Jones R, Von Eynatten M, Woerle HJ Combination of linagliptin and metformin improves glycemic control in type 2 diabetes: A randomized trial with an open-label arm in patients with poor glycemic control *Diabetes*. 2011; 60: A77
66. Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, 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 *Int J Clin Pract*. 2013; 67: 1283 - 1293
67. Haber R, Fayad AM, Stephan F, Obeid G, Tomb R Bullous Pemphigoid Associated With Linagliptin Treatment *JAMA Dermatol*. 2016; 152(2): 224 - 226
68. Hanna A, Woo V, Yale JF, Cooke EM Incretin-based Therapies (Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors) for the Treatment of Type 2 Diabetes *Can J Diabetes*. 2012; 36(1): 9 - 14
69. Hehnke U, Tamminen I, Thiemann S, Von Eynatten M, Hayashi N, Shiki K Efficacy and safety of linagliptin in Japanese type 2 diabetes patients with moderate to severe renal impairment: Subgroup analysis of 52-week randomized, double-blind, international clinical study *Jpn Pharmacol Ther*. 2016; 44(4): 571 - 582
70. Heise T, Graefe-Mody EU, H+ttner S, Ring S, Trommeshauser D, Dugi KA Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11(8): 786 - 794
71. Heise T, Larbig M, Patel S, Seck T, Hehnke U, Woerle HJ, Dugi K The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin lowers postprandial glucose and improves measures of +-cell function in type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(10): 1036 - 1039
72. Henry RR TradjentaT« (Linagliptin) tablets for the treatment of adult patients with type 2 diabetes mellitus *Postgrad Med*. 2012; 124(6): 1 - 9
73. Horie Y, Hayashi N, Dugi K, Takeuchi M Design, statistical analysis and sample size calculation of a phase IIb/III study of linagliptin versus voglibose and placebo *Trials*. 2009; 10: 82
74. Horie Y, Kanada S, Watada H, Sarashina A, Taniguchi A, Hayashi N, Graefe-Mody EU, Woerle HJ, Dugi KA 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 *Clin Ther*. 2011; 33(7): 973 - 989
75. Inagaki N The profile of the new DPP-4 inhibitor linagliptin for type 2 diabetes mellitus *Ther Res*. 2011; 32(9): 1141 - 1148

76. Inagaki N, Watada H, Murai M, Kagimura T, Emser A, Gong Y, Patel S, Woerle HJ Linagliptin added to sulphonylurea or +-glucosidase inhibitor therapy provides similar long-term safety and efficacy to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes *Diabetologia*. 2012; 55: S350
77. Inagaki N, Watada H, Murai M, Kagimura T, Gong Y, Patel S, Woerle HJ Linagliptin provides effective, well-tolerated add-on therapy to pre-existing oral antidiabetic therapy over 1 year in Japanese patients with type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(9): 833 - 843
78. Jax T, Eynatten M, Stirban A, Terjung A, Esmaeili H, Berk A, Thiemann S, Chilton R, Marx N A randomised, active- and placebo-controlled, three-period crossover trial to investigate short-term effects of linagliptin on endothelial function in type 2 diabetes *Diabetologia*. 2015; 58: S390 - S391
79. Jax TW, Eynatten M, Stirban A, Terjung A, Esmaeili H, Berk A, Thiemann S, Chilton R, Marx N A randomized, active-and placebo-controlled, three-period crossover trial to investigate short-term effects of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin on endothelial function in type 2 diabetes *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: A2080 -
80. Ji L, Zinman B, Patel S, Ji J, Bailes Z, Thiemann S, Seck T Efficacy and Safety of Linagliptin Co-Administered with Low-Dose Metformin Once Daily Versus High-Dose Metformin Twice Daily in Treatment-Na+»ve Patients with Type 2 Diabetes: a Double-Blind Randomized Trial *Adv Ther*. 2015
81. 86. Johansen O, Neubacher D, Seck T, Patel S, Woerle HJ Cardiovascular (CV) safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes: A pooled comprehensive analysis of prospectively adjudicated CV events in phase 3 studies *Diabetologia*. 2013; 56: S52
82. 87. Johansen OE, Boehm B, Grill V, Torjesen PA, Bhattacharya S, Patel S, Wetzel K, Woerle HJ Beta-cell function in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin vs glimepiride: Exploratory results from a 2-year double-blind randomized controlled study *Endocr Rev*. 2012; 33(3)
83. Johansen OE, Boehm BO, Grill V, Torjesen PA, Bhattacharya S, Patel S, Wetzel K, Woerle HJ C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study *Diabetes Care*. 2014; 37(1): e11 - e12
84. Johansen OE, Neubacher D, Eynatten M, Patel S, Woerle HJ Low Cardiovascular (CV) risk hazard ratio observed with linagliptin in type 2 diabetes: Further insights from a predefined CV meta-analysis *Diabetes & metabolism*. 2012; 38: S99 - S100
85. Johansen OE, Neubacher D, Seck T, Patel S, Woerle HJ Cardiovascular (CV) safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes (T2D): A pooled comprehensive analysis of prospectively adjudicated CV events in phase 3 studies *G Ital Cardiol*. 2014; 15(4): e56
86. Johansen OE, Neubacher D, Seck T, Patel S, Woerle HJ Cardiovascular (CV) safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes (T2D): A pooled comprehensive analysis of prospectively adjudicated CV events in phase 3 studies *Diabetes*. 2013; 62: A96
87. Johansen OE, Neubacher D, Von E, Patel S, Woerle H Cardiovascular risk with linagliptin in patients with type 2 diabetes: A pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis from a large phase 3 program *Diabetes Stoffwechsel Herz*. 2011; 20(6): 429 - 430
88. Johansen OE, Neubacher D, von EM, Patel S, Woerle HJ Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11: 3
89. Junker A Old diabetics also benefit: Linagliptin is effective in type 2 diabetics over 70 years old *Dtsch Apoth Ztg*. 2013; 153(36): 42 - 43
90. Kawamori R, Inagaki N, Araki E, Watada H, Hayashi N, Horie Y, Sarashina A, Gong Y, Eynatten M, Woerle HJ, Dugi KA 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 *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012; 14: 348 - 357
91. Kawamori R, Inagaki N, Araki E, Watada H, Hayashi N, Horie Y, Sarashina A, Woerle HJ, Dugi K Linagliptin provides superior glycemic control compared to voglibose as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes *Diabetes*. 2010
92. Kohler S, Patel S, DeFronzo RA, Lewin A, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl U Safety and tolerability of combinations of empagliflozin/linagliptin for 52 weeks in subjects with type 2 diabetes *Diabetologia*. 2015; 58(1): S363
93. Koliaki C, Doupis J Linagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination Treatment: A Dual Attack to Type 2 Diabetes Pathophysiology *Adv Ther*. 2012; 1 - 12



94. Laakso M, Rosenstock J, Groop PH, Barnett AH, Gallwitz B, Hehnke U, Tamminen I, Patel S, Eynatten M, Woerle HJ Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin or placebo followed by glimepiride in patients with type 2 diabetes with moderate to severe renal impairment: a 52-week, randomized, double-blind clinical trial *Diabetes Care*. 2015; 38: e15 - e17
95. Laakso M, Rosenstock J, Groop PH, Hehnke U, Tamminen I, Patel S, Von Eynatten M, Woerle HJ Linagliptin vs. placebo followed by glimepiride in type 2 diabetes patients with moderate to severe renal impairment *Diabetes*. 2013; 62: A281 - A282
96. Lajara R, Aguilar R, Hehnke U, Woerle HJ, Eynatten M Efficacy and safety of linagliptin in subjects with long-standing type 2 diabetes mellitus (>10 years): Evidence from pooled data of randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trials *Clin Ther*. 2014; 36: 1595 - 1605
97. Lee C, Barnett AH, DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Broedl U Consistent weight changes irrespective of baseline HbA1c with the combination of empagliflozin/linagliptin in subjects with type 2 diabetes *Diabetologia*. 2015; 58(1): S368 - S369
98. Lehrke M, Leiter LA, Hehnke U, Thiemann S, Bhandari A, Meinicke T, Johansen OE Safety and efficacy of linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: Analysis of pooled events from 19 clinical trials *J Diabetes Complications*. 2016
99. Lehrke M, Leiter LA, Hehnke U, Thiemann S, Johansen OE, Bhandari A, Patel S, Woerle HJ Safety and efficacy of linagliptin in patients with type 2 diabetes (T2D) and coronary artery disease (CAD): Analysis of pooled incident investigator reported events from phase 3 clinical trials *Diabetes*. 2015; 64: A322 - A323
100. Lehrke M, Leiter LA, Hehnke U, Thiemann S, Johansen OE, Bhandari A, Patel S, Woerle HJ Safety and efficacy of linagliptin in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: Analysis of pooled incident investigator reported events from phase 3 trials *Diabetologia*. 2015; 58(1): S391
101. Lehrke M, Marx N, Patel S, Seck T, Crowe S, Cheng K, von EM, Johansen OE Safety and Tolerability of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes: A Comprehensive Pooled Analysis of 22 Placebo-controlled Studies *Clin Ther*. 2014; 36(8): 1130 - 1146
102. Lehrke M, Marx N, Patel S, Seck T, Crowe S, Eynatten M, Johansen O Safety and tolerability of linagliptin in 7400 patients with type 2 diabetes: A pooled comprehensive analysis of prospective safety reporting in placebo-controlled studies *Diabetologia*. 2013; 56: S395
103. Lewin A, DeFronzo R, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC Fixed dose combinations of empagliflozin and linagliptin for 52 weeks in drug-naïve subjects with type 2 diabetes *Diabetologia*. 2014; 57(1): S346 - S347
104. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC Combinations of empagliflozin/linagliptin for 24 weeks in drug-naïve subjects with Type 2 diabetes *Diabet Med*. 2015; 32: 90
105. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes *Diabetes Care*. 2015; 38(3): 394 - 402
106. Lewin AJ, Arvay L, Liu D, Patel S, Eynatten M, Woerle HJ Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonyleurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Clin Ther*. 2012; 34: 1909 - 1919
107. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(9): 810 - 820
108. Ma RCW, Del Prato S, Gallwitz B, Lewis-D'Agostino D, Bailes Z, Patel S, Lee JS, Von Eynatten M, Ross SA Oral glucose lowering with linagliptin plus metformin compared with linagliptin alone as initial treatment in Asian patients with newly diagnosed type 2 diabetes and marked hyperglycemia *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 106: S22 - S23
109. Marx N, Rosenstock J, Kahn S, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, Bluhmki E, Mattheus M, Patel S, Erik Johansen O, Woerle HJ Baseline characteristics of participants enrolled in the cardiovascular outcome study of linagliptin versus glimepiride in early type 2 diabetes (Carolina) *Diabetes*. 2013; 62: A602
110. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin J, Biessels GJ, Mazze RS, Ahren B, Schloesser A, Johansen OE, Woerle HJ CAROLINA trial rationale and design: A long-term, active-comparator, CV outcomes study of linagliptin versus glimepiride in type 2 diabetes *Diabetes Stoffwechsel Herz*. 2011; 20(6): 429
111. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin J, Espeland MA, Bluhmki E, Mattheus M, Patel S, Johansen O, Woerle HJ Baseline characteristics of participants enrolled in the cardiovascular outcome study of linagliptin versus glimepiride in early type 2 diabetes (CAROLINA) *Diabetologia*. 2013; 56: S36 - S37

112. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, Espeland MA, Bluhmki E, Mattheus M, Ryckaert B, Patel S, Johansen OE, Woerle HJ Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA(R)) *Diab Vasc Dis Res.* 2015; 12(3): 164 - 174
113. Mazze R, Bergenstal R, Strock E, Min X, Thompson K, Borgman S, Mattheus M, Hermansson K, Woerle H, Johansen O Glycaemic variability correlates with 1.5-AHG but not with markers of oxidation, inflammation and endothelial function: Baseline results of the CAROLINAT« CGM substudy *Diabetologia.* 2015; 58(1): S564 -
114. McGill JB, Barnett AH, Lewin AJ, Patel S, Neubacher D, Eynatten M, Woerle HJ Linagliptin added to sulphonylurea in uncontrolled type 2 diabetes patients with moderate-to-severe renal impairment *Diabetes & vascular disease research.* 2014; 11: 34 - 40
115. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, Eynatten M, Woerle HJ 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 *Diabetes Care.* 2013; 36: 237 - 244
116. Mearns ES, Saulsbury WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, Salamucha I, Coleman CI Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: A network meta-analysis *Diabet Med.* 2015; 32(12): 1530 - 1540
117. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsbury WJ, Doleh Y, Zaccaro E, Coleman CI Efficacy and safety of antihyperglycemic agents added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes *Diabetes.* 2015; 64: A658
118. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsbury WJ, Kohn CG, Doleh Y, Zaccaro E, Coleman CI Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis *PLoS One.* 2015; 10(4): e0125879
119. Melton G Linagliptin reduces marker of kidney function decline in patients with diabetes *Ann Long-Term Care.* 2012; 20(8): 14
120. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Marinai C Testing the Therapeutic Equivalence of Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin or Vildagliptin as Monotherapy or in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes *Diabetes Ther.* 2014; 5(1): 341 - 344
121. Mitry M, Pf+tzner A, Forst T Linagliptin improves beta cell function and vascular biomarkers in patients with type 2 diabetes *Diabetes.* 2013; 62: A290
122. Morishita R, Yamagishi SI A diabetes treatment strategy to reduce the risk of cardiovascular events: Clinical benefits and potential of linagliptin *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem.* 2013; 13(2): 81 - 88
123. Mu Y, Pan C, Fan B, Hehnke U, Gong Y Efficacy and safety of linagliptin/metformin fixed-dose combination (FDC) as initial therapy in Asian patients with type 2 diabetes (T2D) and severe hyperglycemia *Diabetes.* 2015; 64: A315
124. Murakami T, Kokado H Antidiabetic monotherapy by linagliptin provides multiple antiatherosclerotic effects independent of diabetic improvement for type-2 diabetics with coronary artery disease *Circulation.* 2013; 128
125. Nauck MA, Di Domenico M, Patel S, Kobe M, Toorawa R, Woerle HJ Linagliptin and pioglitazone combination therapy versus monotherapy with linagliptin or pioglitazone: A randomised, double-blind, parallel-group, multinational clinical trial *Diabet Vasc Dis Res.* 2016; 13(4): 286 - 298
126. Newman J, McGill JB, Patel S, Friedrich C, Sauce C, Woerle HJ Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment *Diabetologia.* 2011; 54: S333
127. Ohi K, Hayashi N Efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin *Jpn Pharmacol Ther.* 2014; 42(2): 125 - 131
128. Ott C, Kistner I, Keller M, Friedrich S, Bramlage P, Schmiuder RE Effects of linagliptin on renal endothelial function in type-2 diabetes *J Hypertens.* 2015; 33: e173
129. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ 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 *Diabet Med.* 2011; 28(11): 1352 - 1361
130. Owens DR, Swallow R, Jones P, Dugi KA, Woerle HJ Linagliptin improves glycaemic control in type 2 diabetes patients inadequately controlled by metformin and sulphonylurea without weight gain or hypoglycemia *Diabetes.* 2010
131. Pan C, Mu Y, Fan B, Hehnke U, Gong Y Efficacy and safety of linagliptin/metformin fixed-dose combination (FDC) as initial therapy in drug-NA+Ćve asian patients with type 2 diabetes (T2D) *Diabetes.* 2015; 64: A323

132. Patel S, DeFronzo R, Lewin A, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC Fixed dose combinations of empagliflozin/linagliptin for 52 weeks as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes *Diabetologia*. 2014; 57(1): S7
133. Patel S, DeFronzo RA, Lewin A, Liu D, Kaste R, Kohler S, Woerle HJ, Broedl UC Safety and tolerability of combinations of empagliflozin/linagliptin (EMPA/Lina) for 52 weeks in subjects with type 2 diabetes (T2DM) *Diabetes*. 2015; 64: A326 - A327
134. Patel S, Eynatten M, Weber S, Neubacher D, Woerle HJ Linagliptin improves glycaemic control in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with increased cardiovascular (CV) risk *Diabetes Stoffwechsel Herz*. 2011; 20: 431
135. Prato S, Barnett A, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA Linagliptin monotherapy improves glycaemic control and measures of beta-cell function in type 2 diabetes. 2010
136. Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011; 13: 258 - 267
137. Prato S, Taskinen MR, Owens DR, Eynatten M, Emser A, Gong Y, Chiavetta S, Patel S, Woerle HJ Efficacy and safety of linagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus and poor glycaemic control: pooled analysis of data from three placebo-controlled phase III trials *J Diabetes Complications*. 2013; 27: 274 - 279
138. Prayitno J, Tjokroprawiro A, Murtiwi S, Pranoto A, Sutjahjo A, Adi S, Wibisono S Gliptin therapy improve adiponectin levels in T2DM mets *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 106: S143 - S144
139. Rafeiro E, Ross SA, Meinicke T, Toorawa R, Woerle HJ Efficacy and safety of 5 mg daily dosing regimens with linagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin *Diabetologia*. 2011; 54: S338 - S339
140. Rauch T, Graefe MU, Deacon CF, Ring A, Holst JJ, Woerle HJ, Dugi KA, Heise T Linagliptin increases incretin levels, lowers glucagon, and improves glycaemic control in type 2 diabetes mellitus *Diabetes Ther*. 2012; 3: 1 - 14
141. Rendell M, Chrysant S, Emser A, Eynatten M, Patel S, Trujillo A, Woerle HJ Linagliptin effectively reduces HbA1c independent of age in patients with type 2 diabetes *Pharmacotherapy*. 2011; 31: 337e - 338e
142. Rendell M, Chrysant S, Trujillo A, Emser A, Von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ Linagliptin improves glycaemic control independent of body mass index in patients with type 2 diabetes *J Gen Intern Med*. 2011; 26: S214 - S215
143. Rendell M, Chrysant SG Review of the safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study *Postgrad Med*. 2011; 123(4): 183 - 186
144. Rendell M, Chrysant SG, Emser A, Eynatten M, Patel S, Trujillo A, Woerle HJ Linagliptin effectively reduces blood glucose independent of age in patients with type 2 diabetes *Endocr Rev*. 2011; 32
145. Ross SA, Caballero AE, Del Prato S, Gallwitz B, Lewis-D'Agostino D, Bailes Z, Thiemann S, Patel S, Woerle HJ, Von Eynatten M Initial combination of linagliptin and metformin compared with linagliptin monotherapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and marked hyperglycaemia: A randomized, double-blind, active-controlled, parallel group, multinational clinical trial *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(2): 136 - 144
146. Ross SA, Caballero AE, Del Prato S, Gallwitz B, Lewis-D'Agostino D, Bailes Z, Thiemann S, Patel S, Woerle HJ, Von Eynatten M Oral glucose lowering with linagliptin plus metformin is a viable initial treatment strategy in patients (PTS) with newly diagnosed type 2 diabetes (T2D) and marked hyperglycemia *Diabetes*. 2014; 63: A40
147. Ross SA, Caballero AE, Del PS, Gallwitz B, Lewis-D'Agostino D, Bailes Z, Thiemann S, Patel S, Woerle HJ, von EM Initial combination of linagliptin and metformin compared with linagliptin monotherapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and marked hyperglycaemia: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel group, multinational clinical trial *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(2): 136 - 144
148. Ross SA, Caballero AE, Prato S, Gallwitz B, Lewis DD, Bailes Z, Thiemann S, Patel S, Woerle HJ, Eynatten M Oral glucose lowering with linagliptin plus metformin is a viable initial treatment strategy in patients (PTS) with newly diagnosed type 2 diabetes (T2D) and marked hyperglycemia *Diabetes*. 2014; 63: A40
149. Ross SA, Haak T, Patel S, Thiemann S, Schumacher H, Meinicke T Safety and tolerability of linagliptin and metformin in combination for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) *Diabetes*. 2014; 63: A277
150. Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, Toorawa R, Weber BS, Woerle HJ Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Curr Med Res Opin*. 2012; 28: 1465 - 1474
151. Salvo F, Moore N, Pariente A Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes *Lancet*. 2014; 383(9914): 307

152. Satoh H, Tsukagoshi C, Ogata E, Watanabe T Teneligliptin improves not only glycemic control but also lipid and uric acids metabolism *Diabetes*. 2014; 63: A286
153. Scheen AJ, Van Gaal LF [Jentaduetto, fixed combination of linagliptin plus metformin for the treatment of type 2 diabetes] *Rev Med Liege*. 2013; 68(9): 479 - 485
154. Schernthaner G, Barnett AH, Emser A, Patel S, Troost J, Woerle HJ, Eynatten M Safety and tolerability of linagliptin: A pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 470 - 478
155. Schernthaner G, Barnett AH, Patel S, Hehnke U, Eynatten M, Woerle HJ 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 *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014; 16: 1078 - 1086
156. Schernthaner G, Khunti K, Patel S, Cheng K, Mattheus M, Woerle HJ Safety of linagliptin in 8,778 patients with type 2 diabetes mellitus: Pooled analysis of 23 placebo-controlled, randomized clinical trials *Diabetes*. 2014; 63: A281
157. Schernthaner G, Khunti K, Patel S, Cheng K, Mattheus M, Woerle HJ Safety of linagliptin in 8778 patients with type 2 diabetes mellitus: Pooled analysis of 23 placebo-controlled randomised clinical trials *Diabetologia*. 2014; 57(1): S360
158. Schernthaner G, Khunti K, Patel S, Cheng K, Mattheus M, Woerle HJ Safety of linagliptin in 8778 patients with type 2 diabetes mellitus: Pooled analysis of 23 placebo-controlled randomized clinical trials *Can J Diabetes*. 2014; 38: S58
159. Schlosser A, Owens D, Taskinen MR, Del Prato S, Gomis R, Patel S, Pivovarov A, Woerle HJ Long-term safety and efficacy of the DPP-4 inhibitor linagliptin: Data from a large 2-year study in subjects with type 2 diabetes mellitus *Diabetologia*. 2011; 54: S108
160. Schmieder RE, Friedrich S, Kistner I, Ott C Effects of linagliptin on early alterations of renal endothelial function in patients with type-2 diabetes *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: iii11
161. Scott D Treatment of type 2 diabetes in chronic kidney disease: A case for linagliptin in the treatment of diabetes in severe renal impairment *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2013; 6: 359 - 363
162. Scott LJ Linagliptin: in type 2 diabetes mellitus *Drugs*. 2011; 71(5): 611 - 624
163. Shah R Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes *Lancet*. 2014; 383(9914): 306 - 307
164. Sloan L, Newman J, Sauce C, Von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ Safety and efficacy of linagliptin in type 2 diabetes patients with severe renal impairment *Diabetes*. 2011; 60: A114
165. Snyder B, Polasek TM, Doogue MP Reply to: Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 939-946 *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(7): 670 - 672
166. Taskinen M, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle H Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13(1): 65 - 74
167. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy *Diabetes*. 2010
168. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13(1): 65 - 74
169. Thomas J Addition of linagliptin to metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes *Aust J Pharm*. 2012; 93(1110): 97.
170. Zeng Z, Choi DS, Mohan V, Emser A, Siddiqui K, Gong Y, Patel S, Woerle HJ Efficacy and safety of linagliptin as monotherapy or add-on treatment in Asian patients with suboptimal glycemic control: a pooled analysis *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(1): 99 – 106
171. Zeng Z, Choi DS, Mohan V, Emser A, Siddiqui K, Gong Y, Patel S, Woerle HJ Linagliptin is efficacious and well tolerated in asian patients with inadequately controlled type 2 diabetes *Diabetes*. 2012; 61: A300 –
172. Zeng Z, Yang JK, Tong N, Yan S, Zhang X, Gong Y, Woerle HJ 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 *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(8): 921 – 929
173. Zimdahl H, Itrich C, Graefe-Mody U, Boehm BO, Mark M, Woerle HJ, Dugi KA Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin *Diabetologia*. 2014; 57(9): 1869 – 1875



**SAKS+1OAD vs 2OAD, SAKS+1OAD vs PL+1OAD**

1. Briggs A, Bhatt D, Scirica BM, Mosenson O, Johnston K, Szabo S, Bergenheim K, Mukherjee J, Hirshberg B, Raz I Health-related quality-of-life (HRQOL) implications of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus (T2DM) *Diabetes*. 2015; 64: A659.
2. Briggs AH, Bhatt DL, Scirica BM, Mosenson O, Johnston K, Szabo SM, Bergenheim K, Mukherjee J, Hirshberg B, Raz I Health-related quality-of-life (HRQoL) implications of cardiovascular and hypoglycaemic events in type 2 diabetes mellitus *Diabetologia*. 2015; 58(1): S571.
3. Bryzinski B, Allen E, Cook W, Hirshberg B Saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes receiving concomitant statin therapy *J Diabetes Complications*. 2014; 28(6): 887 – 893.
4. Bryzinski B, Allen E, Cook W, Hirshberg B Saxagliptin reduces A1C and is well tolerated in patients with type 2 diabetes receiving concomitant statin therapy *Diabetes*. 2013; 62: A294.
5. Catrinoiu D, Matthaiei S, Celi+ński A, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, Iqbal N, Hansen L A randomised, double-blind trial of saxagliptin add-on to dapagliflozin + metformin *Diabetologia*. 2015; 58(1): S386.
6. Chen Barrett Y, Perl S, Ghannam A, Monyak J, Minervini G Impact of saxagliptin treatment on glycemic biomarkers and +-cell function in patients with T2D *Diabetes*. 2015; 64: A328.
7. Chen X, Wang J, Huang X, Tan Y, Deng S, Fu Y Effects of vildagliptin vs. saxagliptin on daily acute glucose fluctuation in chinese type 2 diabetics inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea *Diabetes*. 2015; 64: A318.
8. Cook W, Minervini G, Bryzinski B, Hirshberg B Saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes mellitus stratified by cardiovascular disease history and cardiovascular risk factors: analysis of 3 clinical trials *Postgrad Med*. 2014; 126(6): 19 – 32.
9. Curkendall SM, Zhang B, Lenhart G, Thomson EE, Bell KF, Graham JP Comparing hypoglycemia rates for type 2 diabetes patients treated with saxagliptin versus sulfonylurea: Using claims data to replicate a clinical trial *Value Health*. 2012; 15(4): A170.
10. Fonseca V, Zhu T, Karyekar C, Hirshberg B Adding saxagliptin (SAXA) 5 mg is superior to uptitrating metformin extended release (MET XR) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with inadequate glycemic control on a stable dose of MET XR 1500 mg *Diabetes*. 2011; 60: A279.
11. Fonseca V, Zhu T, Karyekar C, Hirshberg B Adding saxagliptin to extended-release metformin vs. uptitrating metformin dosage *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(4): 365 – 371.
12. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S, Chen R, Wolf R, Mahaffey KW A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes *Postgrad Med*. 2010; 122(3): 16 – 27.
13. Frederich R, Parikh SJ, Allen E, Bryzinski B, Cook W, Hirshberg B Early onset of increased hypoglycemic incidence with glipizide (GLIP) vs. saxagliptin (SAXA) in type 2 diabetes patients on metformin *Diabetes*. 2013; 62: A299 - A300.
14. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Bokelundsingh S, Gause-Nilsson I Saxagliptin vs glipizide as add-on therapy to metformin for type 2 diabetes mellitus (T2DM): Long-term safety and efficacy *Diabetes*. 2011; 60: A305.
15. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I Saxagliptin is non-inferior to glipizide when added to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes*. 2010.
16. Garcia-Sanchez R, Del Prato S, Matthaiei S, Iqbal N, Hansen L, Johnsson E, Chen H, Chin AJ, Mathieu C Triple therapy with saxagliptin and dapagliflozin add-on to metformin: Safety of dual add-on versus sequential add-on *Diabetologia*. 2015; 58(1): S356.
17. Given J Saxagliptin as add-on to Metformin+ Sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: Outcomes stratified by baseline glycated hemoglobin and patient characteristics *Pharmacotherapy*. 2013; 33(10): e261 - e262.
18. Hansen L, Iqbal N, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B Postprandial dynamics of plasma glucose, insulin, and glucagon in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin plus dapagliflozin add-on to metformin therapy *Endocr Pract*. 2014; 20(11): 1187 – 1197.
19. Hansen L, Iqbal N, Ekholm E, Chen H, Cook W, Hirshberg B Changes in insulin: Glucose, glucagon: Glucose, and insulin: Glucagon ratios correlate with glycemic response in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin plus dapagliflozin add-on to metformin therapy *Diabetes*. 2015; 64: A31.

20. Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, Iqbal N, Rosenstock J Randomised, double-blind trial of dual add-on saxagliptin plus dapagliflozin vs saxagliptin or dapagliflozin add-on alone in poorly controlled type 2 diabetes on metformin *Diabetologia*. 2014; 57(1): S8.
21. Hirshberg B, Fonseca V, Minervini G, Donovan M, Ohman P Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin extended-release (XR) versus uptitrating metformin XR in patients with type 2 diabetes: Outcomes in hispanic patients *Endocr Rev*. 2012; 33.
22. Hirshberg B, Fonseca V, Minervini G, Donovan M, Ohman P Saxagliptin vs uptitrated metformin extended release: Effect of baseline HbA1c on efficacy and safety *Endocr Rev*. 2012; 33(3).
23. Hirshberg B, Parker A, Edelberg H, Donovan M, Iqbal N Safety of saxagliptin: events of special interest in 9156 patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Metab Res Rev*. 2014; 30(7): 556 – 569.
24. Iqbal N, Parker A, Frederich R, Donovan M, Hirshberg B Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: Pooled analysis of 20 clinical trials *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13.
25. Krempf M Study on the risk reduction of cardiovascular events with saxagliptin in type 2 diabetic patients (SAVOR-TIMI 53): Study and patients description *Med Mal Metab*. 2013; 7(4): 354 – 359.
26. Leibowitz G, Cahn A, Bhatt DL, Hirshberg B, Mosenzon O, Wei C, Jermendy G, Sheu WH, Sendon JL, Im K, Braunwald E, Scirica BM, Raz I Impact of treatment with saxagliptin on glycaemic stability and beta-cell function in the SAVOR-TIMI 53 study *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(5): 487 – 494.
27. Leibowitz G, Mosenzon O, Bhatt DL, Hirshberg B, Wei C, Cahn A, Jermendy G, Sheu WHH, Lopez-Sendon J, Avogaro A, Scirica BM, Raz I Factors associated with progression of type 2 diabetes and impact of treatment with saxagliptin in the SAVOR-TIMI 53 trial *Diabetologia*. 2014; 57(1): S379.
28. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, Mosenzon O, Cahn A, Kumar KM, Smahelova A, Hirshberg B, Stahre C, Frederich R, Bonnici F, Scirica BM, Bhatt DL, Raz I Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial *Diabetes Care*. 2015; 38(6): 1145 – 1153.
29. Leiter LA, Teoh H, Mosenzon O, Cahn A, Hirshberg B, Stahre CAM, Hoekstra JBL, Alvarsson M, Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Raz I Saxagliptin and cancer in the SAVOR-TIMI 53 trial *Diabetes*. 2015; 64: A3.
30. Li CJ, Liu XJ, Bai L, Yu Q, Zhang QM, Yu P, Yu DM Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6: 69.
31. Li CJ, Yu Q, Yu P, Zhang QM, Ding M, Liu XJ, Yu DM Efficacy and safety comparison of add-on therapy with liraglutide, saxagliptin and vildagliptin, all in combination with current conventional oral hypoglycemic agents therapy in poorly controlled Chinese type 2 diabetes *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014; 122(8): 469 – 476.
32. Maheux P, Allen E, Ravichandran S, List J, Chen R Saxagliptin added to a thiazolidinedione, metformin or a sulphonylurea improves glycaemic control in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus *Endocrine Abstracts*. 2010; 20: 338.
33. Maheux P, Doucet J, Allen E, Ravichandran S, Harris S, Chen R, Brull+ć C Efficacy and safety of saxagliptin 5 mg once-daily therapy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetologia*. 2009; 52(S1): S302.
34. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, Chen H, Hansen L, Iqbal N Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes *Diabetes Care*. 2015; 38(11): 2009 – 2017.
35. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, Hansen L, Iqbal N A randomised, double-blind phase 3 trial of dapagliflozin add-on to saxagliptin + metformin in type 2 diabetes *Diabetologia*. 2015; 58(1): S356.
36. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, Hansen L, Iqbal N A randomized, double-blind, phase 3 trial of dapagliflozin add-on to saxagliptin + metformin in type 2 diabetes *Diabetes*. 2015; 64: A28.
37. Matthaei S, Catrinou D, Celi+ński A, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, Chen H, Iqbal N, Hansen L Randomized, Double-Blind trial of triple therapy with saxagliptin add-on to dapagliflozin plus metformin inpatientswith type 2 Diabetes *Diabetes Care*. 2015; 38(11): 2018 – 2024.
38. Matthaei S, Catrinou D, Celi+Nski A, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, Iqbal N, Hansen L A randomized, double-blind trial of saxagliptin add-on to dapagliflozin + metformin *Diabetes*. 2015; 64: A27 - A28.
39. Minervini G, Cook W, Allen E Efficacy and tolerability of saxagliptin (SAXA) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and a history of cardiovascular disease (CVD) *Diabetes*. 2013; 62: A306.



40. Minervini G, Cook W, Bryzinski B, Hirshberg B Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease history or cardiovascular risk factors *Endocr Pract.* 2014; 20(1): 35A.
41. Moses R, Kalra S, Monyak J, Wortzman-Show G, Osborn V, Yeh H Saxagliptin as add-on to metformin+ sulfonyleurea in patients with type 2 diabetes: Outcomes stratified by baseline glycosylated hemoglobin and patient characteristics *Pharmacotherapy.* 2013; 33(10): e203.
42. 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 *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(5): 443 – 450.
43. Moses RG, Kalra S, Brook D, Sockler J, Visvanathan J, Fisher SA Saxagliptin (SAXA) effectively reduces HbA1c and is well tolerated when added to a combination of metformin (MET) and sulfonyleurea (SU) *Diabetes.* 2012; 61: A282.
44. Mu PW, Wang MM, Chen YM, Xiao F, Zhang YJ, Long YZ, Shu J Saxagliptin is similar in glycemic variability but more effective in metabolic control than acarbose in aged type 2 diabetes patients controlled inadequately with metformin alone *Diabetes.* 2013; 62: A668.
45. Neutel JM, Zhao C, Karyekar CS Adding Saxagliptin to Metformin Extended Release (XR) or Uptitration of Metformin XR: Efficacy on Daily Glucose Measures *Diabetes Ther.* 2013; 4(2): 269 – 283.
46. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause N, I, Schřtzer KM 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 *Int J Clin Pract.* 2011; 65: 1230 – 1239.
47. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren ML, Suchower L, Gause N, I Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment *Diabetes, obesity & metabolism.* 2011; 13: 523 – 532.
48. Perl S, Cook W, Wei C, Ohman P, Hirshberg B Low  $\beta$ -cell function at baseline is associated with higher rates of hypoglycemia in response to treatment with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin *Diabetes.* 2015; 64: A319.
49. Perl S, Cook W, Wei C, Ohman P, Hirshberg B Low baseline beta cell function is associated with higher rates of hypoglycaemia with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin *Diabetologia.* 2015; 58(1): S346.
50. Pfutzner A, Gurieva I, Antsiferov M, Allen E, Ravichandran S, Chen R Saxagliptin either as add-on therapy to metformin or as initial combination therapy with metformin improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes *Endocrine Abstracts.* 2010; 20: 359.
51. Pfutzner A, Paz-Pacheco E, Allen E, Frederich R, Chen R Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(6): 567 – 576.
52. Pfutzner A, Paz-Pacheco E, Berglind N, Allen E, Frederich B, Chen R Saxagliptin initial combination with metformin provides sustained glycemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes: 76-week results *Diabetes.* 2010.
53. Rosenstock J, Gross JL, Aguilar SC, Hissa M, Berglind N, Ravichandran S, Fleming D Long-term 4-year safety of saxagliptin in drug-naive and metformin-treated patients with Type 2 diabetes *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2013; 30: 1472 – 1476.
54. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, Iqbal N Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin *Diabetes Care.* 2015; 38(3): 376 – 383.
55. Seino Y Efficacy and safety of long-term saxagliptin monotherapy and add-on therapy in Japanese patients with type 2 diabetes *Jpn Pharmacol Ther.* 2014; 42(7): 519 – 534.
56. Allen E, Slater J, Bryzinski B, Donovan M, Cook W Efficacy and safety of saxagliptin (SAXA) in patients with type 2 diabetes stratified by cardiovascular risk factors *Diabetologia.* 2012; 55: S346 - S347.
57. Babu A, Barcham S, Daniel L, Fogelfeld L Combination of saxagliptin and metformin is effective as initial therapy in type 2 diabetes mellitus (T2DM) with severe hyperglycemia *Diabetes.* 2013; 62: A273.
58. Barrett YC, Minervini G, Chen H, Ghannam A Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes: Outcomes by race and ethnicity *Diabetes.* 2015; 64: A323.

59. Blonde L, Sheehan JJ, Garcia SR, Barrett YC Quality measure thresholds with saxagliptin (SAXA) + Dapagliflozin (DAPA) dual therapy vs. individual components as add-on to metformin (MET) Diabetes. 2015; 64: A318.
60. Bonora E, Allen E, Bryzinski B, Hirshberg B, Cook W Saxagliptin (SAXA) reduces A1C and is well tolerated in patients with type 2 diabetes (T2DM) and high framingham 10-year cardiovascular (CV) risk Diabetes. 2013; 62: A295.
61. Bonora E, Bryzinski B, Hirshberg B, Cook W A post hoc analysis of saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes stratified by UKPDS 10-year cardiovascular risk score Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016; 26(5): 374 – 379.
62. Bonora E, Cook W, Bryzinski B, Hirshberg B, Allen E Saxagliptin (SAXA) reduces A1C and is well tolerated in patients with type 2 diabetes (T2DM) and albuminuria Diabetes. 2013; 62: A669.
63. Bonora E, Minervini G, Cook W, Bryzinski B, Hirshberg B Saxagliptin reduces A1C and is well tolerated in patients with type 2 diabetes and high framingham cardiovascular risk or albuminuria Endocr Pract. 2014; 20(1): 34A - 35A.
64. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, Iqbal N, Hirshberg B Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) Diabetes Metab Res Rev. 2016; 32(3): 289 – 296.
65. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, Iqbal N, Hirshberg B Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in adult diabetes patients with glutamic acid decarboxylase antibodies Diabetologia. 2013; 56: S390.
66. Cahn A, Mosenzon O, Hirshberg B, Stahre CAM, Litwak LE, Lewis BS, Strojek K, Shestakova MV, Avogaro A, Wei C, Raz I Changes in the lymphocyte count with saxagliptin and its association with clinical outcomes in the SAVOR trial Diabetes. 2015; 64: A312 - A313.
67. Cahn A, Mosenzon O, Hirshberg B, Stahre CAM, Ma RC, Jermendy G, Bonnici F, Ray K, Wei C, Raz I Risk of cardiovascular events with the use of sulfonylureas-post hoc analysis from the SAVOR trial Diabetes. 2015; 64: A130.
68. Cavender MA, Scirica BM, Raz I, Gabriel SP, McGuire DK, Leiter LA, Hirshberg B, Davidson J, Cahn A, Mosenzon O, Im K, Braunwald E, Bhatt DL Cardiovascular Outcomes of Patients in SAVOR-TIMI 53 by Baseline Hemoglobin A1c Am J Med. 2016; 129: 340e1 - 340e8.
69. Cavender MA, Scirica BM, Raz I, Steg PG, Hirshberg B, Davidson J, Im K, Hoffman E, Braunwald E, Bhatt DL Outcomes of patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events treated with saxagliptin: Outcomes by baseline hgba1c Circulation. 2013; 128(22).
70. Davidson JA Tolerability of saxagliptin in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results from 6 phase III studies J Manag Care Pharm. 2014; 20(2): 120 – 129.
71. Doucet J, Chacra A, Maheux P, Lu J, Harris S, Rosenstock J Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus Curr Med Res Opin. 2011; 27(4): 863 – 869.
72. Doucet J, Maheux P, Allen E, Ravichandran S, Harris S, Chen R Comparison of efficacy and safety of saxagliptin 5 mg once-daily therapy in young and old patients with type 2 diabetes mellitus Fundam Clin Pharmacol. 2011; 25: 19.
73. Ekholm E, Hansen L, Iqbal N, Carlsson B, Chen H, Hirshberg B Combined treatment with saxagliptin + dapagliflozin improves beta cell function and reduces insulin levels by increased insulin clearance Diabetologia. 2015; 58(1): S349.
74. Frederich R, McNeill R, Berglund N, Fleming D, Chen R The efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial Diabetol Metab Syndr. 2012; 4(1).
75. Karyekar C, Donovan M, Allen E, Fleming D, Ravichandran S, Chen R Efficacy and safety of saxagliptin combination therapy in US patients with type 2 diabetes Postgrad Med. 2011; 123(4): 63 – 70.
76. Katzeff HL, Tatosian DA, Guo Y, Schaeffer AK, Gaibu N, Pops S, Langdon RB, Kauh E Comparison of trough dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin Diabetologia. 2013; 56: S53.
77. Krempf M Study on the risk reduction of cardiovascular events with saxagliptin in type 2 diabetic patients (SAVOR-TIMI 53): Results Med Mal Metab. 2014; 8(1): 61 – 64.
78. Lee CMY, Woodward M, Colagiuri S Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - A network meta-analysis Diabetes Res Clin Pract. 2016; 116: 149 – 158.
79. Mosenzon O, Bhatt DL, Litwak L, Shestakova M, Leibowitz G, Hirshberg B, Parker A, Iqbal N, Scirica BM, Ma RC, Raz I Effect of saxagliptin on renal outcomes Diabetes. 2014; 63: A140.
80. Mosenzon O, Bhatt DL, Litwak LE, Shestakova M, Ray KK, Leibowitz G, Hirshberg B, Wei C, Parker A, Iqbal N, Scirica BM, Ma RCW, Raz I Effect of saxagliptin on renal outcome Diabetologia. 2014; 57(1): S84.

81. Mosenzon O, Davidson J, Scirica BM, Leibowitz G, Bretzel RG, Villena JE, Hirshberg B, Stahre C, Parker A, Strojek K, Bhatt DL, Raz I Incidence of fractures in patients with type 2 diabetes in the SAVOR-TIMI 53 trial Diabetes. 2014; 63: A265.
82. Mosenzon O, Raz I, Scirica BM, Hirshberg B, Stahre CI, Steg PG, Davidson J, Ohman P, Price DL, Frederich B, Udell JA, Braunwald E, Bhatt DL Baseline characteristics of the patient population in the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial Diabetes Metab Res Rev. 2013; 29(5): 417 – 426.
83. Mosenzon O, Wei C, Davidson J, Scirica BM, Yanuv I, Rozenberg A, Hirshberg B, Cahn A, Stahre C, Strojek K, Bhatt DL, Raz I Incidence of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes in the SAVOR-TIMI 53 Trial Diabetes Care. 2015; 38(11): 2142 – 2150.
84. Pan CY, Yang W, Tou C, Gause N, I, Zhao J Efficacy and safety of saxagliptin in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial Diabetes Metab Res Rev. 2012; 28: 268 – 275.
85. Pozzilli P, Buzzetti R, Frederich R, Iqbal N, Hirshberg B Saxagliptin is well tolerated and improves glycemic control in adult diabetes patients with GAD antibodies Diabetes. 2013; 62: A287.
86. Raz I, Bhatt DL, Hirshberg B, Mosenzon O, Scirica BM, Umez EA, Im K, Stahre C, Buskila A, Iqbal N, Greenberger N, Lerch MM Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin Diabetes Care. 2014; 37: 2435 – 2441.
87. Raz I, Cahn A, Eliaschewitz FG, Hirshberg B, Villena JE, Stahre CAM, Aguilar-Salinas CA, Yanuv I, Rozenberg A, Hoekstra J, Wei C, Mosenzon O Saxagliptin effect on liver enzymes in the SAVOR trial Diabetes. 2015; 64: A317 - A318.
88. Raz I, Cahn A, Scirica BM, Eliaschewitz F, Moses R, Hirshberg B, Sjöstrand M, Iqbal N, Mosenzon O, Lewis BS, Bhatt DL Predisposing factors for hypoglycemia: Analysis from the savortimi 53 trial Diabetes. 2014; 63: A66.
89. Raz I, Cahn A, Scirica BM, Ray KK, Goldberg EF, Moses RG, Hirshberg B, Sjostrand M, Iqbal N, Mosenzon O, Lewis BS, Bhatt DL Predisposing factors for hypoglycaemia: Analysis from the SAVOR-TIMI 53 trial Diabetologia. 2014; 57: S263.
90. Raz I, Scirica BM, Braunwald E, Mosenzon O, Hirshberg B, Wiviott SD, Frederich R, Davidson J, Leiter LA, Bhatt DL Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes Hypertension. 2014; 63(6): e167.
91. Regensteiner JG, Day D, Wortzman SG, Minervini G, Barrett Y, Wei C, Wu H, Reusch JEB Efficacy of saxagliptin in patients with type 2 diabetes: Subgroup analysis by sex and age Diabetes. 2015; 64: A316.
92. Rosenstock J, Aguilar SC, Klein E, Nepal S, List J, Chen R Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes Curr Med Res Opin. 2009; 25: 2401 – 2411.
93. Schmieder R, Raff U, Schmidt S, Kistner I, Friedrich S, Bramlage P, Ott C Effects of the DPP-4 inhibitor saxagliptin on early vascular changes in the retinal and systemic circulation Eur Heart J. 2013; 34: 117.
94. Schmieder RE, Raff U, Schmidt S, Kistner I, Friedrich S, Bramlage P, Harazny J, Ott C Effects of the DPP-4 inhibitor saxagliptin on early vascular changes in the retinal and systemic circulation Diabetol Stoffwechsel. 2014; 9.
95. 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 Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus N Engl J Med. 2013; 369(14): 1317 – 1326.
96. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Price DL, Chen R, Udell J, Raz I The design and rationale of the saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction (SAVOR-TIMI) 53 study Am Heart J. 2011; 162(5): 818 – 825.
97. Seino Y Efficacy and safety of saxagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes - Two multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled studies Jpn Pharmacol Ther. 2014; 42(7): 503 – 518.
98. Sjöstrand M, Iqbal N, Lu J, Hirshberg B Saxagliptin improves glycemic control by modulating postprandial glucagon and C-peptide levels in Chinese patients with type 2 diabetes Diabetes Res Clin Pract. 2014; 105(2): 185 – 191.
99. Smahelova A, Sheu WHH, Cahn A, Bhatt DL, Mosenzon O, Jermendy G, Hoekstra JBL, Lopez SJ, Hirshberg B, Stahre C, Wei C, Jia W, Scirica BM, Raz I Effect of gender on hypoglycaemia rates and perception: Analysis from the SAVOR-TIMI 53 trial Diabetologia. 2014; 57: S202 - S203.
100. Strojek K, Mosenzon O, Davidson J, Scirica BM, Leibowitz G, Bretzel RG, Villena JE, Alvarsson M, Hirshberg B, Stahre C, Parker A, Bhatt DL, Raz I Incidence of fractures in patients with type 2 diabetes in the SAVORTIMI 53 trial Diabetologia. 2014; 57(1): S361.

101. Tatosian D, Guo Y, Schaeffer AK, Gaibu N, Popa S, Langdon RB, Kauh E Comparison of trough dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin Clin Pharmacol Drug Dev. 2013; 2: 28.
102. 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 Diabetes Ther. 2013; 4(2): 431 – 442.
103. Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, Cavender MA, Mosenzon O, Steg P, Davidson JA, Nicolau JC, Corbalan R, Hirshberg B, Frederich R, Im K, Umez-Eronini AA, He P, McGuire DK, Leiter LA, Raz I, Scirica BM Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: Observations from the SAVOR-TIMI 53 trial Diabetes Care. 2015; 38(4): 696 – 705.
104. Udell JA, Scirica B, Cavender MA, Mosenzon O, Steg P, Davidson J, Hirshberg B, Im K, Raz I, Bhatt D Baseline renal function and cardiovascular risk in patients treated with saxagliptin: Observations from the savor-TIMI 53 trial J Am Coll Cardiol. 2014; 63(12): A1523.
105. Wan Mahmood WA, King TF, Kyaw Tun T, Sreenan S, McDermott JH Cardiovascular safety of DPP-4 inhibition in patients with type 2 diabetes mellitus: Endothelial progenitor cells as an early marker of long-term cardiovascular risk Ir J Med Sci. 2014; 183(9): S449.
106. Wang MM, Lin S, Chen YM, Shu J, Lu HY, Zhang YJ, Xie RY, Zeng LY, Mu PW Saxagliptin is similar in glycaemic variability more effective in metabolic control than acarbose in aged type 2 diabetes inadequately controlled with metformin Diabetes Res Clin Pract. 2015; 108(3): e67 - e70.
107. White JL, Buchanan P, Li J, Frederich R A randomized controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily saxagliptin plus metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control on metformin monotherapy BMC Endocr Disord. 2014; 14.
108. Xiaoyan C, Jing W, Xiaochun H, Yuyu T, Shunyou D, Yingyu F Effects of vildagliptin versus saxagliptin on daily acute glucose fluctuations in Chinese patients with T2DM inadequately controlled with a combination of metformin and sulfonylurea Curr Med Res Opin. 2016; 32(6): 1131 - 1136
109. Yang W, Pan CY, Tou C, Zhao J, Gause N, I Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial Diabetes Res Clin Pract. 2011; 94: 217 – 224.

#### **SITA+1LOAD vs PL+1LOAD, SITA+1LOAD vs 2OAD**

1. Spinar J, Spinarov+Y L, V+tovec J The TECOS study - The effect of sitagliptin on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus Kardiolog Rev. 2015; 17(3): 257 - 261
2. Oz O, Kivici S, Ersoy C, Cander S, Yorulmaz H, G+I CB, +lnal OK, Sarandol E, Kirhan E, Sižúirli D, Ert+rk E, Tuncel E, Imamožúlu + Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes Diabetes Res Clin Practice 2011, 94(2): 212-216
3. Aaboe K, Akram S, Deacon CF, Holst JJ, Madsbad S, Krarup T Restoration of the insulinotropic effect of glucose-dependent insulinotropic polypeptide contributes to the antidiabetic effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors Diabetes Obes Metab. 2015; 17(1): 74 - 81
4. Aaboe K, Knop FK, Vilsb+ll T, Deacon CF, Holst JJ, Madsbad S, Krarup T Twelve weeks treatment with the DPP-4 inhibitor, sitagliptin, prevents degradation of peptide YY and improves glucose and non-glucose induced insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus Diabetes Obes Metab. 2010; 12(4): 323 - 333
5. Aaboe K, Knop FK, Vilsboll T, Deacon CF, Holst JJ, Madsbad S, Krarup T Twelve weeks treatment with the DPP-4 inhibitor, Sitagliptin, Reduces total PYY and PYY3-36 and increases PYY1-36 but has no effect on intact GLP-2 in subjects with type 2 diabetes Mellitus-A randomized trial Diabetes. 2009; 58
6. Aaboe K, Vilsboll T, Knop FK, Deacon CF, Holst JJ, Madsbad S, Krarup T Twelve weeks treatment with the DPP-4 Inhibitor, Sitagliptin, Improves the Insulin-Secreting capacity of the P-Cells in subjects with type 2 diabetes Mellitus-A randomized trial Diabetes. 2009; 58
7. Adetunji O, Skrivaneck Z, Tahbaz A, Bain SC, Pechtner V A posthoc pooled analysis of two placebo-controlled phase 3 trials, Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes 1 and 5 (AWARD-1 and AWARD-5): Dulaglutide compared with exenatide, sitagliptin and placebo Diabet Med. 2014; 31: 50 - 51
8. Akiyama Y, Morita OT, Oshitani N, Ohno Y, Aso Y, Inukai T, Kakei M, Kawakami M, Awata T, Katayama S, Matsuda M Decreased glucagon levels and decreased insulin secretion after sitagliptin versus mitglinide administration with similar glycemic levels following an oral glucose load: a randomized crossover pharmaceutical mechanistic study Diabetol Int. 2016; 7: 25 - 33



9. Al Sifri S, Basiounny A, Echtay A, Al Omari M, Harman-Boehm I, Kaddaha G, Al Tayeb K, Mahfouz AS, Al Elq A, Radican L, +zsesen C, Katzeff HL, Musser BJ, Suryawanshi S, Girman CJ, Davies MJ, Engel SS The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: A randomised trial *Int J Clin Pract.* 2011; 65(11): 1132 - 1140
10. Alba M, Ahr+rn B, Inzucchi SE, Guan Y, Mallick M, Xu L, O'Neill EA, Williams-Herman DE, Kaufman KD, Goldstein BJ Sitagliptin and pioglitazone provide complementary effects on postprandial glucose and pancreatic islet cell function *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(12): 1101 - 1110
11. Alba M, Ahren B, Inzucchi SE, Guan Y, Mallick M, Xu L, O'Neill EA, Williams-Herman DE, Kaufman KD, Goldstein BJ Initial combination therapy with sitagliptin and pioglitazone: Complementary effects on postprandial glucose and islet cell function *Can J Diabetes.* 2009; 33(3): 319 - 320
12. Alba M, Sheng D, Guan Y, Williams HD, Larson P, Sachs JR, Thornberry N, Herman G, Kaufman KD, Goldstein BJ Sitagliptin 100 mg daily effect on DPP-4 inhibition and compound-specific glycemic improvement *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 2507 - 2514
13. Albai O, Timar B, Diaconu L, Timar R Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, a new option for the management of type 2 diabetes mellitus *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2012; 19(4): 343 - 351
14. Alexander W, Williams-Herman D, Hollander P Digestive Disease Week and American Diabetes Association: Sitagliptin (Januvia) plus Metformin (Glucophage) P T. 2008; 33(9): 549.
15. Ametov AS, Gusenbekova DG The role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in fat metabolism in patients with type 2 diabetes and obesity *Diabetes Mellitus.* 2015; 18(3): 85 - 92
16. Amin NB, Aggarwal N, Pall D, Paragh G, Denney WS, Le V, Riggs M, Calle RA Two dose-ranging studies with PF-04937319, a systemic partial activator of glucokinase, as add-on therapy to metformin in adults with type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17(8): 751 - 759
17. Amin NB, Wang X, Jain SM, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17(6): 591 - 598
18. Ando K, Nishimura R, Seo C, Tsujino D, Sakamoto M, Utsunomiya K Comparing postprandial efficacy in type 2 diabetic patients receiving mitiglinide and sitagliptin by using continuous glucose monitoring: a pilot study *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15(17): 2479 - 2485
19. Ando K, Nishimura R, Tsujino D, Seo C, Morimoto A, Sakamoto M, Utsunomiya K Comparison of glycaemia variability in patients with type 2 diabetes given mitiglinide or sitagliptin, using continuous glucose monitoring: A pilot study *Diabetologia.* 2012; 55: S364.
20. Anjoom M, Dutta SB, Beg MA, Varma A, Bawa S Comparative evaluation of sitagliptin either alone or in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care teaching hospital at Dehradun, Uttarakhand *Indian J Pharmacol.* 2014; 46(7): S31.
21. Arai K, Maeda H, Shirabe S, Yamamoto R, Kumakura A, Yamauchi M, Hirao T, Hirao S, Hirao K Both glimepiride and high-dose metformin are important for sustained glucose lowering in Japanese type 2 diabetes patients on glimepiride-sitagliptin-metformin therapy: subanalysis of a single-center, open-label, randomized study *Diabetes Technol Ther.* 2014; 16(7): 442 - 446
22. Arai K, Maeda H, Sirabe S, Yamamoto R, Yamauchi M, Hirao T, Hirao S, Hirao K Glimepiride strongly enhances the glucose-lowering effect in triple oral antidiabetes therapy with sitagliptin and metformin for Japanese patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Technol Ther.* 2013; 15(4): 335 - 341
23. Aravind SR, Ismail SB, Balamurugan R, Gupta JB, Wadhwa T, Loh SM, Suryawanshi S, Davies MJ, Girman CJ, Katzeff HL, Radican L, Engel SS, Wolthers T Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(8): 1289 - 1296
24. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, Kaufman KD, Williams HD, Goldstein BJ Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: A randomized, double-blind, non-inferiority trial *Diabetes Obes Metab.* 2010; 13: 160 - 168
25. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L, Xu L, Golm GT, Gonzalez EJ, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial *Am J Kidney Dis.* 2013; 61(4): 579 - 587

26. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Slone L, Xii L, Gonzalez EJ, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ Efficacy and safety of sitagliptin vs. glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus and end-stage renal disease on dialysis: A 54-week randomised trial *Diabetes Stoffwechsel Herz*. 2011; 20(6): 430
27. Aschner P, Chan J, Owens DR, Picard S, Wang E, Dain MP, Pilorget V, Echtay A, Fonseca V Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial *Lancet*. 2012; 379(9833): 2262 - 2269
28. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes *Diabetes Care*. 2006; 29(12): 2632 - 2637
29. Asti A, D'Alessandro A, D'Alessandro G, Fertuso G, Perrone G, Nardi S, Maresca G, Bellis P Sitagliptin vs saxagliptin in decompensated type 2 diabetes mellitus patients *Diabetologia*. 2012; 55: S343 -
30. Asti A, D'Alessandro A, Zito FP, Nardi S, Sarnelli G, Maresca G, D'Alessandro G Sitagliptin versus saxagliptin in decompensated type 2 diabetes mellitus patients *Ital J Med*. 2016; 10(1): 36 - 41
31. Aulinger B, Bedorf A, Kutscherauer G, G+Tke B, Schirra J The gut hormone GLP-1 improves the postprandial (PP) glycaemia in type 2 diabetes mellitus by insulin, glucagon, and gastric emptying *Diabetologia*. 2012; 55: S301 -
32. Aulinger BA, Bedorf A, Kutscherauer G, De Heer J, Holst JJ, G+Tke B, Schirra J Defining the role of GLP-1 in the enteroinsular axis in type 2 diabetes using DPP-4 inhibition and glp-1 receptor blockade *Diabetes*. 2014; 63(3): 1079 - 1092
33. Aulinger BA, De Heer J, Bedorf A, Kutscherauer G, G+Tke B, Schirra J The role of GLP-1 in type 2 diabetes (T2D): Effects of DPP-4 inhibition and GLP-1 receptor blockade *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014; 122(3)
34. Ayaori M, Iwakami N, Uto KH, Sasaki M, Komatsu T, Iizuka M, Takiguchi S, Yakushiji E, Nakaya K, Yogo M, Ogura M, Sato H, Takase B, Ikewaki K Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients *Circulation*. 2012; 126
35. Ayaori M, Iwakami N, Uto KH, Sato H, Sasaki M, Komatsu T, Iizuka M, Takiguchi S, Yakushiji E, Nakaya K, Yogo M, Ogura M, Takase B, Murakami T, Ikewaki K Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: e003277 -
36. Baek JH, Jin SM, Kaku K, Jung JA, Kim JR, Ko JW, Kim MJ, Lee SY, Huh WS, Kim JH Efficacy of mitglinide and sitagliptin, alone or in combination, on postprandial excursion and glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring: a post hoc analysis with single-day treatment *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16(8): 1127 - 1136
37. Baek JH, Oh SW, Jin SM, Kim JH The comparison of glycemic variability assessed by a continuous glucose monitoring system in type 2 diabetes mellitus patients between glinide and DPP4-inhibitor *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 106: S133 - S134
38. Bailey R, Vijapurkar U, Martin S, Meininger G, Rupnow M Quality measure (QM) attainment in overweight/obese patients with type 2 diabetes (t2dm) treated with canagliflozin (CANA) or sitagliptin (SITA) *Diabetes*. 2014; 63: A270 -
39. Bailey RA, Damaraju CV, Martin SC, Meininger GE, Rupnow MF, Blonde L Attainment of diabetes-related quality measures with canagliflozin versus sitagliptin *Am J Manag Care*. 2014; 20(1 Suppl): s16 - s24
40. Bailey RA, Vijapurkar U, Meininger G, Rupnow MF, Blonde L Diabetes-Related Composite Quality End Point Attainment: Canagliflozin Versus Sitagliptin Based on a Pooled Analysis of 2 Clinical Trials *Clin Ther*. 2015; 37(5): 1045 - 1054
41. Bailey RA, Vijapurkar U, Meininger GE, Rupnow MF, Blonde L Diabetes-related quality measure attainment: canagliflozin versus sitagliptin based on a pooled analysis of 2 clinical trials *Am J Manag Care*. 2014; 20(13 Suppl): s296 - s305
42. Balis D, Davies MJ, Desai M, Meininger G, Qiu R, Xie J Longer-term safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes: A pooled analysis *J Gen Intern Med*. 2016; 31(2): S293 - S294
43. Baranov O, Deacon CF, Holst JJ, Buss U, Nauck MA Feed-back suppression of meal-induced GLP-1 secretion: A randomised, prospective comparison of the DPP-4 inhibitors sitagliptin and vildagliptin *Diabetologia*. 2014; 57(1): S378.
44. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Boccardi V, Esposito A, Pansini A, Paolisso G Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors *Atherosclerosis*. 2013; 227(2): 349 - 354



45. Barros JI, Fechine FV, Montenegro J+Żnior RM, Vale OC, Fernandes VO, Souza MH, Cunha GH, Moraes MO, d'Alva CB, Moraes ME Effect of treatment with sitagliptin on somatosensory-evoked potentials and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58(4): 369 - 376
46. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, Caporossi S, Golm GT, Langdon RB, Williams HD, Kaufman KD, Amatruda JM, Goldstein BJ, Steinberg H Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 1049 - 1058
47. Berg JK, Shenouda SK, Heilmann CR, Gray AL, Holcombe JH Effects of exenatide twice daily versus sitagliptin on 24-h glucose, glucoregulatory and hormonal measures: a randomized, double-blind, crossover study *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(11): 982 - 989
48. Bergenstal R, Forti A, Chiasson JL, Woloschak M, Boldrin M, Leiter L, Balena R Taspoglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, reduces appetite and promotes weight loss in patients with type 2 diabetes (T2D): Phase 3 trial versus sitagliptin and placebo (T-Emerge 4) *Obesity.* 2010; 18: S156
49. Bergenstal R, Forti A, Chiasson JL, Woloschak M, Boldrin M, Leiter LA, Balena R Once weekly taspoglutide, a human GLP-1 analog, is superior to sitagliptin in improving glycemic control and weight loss in patients with type 2 diabetes (T2D): Results from the T-emerge 4 trial *Diabetes.* 2010
50. Best JH, Rubin RR, Peyrot M, Li Y, Yan P, Malloy J, Garrison LP Weight-related quality of life, health utility, psychological well-being, and satisfaction with exenatide once weekly compared with sitagliptin or pioglitazone after 26 weeks of treatment *Diabetes Care.* 2011; 34(2): 314 - 319
51. Bethel MA, Green JB, Milton J, Tajar A, Engel SS, Califf RM, Holman RR Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17(4): 395 - 402
52. Brackbill ML, Rahman A, Sandy JS, Stam MD, Harralson AF Adjunctive sitagliptin therapy in postoperative cardiac surgery patients: A pilot study *Intl J Endocrinol.* 2012
53. Brazg R, Xu L, Dalla Man C, Cobelli C, Thomas K, Stein P Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9(2): 186 - 193
54. Cersosimo E, Triplitt C, Solis-Herrera C, Adams J, De Jesus Garduno J, DeFronzo RA Different hepatic effects of metformin and sitagliptin contribute to glucose lowering in type 2 diabetes *Diabetes.* 2013; 62: A487 - A488
55. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM, Williams-Herman D Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10(7): 545 - 555
56. Charbonnel B, Steinberg H, Eymard E, Xu L, Thakkar P, Prabhu V, Davies MJ, Engel SS Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial *Diabetologia.* 2013; 56(7): 1503 - 1511
57. Chawla S, Kaushik N, Singh NP, Ghosh RK, Saxena A Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus on metformin: A randomized controlled trial *J Pharmacol Pharmacother.* 2013; 4(1): 27 - 32
58. Chien MN, Lee CC, Chen WC, Liu SC, Leung CH, Wang CH Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control in Taiwan *Int J Gerontol.* 2011; 5(2): 103 - 106
59. Choe EY, Cho Y, Choi Y, Yun Y, Wang HJ, Kwon O, Lee BW, Ahn CW, Cha BS, Lee HC, Kang ES The Effect of DPP-4 Inhibitors on Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes *Diabetes Metab J.* 2014; 38(3): 211 - 219
60. Chung HS, Lee MK Efficacy of sitagliptin when added to ongoing therapy in korean subjects with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Metab J.* 2011; 35(4): 411 - 417
61. Cummings M, Gentilella R, Nicolay C, Adetunji O Effect of baseline body mass index (BMI: <30kg/m<sup>2</sup>, 30 to <35kg/m<sup>2</sup> and  $\geq$  35kg/m<sup>2</sup>) on glycaemic response and weight change in patients with Type 2 diabetes with baseline HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  7.5% after treatment with the once weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1RA) dulaglutide and active comparators in five clinical studies (AWARD 1-5) *Diabet Med.* 2015; 32: 74 -
62. Dandona P, Makdissi A, Sia CL, Vora M, Korzeniewski K, Ghanim H Sitagliptin exerts an anti-inflammatory effect *Endocr Rev.* 2011; 32(3)

63. Davidson JA,  $\mu$ rsted DD, Campos C Efficacy and safety of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue, in Latino/Hispanic patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of data from four phase III trials *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(7): 725 - 728
64. Davies M, King AB, Montanya E, Pratley RE, Blonde L, Svendsen CB, Donsmark M, Sesti G Liraglutide achieves HbA1c targets more often than sitagliptin or exenatide when added to metformin in patients with Type 2 diabetes and a baseline HbA1c < 8.0% *Diabet Med.* 2013; 30: 57
65. Davies M, Pratley R, Hammer M, Thomsen AB, Cuddihy R Liraglutide improves treatment satisfaction in people with Type 2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin *Diabet Med.* 2011; 28(3): 333 - 337
66. Davies M, Pratley R, Montanya E, Thomsen A, Falahati A, Sesti G Liraglutide reduces A1C to a greater extent than sitagliptin regardless of baseline A1C levels *Diabetes.* 2010
67. Davies MJ, Pratley RE, Nauck MA, Bailey T, Garber AJ, Filetti S, Thomsen AB, Hammer M, Montanya E Improved treatment satisfaction in patients with Type 2 diabetes who switched from sitagliptin to liraglutide, both added to metformin *Diabet Med.* 2012; 29: 71
68. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, MacConell L Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(10): 2943 - 2952
69. Derosa G, Cicero A, Ragonesi P, Salvadeo S, Ferrari I, Querci F, Franzetti I, Gadaleta G, Ciccarelli L, Piccinni M, D'Angelo A, Fogari R Pioglitazone and sitagliptin compared to pioglitazone and metformin therapy on glycaemic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients *Diabetologia.* 2009; 52(S1): S212 -
70. Derosa G, Cicero AF, Franzetti IG, Querci F, Carbone A, Piccinni MN, D'Angelo A, Fogari E, Maffioli P A comparison between sitagliptin or glibenclamide in addition to metformin + pioglitazone on glycaemic control and  $\beta$ -cell function: the triple oral therapy *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2013; 30: 846 - 854
71. Derosa G, Cicero AF, Franzetti IG, Querci F, Carbone A, Piccinni MN, D'Angelo A, Fogari E, Maffioli P A randomized, double-blind, comparative therapy evaluating sitagliptin versus glibenclamide in type 2 diabetes patients already treated with pioglitazone and metformin: a 3-year study *Diabetes Technol Ther.* 2013; 15(3): 214 - 222
72. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy *Pharmacol Res.* 2015; 100: 127 - 134
73. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, Franzetti IG, Gadaleta G, Ciccarelli L, Piccinni MN, D'Angelo A, Cicero AF Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients *Metabolism.* 2010; 59(6): 887 - 895
74. Derosa G, Ragonesi PD, Fogari E, Cicero AF, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, Maffioli P Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation *Fundam Clin Pharmacol.* 2014; 28(2): 221 - 229
75. Diels J, Angermund R, Schroeder M, Worbes CM, Thompson G The efficacy and effectiveness in HbA1c-lowering is dependent on baseline body mass index (BMI) for sitagliptin but not canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) *Value Health.* 2014; 17: A334
76. Dobs AS, Goldstein BJ, Aschner P, Horton ES, Umpierrez GE, Duran L, Hill JS, Chen Y, Golm GT, Langdon RB, Williams-Herman DE, Kaufman KD, Amatruda JM, Ferreira JC Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes *J Diabetes.* 2013; 5(1): 68 - 79
77. Duvnjak L, Blaslov K Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve arterial stiffness, blood pressure, lipid profile and inflammation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetol Metab Syndr.* 2016; 8(1)
78. Edwards CMB, Adetunji O, Jung H, Nicolay C Patients with Type 2 diabetes who receive weekly dulaglutide are more likely to achieve fasting blood glucose (FBG)  $\leq 6.7$  mmol/l at 2 weeks than those treated with metformin, sitagliptin or exenatide twice daily (BID): Early and long-term (week 52) data from three clinical studies *Diabet Med.* 2016; 33: 193 - 194
79. Engel S, Arjona Ferreira JC, Guo H, Golm G, Johnson-Levonos AO, Kaufman K, Goldstein BJ Consistency of HbA1c-lowering effects of sitagliptin vs glipizide in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency across a variety of baseline characteristics *Diabetologia.* 2012; 55: S342
80. Engel S, Seck TL, Golm GT, Meehan AG, Kaufman KD, Goldstein BJ Assessment of AACE/ACE recommendations for initial dual antihyperglycemic therapy using the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin versus metformin *Endocr Pract.* 2013; 19(5): 751 - 757

81. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12(1)
82. Engel SS, Katzeff HL, Wang H, Dong Q, Langdon RB, Williams HD, Kaufman KD, Goldstein BJ Is three months sufficient to assess A1C reduction in high-baseline patients? An analysis of A1C time course after initiation of metformin alone or in combination with sitagliptin. 2010
83. Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: Pooled analysis of 25 clinical studies *Diabetes Ther*. 2013; 4(1): 119 - 145
84. Engel SS, Teng R, Edwards RJ, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ Efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist, MK-0893, in combination with metformin or sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetologia*. 2011; 54: S86 - S87
85. Engel SS, Wu F, Xu L, Shankar R Reduced incidence of hypoglycaemia with sitagliptin used with intensively titrated insulin may be due to factors other than the difference in insulin dose *Diabetologia*. 2015; 58(1): S387 - S388
86. Engel SS, Xu L, Golm GT, O'Neill EA, Kaufman KD, Goldstein BJ Comparison of treatment with sitagliptin (SITA) or sulfonylurea (SU) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and mild renal insufficiency *Diabetes*. 2013; 62: A139
87. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnett 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 *Diabetes Care*. 2013; 36(12): 4015 - 4021
88. Ferreira JCA, Engel SS, Guo H, Golm GT, Johnson-Levonos AO, Kaufman KD, Goldstein BJ Consistency of the A1C-lowering effects of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency across a variety of baseline characteristics *Diabetes*. 2012; 61: A281
89. Ferreira JCA, Engel SS, Guo H, Golm GT, Sisk CM, Kaufman KD, Goldstein BJ Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint of a1c reduction, no body weight gain, and lack of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and renal insufficiency compared to glipizide *Diabetes*. 2012; 61: A258
90. Fonseca V, Staels B, Morgan II JD, Shentu Y, Golm GT, Johnson-Levonos AO, Kaufman KD, Goldstein BJ, Steinberg H Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes *J Diabetes Complications*. 2013; 27(2): 177 - 183
91. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(5): 467 - 477
92. Fujita H, Tani H, Murayama H, Ohshiro H, Hayashi H, Sato S, Kikuchi N, Komatsu T, Komatsu K, Komatsu K, Narita T, Yamada Y DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1alpha in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy *Endocr J*. 2014; 61(2): 159 - 166
93. Fukuhara T, Hyogo H, Ochi H, Fujino H, Kan H, Naeshiro N, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Chayama K Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus *Hepatogastroenterology*. 2014; 61(130): 323 - 328
94. Fukui K, Kawahito H, Wakana N, Kikai M, Terada K, Yamamoto K, Irie D, Kato T, Miyagawa S, Yamada H Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves pancreatic  $\alpha$ -cell function in hypertensive diabetic patients treated with angiotensin receptor blockers *JRAAS J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2015; 16(4): 1001 - 1009
95. Furtado M, Arruda AL, Rodrigues AC, Nogueira K, Fukui R, Rocha D, Santos R, Silva ME, Andrade JL, Cerri GG Comparative echocardiographic assessment of diastolic function on type 2 diabetes mellitus (DM2) patients between two different anti hyperglycemic treatments *J Am Soc Echocardiogr*. 2012; 25(6): B19
96. G+Tke R, Eschenbach P, D+ating ED Efficacy of vildagliptin and sitagliptin in lowering fasting plasma glucose: Results of a randomized controlled trial *Diabetes Metab*. 2015; 41(3): 244 - 247
97. Gaal L, Souhami E, Zhou T, Aronson R Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist lixisenatide versus the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in young (<50 years) obese patients with type 2 diabetes mellitus *J Clin Transl Endocrinol*. 2014; 1: 31 - 37
98. Gantz I, Lai E, Suryawanshi S, Andryuk P, Engel SS Omarigliptin, a once-weekly DPP-4 inhibitor, provides similar glycaemic control to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin *Diabetologia*. 2015; 58(1): S54 - S55
99. Gantz I, Okamoto T, Ito Y, Okuyama K, Engel SS Effect of omarigliptin, a novel once-weekly DPP-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes: A placebo-and sitagliptin-controlled trial *Diabetologia*. 2014; 57(1): S55 -

100. Garber A, Thomsen A, Falahati A, Pratley R Liraglutide promoted more weight loss with improved glycemic control than sitagliptin *Diabetes*. 2010
101. Gentilella R, Sesti G, Buzzetti R, Vázquez LA, Nicolay C Consistency of treatment effect across the range of baseline HbA1c in patients with Type 2 diabetes treated with once-weekly dulaglutide or comparators in AWARD-1, -5 and -6 *Diabet Med*. 2016; 33: 191 - 192
102. Genugten RE, Raalte DH, Muskiet MH, Heymans MW, Pouwels PJ, Ouwens DM, Mari A, Diamant M Does dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevent the diabetogenic effects of glucocorticoids in men with the metabolic syndrome? A randomized controlled trial *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2014; 170: 429 - 439
103. Gilbert MP, Bunn JY, Maple R, Christian R, Pratley RE The effect of sitagliptin on markers of bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes*. 2010
104. Goldenberg R, Forst T, Guthrie R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P Efficacy and safety of canagliflozin (CANA) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) on metformin (MET) and pioglitazone (PIO) over 52 weeks *Can J Diabetes*. 2013; 37: S37
105. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes *Diabetes Care*. 2007; 30(8): 1979 - 1987
106. Goldstein BJ, Seck T, Chen Y, Duran L, Johnson-Levonas AO, Kaufman KD, Williams-Herman DE Sitagliptin compared with glimepiride provides similar efficacy with weight loss and less hypoglycaemia when added to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetologia*. 2010; 53: S325
107. Goto H, Araki R, Yamamoto M, Tanaka T, Fujiwara R, Murata K Efficacy and safety of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes switched from glinides *J Diabetes Invest*. 2014; 5: 199 - 205
108. Gough SC, Zinman B, Brett J, Lund N, Pratley RE Achievement of glycaemic control and weight loss with liraglutide, exenatide and sitagliptin *Diabet Med*. 2012; 29: 69
109. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 232 - 242
110. 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 *Am Heart J*. 2013; 166(6): 983 - 989
111. Gudipaty L, Rosenfeld NK, Fuller CS, Gallop R, Schutta MH, Rickels MR Effect of exenatide, sitagliptin, or glimepiride on  $\beta$ -cell secretory capacity in early type 2 diabetes *Diabetes Care*. 2014; 37: 2451 - 2458
112. Guerci B, Weinstock R, Umpierrez G, Nauck M, Boleyn K, Skrivaneck Z, Milicevic Z Safety and efficacy of dulaglutide versus sitagliptin after 104 weeks in type 2 diabetes (award-5) *Can J Diabetes*. 2013; 37: S44 - S45
113. Guerci B, Monnier L, Serusclat P, Petit C, Valensi P, Huet D, Raccach D, Colette C, Quirós S, Dejager S Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Results from the randomized Optima study *Diabetes Metab*. 2012; 38(4): 359 - 366
114. Gupta A, Ahmad AN, Yadav N Comparative efficacy and safety of sitagliptin and Glimepiride in patients of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2013; 23: 137 - 141
115. Gupta S, Sharma T, Dhasmana DC, Dhar M, Bisht M Comparative efficacy and safety of glitazones and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetic subjects as add on therapy who had inadequate glycaemic control with prior combination therapy (glimepiride + metformin) *J Indian Acad Clin Med*. 2015; 16(1): 16 - 19
116. Gupta S, Sharma T, Dhasmana DC, Dher M, Bisht M Comparison of the effect of glitazones and DPP-IV inhibitors in type 2 diabetics as add on therapy on insulin sensitivity and serum hs-CRP levels *JK Science*. 2013; 15(2): 69 - 72
117. Hage C, Brismar K, Efendic S, Lundman P, Rydén L, Mellbin L Sitagliptin improves beta-cell function in patients with acute coronary syndromes and newly diagnosed glucose abnormalities-the BEGAMI study *J Intern Med (GBR)*. 2013; 273(4): 410 - 421
118. Hage C, Brismar KB, Efendic SE, Lundman PL, Ryden LR, Mellbin LGM The DPP-IV inhibitor sitagliptin improves beta-cell function in patients with acute coronary syndromes and newly diagnosed glucose abnormalities *Eur Heart J*. 2012; 33: 883 - 884



119. Handayani O, Tandra H Effects of pioglitazine (actos) or sitagliptin (januvia) in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy. 2010
120. Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M, Stein PP Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes Curr Med Res Opin. 2007; 23(6): 1329 - 1339
121. Hartley P, Shentu Y, Betz SP, Golm GT, Sisk CM, Engel SS, Shankar RR Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial Drugs & aging. 2015; 32: 469 - 476
122. Henry RR, Staels B, Fonseca VA, Chou MZ, Teng R, Golm GT, Langdon RB, Kaufman KD, Steinberg H, Goldstein BJ Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone--a factorial study Diabetes Obes Metab. 2014; 16(3): 223 - 230
123. Herman GA, Bergman A, Yi B, Kipnes M Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes Curr Med Res Opin. 2006; 22(10): 1939 - 1947
124. Herrmann K, Han J, Meloni A, Wintle M, Malloy J Efficacy and safety of exenatide once weekly vs sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A post hoc analysis of pooled data from DURATION-2 and-4 clinical trials Diabetologia. 2012; 55: S344
125. Hibuse T, Maeda N, Kishida K, Kimura T, Minami T, Takeshita E, Hirata A, Nakagawa Y, Kashine S, Oka A, Hayashi M, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I A pilot three-month sitagliptin treatment increases serum adiponectin level in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus--a randomized controlled trial START-J study Cardiovasc Diabetol. 2014; 13: 96
126. Hirata T, Inukai K, Morimoto J, Katayama S, Ishida H Effects of concomitant drugs on sitagliptin-mediated improvement in glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes Prim Care Diabetes. 2014; 8(3): 265 - 270
127. Holcombe JH, Shenouda SK, Heilmann CR Exenatide resulted in significantly greater improvements in 24h average glucose compared to sitagliptin in patients with type 2 diabetes Diabetes. 2010
128. Hollander P, Rašćelović K, Vang Skjeltved T, Račstam J, Liutkus J Once-daily insulin detemir in combination with sitagliptin/metformin offers improved glycemic control versus sitagliptin/metformin+T-sulphonylurea drugs Diabetes. 2010
129. Hollander P, Raslova K, Skjelthved TV, Račstam J, Liutkus JF Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: The TRANSITION randomized controlled trial Diabetes Obes Metab. 2011; 13(3): 268 - 275
130. Horton E, Taylor K, Porter TKB, Han J, Wilhelm K, Harris C Once-weekly exenatide used for 6 months provided both improved glycemic control and weight loss compared to sitagliptin, pioglitazone, or insulin glargine in metformin-treated patients with type 2 diabetes Diabetes. 2010
131. Ikeda H, Ida K, Usami M, Koshiyama H, Ikeda M Efficacy and safety of low-dose sitagliptin (25 mg) in elderly (≥70 years old) Japanese patients with type 2 diabetes Diabetologia. 2013; 56: S370 -
132. Imai C, Saito M, Mochizuki K, Fuchigami M, Goda T, Osonoi T Cotreatment with the α-glucosidase inhibitor miglitol and DPP-4 inhibitor sitagliptin improves glycemic control and reduces the expressions of CVD risk factors in type 2 diabetic Japanese patients Metab Clin Exp. 2014; 63(6): 746 - 753
133. Ioničević FE, Nikolaos RF, Popescu F Sitagliptin and vildagliptin efficacy on carbohydrate and lipid metabolism in elderly patients with type 2 diabetes Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2013; 20(1): 55 - 62
134. Ishikawa S, Shimano M, Watarai M, Koyasu M, Uchikawa T, Ishii H, Inden Y, Takemoto K, Murohara T Impact of sitagliptin on carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease and impaired glucose tolerance or mild diabetes mellitus Am J Cardiol. 2014; 114(3): 384 - 388
135. Iwamoto Y, Tajima N, Kadowaki T, Nonaka K, Taniguchi T, Nishii M, Arjona Ferreira JC, Amatruda JM Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy compared with voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial Diabetes Obes Metab. 2010; 12(7): 613 - 622
136. Iwamoto Y, Taniguchi T, Nonaka K, Okamoto T, Okuyama K, Arjona Ferreira JC, Amatruda J Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus Endocr J. 2010; 57(5): 383 - 394
137. Iwasaki M, Hoshian F, Tsuji T, Hirose N, Matsumoto T, Kitatani N, Sugawara K, Usui R, Kuwata H, Sugizaki K, Kitamoto Y, Fujiwara S, Watanabe K, Hyo T, Kurose T, Seino Y, Yabe D Predicting efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in

- patients with type 2 diabetes: Association of glycated hemoglobin reduction with serum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid levels *J Diabetes Invest.* 2012; 3(5): 464 - 467
138. Íz Í, -K?y?c?-S, Ersoy C, Cander S, Yorulmaz H, GŘl CB, nal OK, Sarandol E, rhan E, -S???r!?-D, ErtŘrk E, Tuncel E, lu S Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94: 212 - 216
  139. Jabbour S, Hardy E, De Bruin TW, Gause-Nilsson I, Rohwedder K, Martin P, Parikh S Dapagliflozin helps reduce HbA1c and body weight in patients with type 2 diabetes as part of triple combination therapy: A subanalysis of four clinical studies *Diabetologia.* 2013; 56: S375
  140. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study *Diabetes Care.* 2014; 37(3): 740 - 750
  141. Januszewicz A, Lavalley Gonz-Ález F, Davidson J, Qiu R, Tong C, Hamilton G, Meininger G Efficacy and safety of Canagliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus on background metformin *Diabetol Stoffwechsel.* 2013; 8
  142. Ji L, Han P, Wang X, Liu J, Zheng S, Jou YM, O'Neill EA, Golm GT, Engel SS, Kaufman KD, Shankar RR A Randomized Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Sitagliptin and Metformin Co-administered to Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *J Diabetes Investig.* 2016
  143. Ji L, Han P, Wang X, Liu J, Zheng S, Jou YM, O'Neill EA, Golm GT, Engel SS, Kaufman KD, Shankar RR Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus *J Diabetes Invest.* 2016
  144. Ji M, Xia L, Cao J, Zou D Sitagliptin/Metformin versus insulin glargine combined with metformin in obese subjects with newly diagnosed type 2 diabetes *Medicine.* 2016; 95
  145. Jin SM, Park SW, Yoon KH, Lee MK Efficacy and safety of anagliptin compared with sitagliptin as an add-on for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 106: S135 - S136
  146. Jin SM, Park SW, Yoon KH, Min KW, Song KH, Park KS, Park JY, Park IB, Chung CH, Baik SH, Choi SH, Lee HW, Lee IK, Kim DM, Lee MK Anagliptin and sitagliptin as add-ons to metformin for patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase III clinical trial with a 28-week extension *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17(5): 511 - 515
  147. Johnson S, Ahr+řn B, Stewart M, Cirkel D, Yang F, Perry C HARMONY 3: 104 week efficacy of albiglutide compared to sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin *Diabetologia.* 2013; 56: S8 - S9
  148. Kadowaki T, Tajima N, Odawara M, Nishii M, Taniguchi T, Ferreira JCA Addition of sitagliptin to ongoing metformin monotherapy improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes over 52weeks *J Diabetes Invest.* 2013; 4(2): 174 - 181
  149. Kapur R, Philis TA, Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingham M, Skjoth TV, Garber AJ Insulin degludec is superior to sitagliptin in improving glycaemic control in insulin-naive patients with type 2 diabetes *Prim Care Diabetes.* 2013; 7: 84
  150. Kashiwagi A, Kadowaki T, Tajima N, Nonaka K, Taniguchi T, Nishii M, Ferreira JC, Amatruda JM Sitagliptin added to treatment with ongoing pioglitazone for up to 52 weeks improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes *J Diabetes Investig.* 2011; 2(5): 381 - 390
  151. Kato H, Nagai Y, Ohta A, Tenjin A, Nakamura Y, Tsukiyama H, Sasaki Y, Fukuda H, Ohshige T, Terashima Y, Sada Y, Kondo A, Sasaoka T, Tanaka Y Effect of sitagliptin on intrahepatic lipid content and body fat in patients with type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 109(1): 199 - 205
  152. Katz L, Xu L, Hussain S, Golm GT, O'Neill EA, Kaufman KD, Goldstein BJ, Williams-Herman DE Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycemic control compared with pioglitazone in patients with type 2 diabetes *Diabetes.* 2010
  153. Katzeff HL, Engel SS, Wang H, Langdon RB, Williams-Herman D, Kaufman KD, Goldstein BJ Safety profiles of sitagliptin and metformin as monotherapy for type 2 diabetes: A pooled analysis *Diabetes.* 2010
  154. Katzeff HL, Williams HD, Xu L, Golm GT, Wang H, Dong Q, Johnson JR, O'Neill EA, Kaufman KD, Engel SS, Goldstein BJ Long-term efficacy of sitagliptin as either monotherapy or add-on therapy to metformin: improvement in glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes *Curr Med Res Opin.* 2015; 31: 1071 - 1077



155. Kihara H, Nakamura K, Oe H, Shimada K, Fukuda S, Watanabe K, Takagi T, Hirata K, Yoshikawa J, Ito H DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor equally improve endothelial function in patients with type 2 diabetes (EDGE study) *Eur Heart J.* 2013; 34: 272 - 273
156. Kim HS, Shin JA, Lee SH, Kim ES, Cho JH, Son HY, Yoon KH A comparative study of the effects of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor and sulfonyleurea on glucose variability in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin *Diabetes Technol Ther.* 2013; 15(10): 810 - 816
157. Kimachi K, Miyoshi H, Aikawa N, Nomoto H, Kameda H, Cho K, Kondo T, Atsumi T Effects of standard dose of vildagliptin vs sitagliptin on blood glucose fluctuations evaluated by long-term self-monitoring blood glucose (SMBG) *Diabetologia.* 2014; 57(1): S379
158. King A, Montanya E, Pratley R, Blonde L, Svendsen C, Donsmark M, Sesti G In T2D patients with baseline A1c <8.0%, liraglutide achieves A1c targets more often than sitagliptin or exenatide *Prim Care Diabetes.* 2013; 7(1): 79
159. King AB, Montanya E, Pratley RE, Blonde L, Svendsen CB, Donsmark M, Sesti G Liraglutide achieves A1C targets more often than sitagliptin or exenatide when added to metformin in patients with type 2 diabetes and a baseline A1C <8.0% *Endocr Pract.* 2013; 19(1): 64 - 72
160. Kobayashi K, Yokoh H, Sato Y, Takemoto M, Uchida D, Kanatsuka A, Kuribayashi N, Sakurai K, Terano T, Hashimoto N, Hanaoka H, Ishikawa K, Onishi S, Yokote K Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sulfonyleurea alone (SUCCESS2): A multicenter, randomized, open-label, clinical trial *Diabetes.* 2013; 62: A301
161. Kobayashi K, Yokoh H, Sato Y, Takemoto M, Uchida D, Kanatsuka A, Kuribayashi N, Terano T, Hashimoto N, Sakurai K, Hanaoka H, Ishikawa K, Onishi S, Yokote K Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with  $\alpha$ -glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonyleurea alone (SUCCESS-2): a multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 761 - 765
162. Kojima Y, Kaga H, Hayashi S, Kitazawa T, Iimura Y, Ohno M, Yoshitsugu M, Fujiwara M, Hiyoshi T Comparison between sitagliptin and nateglinide on postprandial lipid levels: The STANDARD study *World J Diabetes.* 2013; 4(1): 8 - 13
163. Kondo Y, Harada N, Hamasaki A, Kaneko S, Yasuda K, Ogawa E, Harashima S, I, Yoneda H, Fujita Y, Kitano N, Nakamura Y, Matsuo F, Shinji M, Hinotsu S, Nakayama T, Inagaki N Sitagliptin monotherapy has better effect on insulinogenic index than glimepiride monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A 52-week, multicenter, parallel-group randomized controlled trial *Diabetology & metabolic syndrome.* 2016; 8
164. Koren S, Shemesh BL, Tirosh A, Peleg RK, Berman S, Hamad RA, Vinker S, Golik A, Efrati S The effect of sitagliptin versus glibenclamide on arterial stiffness, blood pressure, lipids, and inflammation in type 2 diabetes mellitus patients *Diabetes technology & therapeutics.* 2012; 14: 561 - 567
165. Kothny W, Lukashevich V, Foley JE, Rendell MS, Schweizer A Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial *Diabetologia.* 2015; 58(9): 2020 - 2026
166. Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams HD, Kaufman KD, Goldstein BJ Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: A pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA1c value *Curr Med Res Opin.* 2012; 28: 1281 - 1287
167. Kubota A, Yabe D, Kanamori A, Kurose A, Takahashi N, Saito T, Matsuba I, Nabe K, Kurose T, Seino Y Factors influencing the durability of the glucose-lowering effect of sitagliptin combined with a sulfonyleurea *J Diabetes Invest.* 2014; 5(4): 445 - 448
168. Kuribayashi N Clinical study of insulin secretagogues in Japanese patients with type 2 diabetes: One-year comparison between the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin and the sulfonyleurea glimepiride *Ther Res.* 2013; 34(4): 521 - 530
169. Kusama M, Nakashima E, Kouchi Y, Narita M, Imamine R, Kawai M, Watanabe M, Tanaka C, Kanai A, Kawamura T, Sano T, Hotta N Long-term clinical efficacy and safety of GLP-1 analogue liraglutide vs. DPP-4 inhibitor sitagliptin in Japanese obese adults with type 2 diabetes *J Diabetes.* 2013; 5: 139
170. Kusama M, Watarai A, Kawamura T, Kanai A, Imamine R, Kouchi Y, Kawai M, Minatoguchi M, Mizoguchi A, Nakashima E, Hotta N The effects of DPP-4 inhibitor and postprandial hyperglycemia on vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes.* 2014; 63: A609
171. Kushiyaama A, Kikuchi T, Tanaka K, Tahara T, Takao T, Onishi Y, Yoshida Y, Kawazu S, Iwamoto Y Prediction of the effect on antihyperglycaemic action of sitagliptin by plasma active form glucagon-like peptide-1 *World J Diabetes.* 2016; 7(11): 230 - 238

172. Kutoh E, Hirate M, Wada A Distinct glucose-lowering properties in good responders treated with sitagliptin and alogliptin *Int J Clin Pract.* 2015; 69(11): 1296 - 1302
173. Kutscherauer G, Bedorf A, Nicolaus M, G+Ttke B, Schirra J The DPP-4-inhibitor sitagliptin improves glucose tolerance in type 2 diabetes mellitus involving GLP-1 dependent and GLP-1 independent pathways *Diabetologia.* 2009; 52(S1): S9
174. Kvapil M The role of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes based on the results of the TECOS study *Kardiol Rev.* 2016; 18(1): 52 - 54
175. Lavallo-Gonz+Ylez FJ, Eliaschewitz FG, Cerdas S, Del Pilar Chacon M, Tong C, Alba M Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus from Latin America *Curr Med Res Opin.* 2016; 32(3): 427 - 439
176. Lee BW, Kim J, Park S, Jung C, Lee SH, Suh S, Lee W, Cho JH, Jang Y, Kim SH, Park CY Effects of gemigliptin versus sitagliptin or glimepiride on glycaemic variability as initial combination therapy with metformin in drugna+qve patients with type 2 diabetes *Diabetologia.* 2015; 58(1): S387
177. Leiter LA, Carr MC, Stewart M, Jones LA, Scott R, Yang F, Handelsman Y Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: a randomized phase III study *Diabetes Care.* 2014; 37: 2723 - 2730
178. Leiter LA, Forst T, Polidori D, Balis DA, Xie J, Sha S Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes *Diabetes Metab.* 2016; 42(1): 25 - 32
179. Leung M, Leung DY, Wong VW Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiac and endothelial function in type 2 diabetes mellitus: A pilot study *Diabetol Vasc Dis Res.* 2016; 13(3): 236 - 243
180. Lim S, An JH, Shin H, Khang AR, Lee Y, Ahn HY, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Cho YM, Park KS, Jang HC Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: the COSMETIC study *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77(2): 215 - 223
181. Lima-Mart+nez MM, Paoli M, Rodney M, Balladares N, Contreras M, DG+Marco L, Iacobellis G Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study *Endocrine.* 2016; 51(3): 448 - 455
182. Li CJ, Liu XJ, Bai L, Yu Q, Zhang QM, Yu P, Yu DM Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents *Diabetol Metab Syndr.* 2014; 6: 69.
183. Liu SC, Chien KL, Wang CH, Chen WC, Leung CH Efficacy and safety of adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin and a sulfonylurea *Endocr Pract.* 2013; 19(6): 980 - 988
184. Lukashevich V, Foley J, Schweizer A, Rendell MS, Kothny W Safety profile of the DPP-4 inhibitors vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment *Diabetologia.* 2014; 57(1): S362
185. Maeda H, Kubota A, Kanamori A, Tanaka Y, Terauchi Y, Matsuba I Long-term efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of Japanese Type 2 diabetes (ASSET-K1) to a target of HbA1c <7% *J Endocrinol Invest.* 2013; 36(8): 568 - 573
186. Maeda H, Kubota A, Tanaka Y, Terauchi Y, Matsuba I The safety, efficacy and predictors for HbA1c reduction of sitagliptin in the treatment of Japanese type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 95(1): e20 - e22
187. Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: The sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE): A randomized controlled trial. *diabetes care* 2016;39:455-464 *Diabetes Care.* 2016; 39(7): e102 - e103
188. Makdissi A, Ghanim H, Vora M, Green K, Abuaysheh S, Chaudhuri A, Dhindsa S, Dandona P Sitagliptin exerts an antiinflammatory action *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 3333 - 3341
189. Malhotra N, Joy T, McKenzie C, Beaton M Sitagliptin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 2016
190. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations *J Diabetes Complications.* 2010; 24(2): 79 - 83
191. Manda N Influence on HbA1c control with sitagliptin in the treatment of Japanese type 2 diabetes : Sitagliptin Hokkaido investigation in Japanese patients with type II diabetes (SHIP II) study *Ther Res.* 2015; 36(12): 1189 - 1197
192. Marney A, Kunchakarra S, Byrne L, Brown NJ Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans *Hypertension.* 2010; 56(4): 728 - 733
193. Marquard J, Stirban A, Schliess F, Sievers F, Welters A, Otter S, Fischer A, Wnendt S, Meissner T, Heise T, Lammert E Effects of dextromethorphan as add-on to sitagliptin on blood glucose and serum insulin concentrations in individuals

- with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multiple crossover, single-dose clinical trial *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(1): 100 - 103
194. Martin S, Neslusan C, Vo L, Teschemaker A, Johansen P, Willis M The Cost-Effectiveness of Canagliflozin (CANA) vs. sitagliptin as an add-on to metformin (MET) in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the U.S *Diabetes.* 2014; 63: A310
  195. Matsubara J, Sugiyama S, Akiyama E, Iwashita S, Kurokawa H, Ohba K, Maeda H, Fujisue K, Yamamoto E, Kaikita K, Hokimoto S, Jinnouchi H, Ogawa H Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes *Circ J.* 2013; 77(5): 1337 - 1344
  196. Matsushima Y, Takeshita Y, Kita Y, Otoda T, Kato KI, Toyama-Wakakuri H, Akahori H, Shimizu A, Hamaguchi E, Nishimura Y, Kanamori T, Kaneko S, Takamura T Pleiotropic effects of sitagliptin versus voglibose in patients with type 2 diabetes inadequately controlled via diet and/or a single oral antihyperglycemic agent: A multicenter, randomized trial *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016; 4(1)
  197. Matthews DR, Pratley RE, Nauck MA, Bailey T, Montanya E, Davies MJ, Filetti S, Garber AJ, Thomsen AB Further improvement in glycaemic control and weight loss observed in patients with Type 2 diabetes switched from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analogue liraglutide *Diabet Med.* 2012; 29: 68
  198. Matthews JE, Ahren B, Ye J, Carr MC, Stewart MW Harmony 3 year 3 Results: Albiglutide vs sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin *Diabetologia.* 2014; 57(1): S337
  199. Mesci B, Tekin M, Oguz A, Kilic DC, Tamer G, Sagun G, Akalin A Roadmap for oral antidiabetic therapy when sulfonilurea-metformin combination failed *Obes Rev.* 2011; 12(7): 568 - 569
  200. Migoya E, Miller J, Luo WL, O'Neill E, Morrow L, Gutierrez M, Stoch A, Wagner JA Sitagliptin and metformin increase active GLP-1 by complementary mechanisms in treatment-naïve patients with type 2 diabetes *Diabetes.* 2010
  201. Mikada A, Narita T, Yokoyama H, Yamashita R, Horikawa Y, Tsukiyama K, Yamada Y Effects of miglitol, sitagliptin, and initial combination therapy with both on plasma incretin responses to a mixed meal and visceral fat in over-weight Japanese patients with type 2 diabetes. "the MASTER randomized, controlled trial" *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 106(3): 538 - 547
  202. Mohan V, Yang W, Son HY, Xu L, Noble L, Langdon RB, Amatruda JM, Stein PP, Kaufman KD Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 83(1): 106 - 116
  203. Moldovan C, Demian L, Farcaș D, Marc F Oral therapy combined with Sitagliptin and Metformin in type 2 diabetes mellitus *Obes Rev.* 2010; 11: 278.
  204. Monnier L, Dejager S, Serusclat P, Petit C, Valensi P, Huet D, Raccah D, Colette C, Quirry S, Guerci B Vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Are they equivalent? Results of the OPTIMA study *Med Mal Metab.* 2014; 8(4): 415 - 422
  205. Mori H, Okada Y, Arai T, Tanaka Y Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus *J Diabetes Invest.* 2014; 5(3): 313 - 319
  206. Mori Y, Taniguchi Y, Matsuura K, Sezaki K, Yokoyama J, Utsunomiya K Effects of sitagliptin on 24-h glycemic changes in Japanese patients with type 2 diabetes assessed using continuous glucose monitoring *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13(7): 699 - 703
  207. Moses RG, Round E, Shentu Y, Golm GT, O'Neill EA, Gantz I, Engel SS, Kaufman KD, Goldstein BJ A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonilurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control *J Diabetes.* 2015
  208. Moses RG, Round E, Shentu Y, Golm GT, O'Neill EA, Gantz I, Engel SS, Kaufman KD, Goldstein BJ A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonilurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control *J Diabetes.* 2016
  209. Murakami I Effects of bidirectional switching in sitagliptin, vildagliptin and alogliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus *Ther Res.* 2014; 35(3): 305 - 311
  210. Murakami I Long-term efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus *Ther Res.* 2015; 36(6): 593 - 600
  211. Murakami K Effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes *Ther Res.* 2011; 32(3): 383 - 388

212. Murakami T, Mizuno S Long-term treatment with sitagliptin provides multiple ultrasonic manifested antiatherosclerotic effects independent of diabetic improvement for type-2 diabetics *Circulation*. 2013; 128
213. Muscelli E, Casolaro A, Gastaldelli A, Mari A, Seghieri G, Astiarraga B, Chen Y, Alba M, Holst J, Ferrannini E Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8): 2818 - 2826
214. Muscelli E, Frascerra S, Casolaro A, Baldi S, Mari A, Gall W, Cobb J, Ferrannini E The amino acid response to a mixed meal in patients with type 2 diabetes: effect of sitagliptin treatment *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(11): 1140 - 1147
215. Nagai Y, Kato H, Sada Y, Asai S, Ohta A, Tanaka Y Effects of sitagliptin on body fat and intrahepatic lipid content in Japanese overweight patients with type 2 diabetes *Diabetologia*. 2014; 57(1): S356
216. Nakamura K, Oe H, Kihara H, Shimada K, Fukuda S, Watanabe K, Takagi T, Yunoki K, Miyoshi T, Hirata K, Yoshikawa J, Ito H DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor equally improve endothelial function in patients with type 2 diabetes: EDGE study *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13: 110
217. Nauck M, Weinstock R, Umpierrez G, Guerci B, Boleyn K, Skrivanek Z, Milicevic Z Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes (award-5) *Can J Diabetes*. 2013; 37: S44.
218. Nauck MA, Kahle M, Baranov O, Deacon CF, Holst JJ Adding a DPP-4 inhibitor to ongoing therapy with a GLP-1 receptor agonist and metformin increases intact GLP-1, but does not change insulin or glucagon secretion nor plasma glucose excursions following a mixed test meal in patients with type 2 diabetes *Diabetes*. 2015; 64: A3.
219. Nauck MA, Weinstock RS, Umpierrez G, Guerci B, Boleyn K, Skrivanek Z, Milicevic Z Efficacy and safety of dulaglutide vs sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes (AWARD5) *Diabetologia*. 2013; 56: S368.
220. Nauck MA, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Boleyn K, Skrivanek Z, Milicevic Z Efficacy and safety of dulaglutide vs. Sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes (AWARD-5) *Diabetes*. 2013; 62: A18.
221. Nicolle LE, Capuano G, Ways K, Usiskin K Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(7): 1167 - 1171
222. Nishimura A, Usui S, Kumashiro N, Uchino H, Yamato A, Yasuda D, Okubo M, Mori Y, Hirose T Efficacy and safety of repaglinide added to sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomised 24 week open-label trial *Diabetologia*. 2015; 58(1): S345.
223. Nomoto H, Miyoshi H, Nakamura A, Kondo T, Manda N, Kurihara Y, Atsumi T, Aoki S A comparison of the effects of the DPP-4 inhibitor sitagliptin and the sulfonylurea glimepiride on metabolic parameters and endothelial function *Diabetologia*. 2014; 57(1): S355 - S356
224. Nogueira KC, Fukui RT, Rossi FB, Santos AS, Silva MER Sitagliptina (DPP-4 Inhibitor) and bedtime NPH insulin as third-line antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes (DM2) inadequately controlled with sulfonylurea and metformin: Interim results *Endocr Rev*. 2011; 32(3)
225. Nogueira KC, Furtado M, Fukui RT, Correia MR, Dos Santos RF, Andrade JL, Rossi da Silva ME Left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor- a pilot study *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6(1): 103.
226. Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, Okuyama K, Fujimoto G, Kato N, Suzuki H, Hirayama Y, Ahmed T, Davies MJ, Stein PP Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79(2): 291 - 298
227. Nonaka K, Tsubouchi H, Okuyama K, Fukao Y, Johnson-Levonas AO, Amatruda JM Effects of once-daily sitagliptin on 24-h glucose control following 4 weeks of treatment in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus *Horm Metab Res*. 2009; 41(3): 232 - 237
228. Nozue T, Fukui K, Koyama Y, Fujii H, Kunishima T, Hikita H, Hibi K, Miyazawa A, Michishita I Not glycemic control using sitagliptin but lipid control is associated with change in coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes-a serial integrated backscatter intravascular ultrasound study *Circulation*. 2015; 132
229. Nucci G, Amin NB, Wang X, Lee DS, Rusnak JM The sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitor, PF04971729, provides multi-faceted improvements in diabetic patients inadequately controlled on metformin *Diabetologia*. 2011; 54: S347
230. Nunez DJ, Bush MA, Collins DA, McMullen SL, Gillmor D, Apseloff G, Atiee G, Corsino L, Morrow L, Feldman PL Gut hormone pharmacology of a novel GPR119 agonist (GSK1292263), metformin, and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: results from two randomized studies *PLoS One*. 2014; 9(4): e92494 -



231. Nunez DJ, Yao X, Lin J, Walker A, Zuo P, Webster L, Krug-Gourley S, Zamek-Gliszczynski MJ, Gillmor DS, Johnson SL Glucose and lipid effects of the ileal apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor GSK2330672: double-blind randomized trials with type 2 diabetes subjects taking metformin *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(7): 654 - 662
232. Oe H, Nakamura K, Kihara H, Shimada K, Fukuda S, Takagi T, Miyoshi T, Hirata K, Yoshikawa J, Ito H Comparison of effects of sitagliptin and voglibose on left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: results of the 3D trial *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 83
233. Ohira M, Yamaguchi T, Saiki A, Ban N, Kawana H, Nagayama D, Nagumo A, Murano T, Shirai K, Tatsuno I Metformin reduces circulating malondialdehyde-modified low-density lipoprotein in type 2 diabetes mellitus *Clin Invest Med.* 2014; 37(4): E243 - E251
234. Okada K, Yagyu H, Kotani K, Yamazaki H, Ozaki K, Takahashi M, Nagashima S, Osuga J, Ishibashi S Effects of miglitol versus sitagliptin on postprandial glucose and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus *Endocr J.* 2013; 60(7): 913 - 922
235. Olansky L, Reasner C, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, Mehta A, Kaufman KD, Goldstein BJ A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(9): 841 - 849
236. Olansky L, Reasner CA, Seck T, Williams-Herman D, Luo E, Chen M, Reigle L, Ling Y, Taggart W, Kaufman K, Goldstein BJ A strategy implementing initial therapy with a fixed-dose combination tablet of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes provides superior glycaemic control compared with a strategy using initial metformin monotherapy over 44 weeks *Can J Diabetes.* 2009; 33(3): 208 - 209
237. Oliveira JHA, Violante R, Yoon KH, Reed VA, Yu MB, Bachmann OP, L+demann J A non-inferiority trial comparing adding exenatide twice daily to sitagliptin versus switching to exenatide twice daily in patients with Type 2 diabetes *Diabet Med.* 2012; 29: 61
238. Ommen ES, Xu L, OGăíNeill EA, Goldstein BJ, Kaufman KD, Engel SS Comparison of Treatment with Sitagliptin or Sulfonyleurea in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Mild Renal Impairment: A Post Hoc Analysis of Clinical Trials *Diabetes Ther.* 2015; 6(1): 29 - 40
239. Onaca M The influence of oral antidiabetic therapy on weight change in obese patients with type 2 diabetes mellitus *Obes Facts.* 2012; 5: 209
240. Onishi K Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes accompanied with cardiovascular disease *Ther Res.* 2011; 32(6): 835 - 840
241. Onishi K, Dohi K, Kitamura T, Nakamura M, Ito M Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes accompanied with cardiovascular disease *Ther Res.* 2010; 31(9): 1293 - 1299
242. Oskola EV, Shubina AT, Zairova AR, Andreevskaya MV, Bogieva RM, Bolotina MG, Rogoza AN, Karpov YA Assessment of sitagliptin influence on arterial wall stiffness, renal function and renal circulation in cardiovascular patients with decompensated type 2 diabetes *Russ J Cardiol.* 2015; 119(3): 64 - 71
243. Osonoi T, Saito M, Tamasawa A, Ishida H, Osonoi Y Effects of sitagliptin or mitiglinide as an add-on to acarbose on daily blood glucose fluctuations measured by 72 h subcutaneous continuous glucose monitoring in Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective randomized study *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15(10): 1325 - 1335
244. Oyama J, Murohara T, Kitakaze M, Ishizu T, Sato Y, Kitagawa K, Kamiya H, Ajioka M, Ishihara M, Dai K, Nanasato M, Sata M, Maemura K, Tomiyama H, Higashi Y, Kaku K, Yamada H, Matsuhisa M, Yamashita K, Bando YK, Kashiwara N, Ueda S, Inoue T, Tanaka A, Node K The Effect of Sitagliptin on Carotid Artery Atherosclerosis in Type 2 Diabetes: The PROLOGUE Randomized Controlled Trial *PLoS Med.* 2016; 13(6): e1002051
245. Oz GO, Kiyici S, Ersoy C, Cander S, Yorulmaz H, Gul CB, Unal OK, Sarandol E, Kirhan E, Sigirli D, Erturk E, Tuncel E, Imamoglu S Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94: 212 - 216
246. P+řrez-Monteverde A, Seck T, Xu L, Lee MA, Sisk CM, Williams-Herman DE, Engel SS, Kaufman KD, Goldstein BJ Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-na+ęve patients with type 2 diabetes *Int J Clin Pract.* 2011; 65(9): 930 - 938
247. Park SE, Lee BW, Kim JH, Jung CH, Lee SH, Suh SH, Lee WJ, Jang YH, Kim SH, Park CY Effects of gemigliptin versus sitagliptin or glimepiride on glycemic variability as initial combination therapy with metformin in drug-naive patients with type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 106: S139

248. Perez MA, Seck T, Xu L, Lee MA, Sisk CM, Williams-Herman DE, Engel SS, Kaufman KD, Goldstein BJ Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes *Int J Clin Pract.* 2011; 65: 930 - 938
249. Philis TA, Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingam M, Skj<sup>o</sup>th TV, Rasmussen S, Garber AJ Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 760 - 766
250. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingam M, Skj<sup>o</sup>th TV, Rasmussen S, Garber AJ Insulin degludec is superior to sitagliptin in improving glycaemic control in uncontrolled patients with type 2 diabetes on oral agents *Diabetologia.* 2012; 55: S22
251. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingam M, Woo VC, Rana A, Rasmussen S, Garber AJ Insulin degludec is superior to sitagliptin in improving glycaemic control in insulin-naïve patients with type 2 diabetes *Can J Diabetes.* 2012; 36(5): S56
252. Polidori D, Mari A, Ferrannini E Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes *Diabetologia.* 2014; 57(5): 891 - 901
253. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Garber A, Thomsen A, Hartvig H, Davies M Liraglutide treatment for 1 year offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes *Diabetes.* 2010
254. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Garber A, Thomsen AB, Hartvig H, Davies M One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial *Int J Clin Pract.* 2011; 65(4): 397 - 407
255. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Thomsen AB, S<sup>o</sup>ndergaard RE, Davies M Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: A 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial *Lancet.* 2010; 375(9724): 1447 - 1456
256. Pratley RE, Nauck MA, Bailey T, Montanya E, Filetti S, Garber AJ, Thomsen AB, Furber S, Davies M Efficacy and safety of switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide after 52 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label trial *Diabetes Care.* 2012; 35(10): 1986 - 1993
257. P<sup>u</sup>rez MA, Seck T, Xu L, Lee MA, Sisk CM, Williams-Herman DE, Engel SS, Kaufman KD, Goldstein BJ Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes *Int J Clin Pract.* 2011; 65: 930 - 938
258. Rauch T, Graefe MU, Deacon CF, Ring A, Holst JJ, Woerle HJ, Dugi KA, Heise T Linagliptin increases incretin levels, lowers glucagon, and improves glycaemic control in type 2 diabetes mellitus *Diabetes Ther.* 2012; 3: 1 - 14
259. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams HD, Khatami H Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetologia.* 2006; 49: 2564 - 2571
260. Reaney M, Yu M, Adetunji O, Milicevic Z Patient-reported outcomes (PRO) from a 104 week, phase 3, randomised, placebo-controlled study comparing once weekly dulaglutide to sitagliptin and placebo in metformin-treated patients with Type 2 diabetes; the Assessment of Weekly Administration of Dulaglutide in Diabetes (AWARD-5) trial *Diabet Med.* 2014; 31: 50
261. Reasner C, Olansky L, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, Johnson-Levonos AO, Kaufman KD, Goldstein BJ The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(7): 644 - 652
262. Reasner CA, Olansky L, Seck T, Williams-Herman D, Luo E, Chen M, Reigle L, Ling Y, Levonos A, Kaufman K, Goldstein B Initial therapy with the Fixed-Dose Combination (FDC) of sitagliptin and metformin (JANUMETG<sup>o</sup>) in patients with type 2 diabetes mellitus provides superior glycaemic control and HbA<sub>1c</sub> goal attainment with lower rates of abdominal pain and diarrhea vs metformin alone *Diabetologia.* 2009; 52(S1): S295
263. Reasner CA, Olansky L, Seck TL, Debra EWH, Luo E, Chen M, Reigle LB, Ling Y, Amy OJL, Kaufman KD, Goldstein BJ Initial therapy with the fixed-dose combination (FDC) of sitagliptin and metformin (JANUMETM) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) provides superior glycaemic control and A<sub>1c</sub> goal attainment with lower rates of abdominal pain and diarrhea vs. metformin alone *Diabetes.* 2009; 58
264. Rhee EJ, Lee WY, Min KW, Shivane VK, Sosale AR, Jang HC, Chung CH, Nam G, I, Kim JA, Kim SW Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor gemigliptin compared with sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 523 - 530



265. Rigby SP, Handelsman Y, Lai YL, Abby SL, Tao B, Jones MR Effects of colesevelam, rosiglitazone, or sitagliptin on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin monotherapy *Endocr Pract.* 2010; 16(1): 53 – 63
266. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition *Diabetes Care.* 2012; 35(10): 2076 - 2082
267. Roden M, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Stella P, Woerle HJ, Broedl UC Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: A double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14(1)
268. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1(3): 208 - 219
269. Roden M, Weng J, Merker L, Vedel CA, Roux F, Salsali A, Kim G, Stella P, Woerle HJ, Broedl UC Empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with Type 2 diabetes *Diabet Med.* 2015; 32: 89
270. Rodgers LR, Pearson ER, Angwin CD, Hammersley S, McDonald TJ, Shields BM, Hattersley AT, Jones AG Response to glucose lowering therapy can be assessed by a brief period of treatment withdrawal: A Mastermind study *Diabet Med.* 2015; 32: 95
271. Rodgers LR, Pearson ER, Hammersley S, Angwin CD, McDonald TJ, Shields BM, Hattersley AT, Jones AG Patients with a high fasting glucose respond better to sulphonylureas than dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors: A MASTERMIND study *Diabet Med.* 2015; 32: 1 - 2
272. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, Capuano G, Canovatchel W Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes *Diabetes Care.* 2012; 35(6): 1232 - 1238
273. Rosenstock J, Arbit D, Usiskin K, Capuano G, Canovatchel W Canagliflozin, an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), improves glycemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes (T2D) on metformin *Diabetes.* 2010
274. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study *Clin Ther.* 2006; 28(10): 1556 - 1568
275. Rosenstock J, Polidori D, Zhao Y, Sha S, Arbit D, Usiskin K, Capuano G, Canovatchel W Canagliflozin, an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, improves glycaemic control, lowers body weight, and improves beta cell function in subjects with type 2 diabetes on background metformin *Diabetologia.* 2010; 53: S349
276. 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 *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(12): 1154 - 1160
277. Round E, Shentu Y, Golm GT, O'Neill EA, Gantz I, Engel SS, Kaufman KD, Goldstein BJ Safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control *Diabetes.* 2013; 62: A299
278. Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies *Drugs & aging.* 2014; 31: 203 - 214
279. Russell JD, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, González JG, Chan M, Wolka AM, Boardman MK Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study *Diabetes Care.* 2012; 35: 252 - 258
280. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, González JG, Chan M, Wolka AM, Boardman MK Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): A 26-week double-blind study *Diabetes Care.* 2012; 35(2): 252 – 258
281. Saito M, Hattori Y, Eto M, Takigami S Effects of 10-month sitagliptin therapy on HbA1c, triglyceride and remnant cholesterol levels in type 2 diabetic patients *Jpn Pharmacol Ther.* 2011; 39(2): 217 – 223
282. Sakamoto M, Nishimura R, Irako T, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM): Crossover pilot study (J-VICTORIA study) *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11

283. Santos FM, Nogueira K, Arruda AL, Rodrigues AC, Carvalho F, Silva ME, Cardoso A, Lira FE, Pinheiro J, Andrade JL Comparative echocardiographic assessment of diastolic function on type 2 Diabetes Mellitus (DM2) patients between two different anti hyperglycemic treatments Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012; 13: i53
284. Satoh AN, Sasaki Y, Wada H, Tochiya M, Iguchi A, Nakagawachi R, Odori S, Kono S, Hasegawa K, Shimatsu A A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients Metab Clin Exp. 2013; 62: 347 – 351
285. Saxagliptin (Onglyza) for type 2 diabetes Obstet Gynecol. 2010; 115(5): 1081 – 1083
286. Scheen AJ SGLT2 versus DPP4 inhibitors for type 2 diabetes Lancet Diabetes Endocrinol. 2013; 1(3): 168 – 170
287. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus Diabetes Metab Res Rev. 2010; 26(7): 540 – 549
288. Scheen AJ, Paquot N TECOS: Confirmation of the cardiovascular safety of sitagliptin. [French] Rev Med Liege. 2015; 70: 511 – 516
289. Scherthner G, Ferrannini E, Mari A, Tong C, Kawaguchi M, Meininger G, Polidori D Effects of one-year treatment with canagliflozin or sitagliptin on glycaemic control and beta cell function measures in subjects with type 2 diabetes on metformin + sulfonylurea Diabetologia. 2013; 56: S398 - S399
290. Scherthner G, Gross J, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W, Meininger G Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, compared with sitagliptin in patients with type 2 diabetes on metformin plus sulphonylurea Diabetologia. 2012; 55: S108
291. Scherthner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W, Meininger G Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycaemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial Diabetes Care. 2013; 36: 2508 – 2515
292. Scherthner G, Hieronymus L, Jodon H, Vijapurkar U, Meininger G, Canovatchel W Canagliflozin is superior to sitagliptin in reducing both HbA<sub>1c</sub> and body weight in patients with type 2 diabetes mellitus Diabetologia. 2015; 58: S351 - S352
293. Scherthner G, Lavallo-Gonzalez FJ, Davidson JA, Jodon H, Vijapurkar U, Qiu R, Canovatchel W Canagliflozin provides greater attainment of both HbA<sub>1c</sub> and body weight reduction versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes Postgrad Med. 2016
294. Schindler B The DPP-4 inhibitor sitagliptin as a new add-on therapeutic agent in patients with diabetes mellitus type 2 Krankenhauspharmazie. 2007; 28(8): 344 – 345
295. Schlenger R Type 2 diabetes mellitus - Add on: Liraglutide lowers blood sugar more potently than sitagliptin Dtsch Apoth Ztg. 2010; 150(24): 36+37
296. Schnell O Oral add-on therapy to metformin in type 2 diabetes mellitus: A direct comparison between canagliflozin and sitagliptin. [German] Dtsch Med Wochenschr. 2014; 139: S70 - S74
297. Schopman JE, Hoekstra JBL, Frier BM, De Sonnaville JJ, Stades AM, Zwertbroek R, Holst JJ, Knop FK, Holleman F Effects of 6 weeks treatment with sitagliptin on counterregulatory and incretin hormones during acute hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes Diabetologia. 2013; 56: S245
298. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes Diabetes Obes Metab. 2008; 10: 959 – 969
299. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes Int J Clin Pract. 2007; 61: 171 – 180
300. Seck T, Williams-Herman DE, Chen Y, Duran L, Johnson-Levonos AO, Kaufman KD, Goldstein BJ Sitagliptin compared with the sulfonylurea glimepiride provides similar efficacy with less hypoglycemia and no weight gain when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) Diabetol Stoffwechsel. 2010; 5
301. Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, Sisk CM, Golm GT, Wang H, Kaufman KD, Goldstein BJ Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide Diabetes Res Clin Pract. 2011; 93: e15 - e17
302. Seo C, Sakamoto M, Nishimura R, Tsujino D, Andou K, Morimoto A, Utsunomiya K Comparison of glycaemic variability in patients with type 2 diabetes given sitagliptin or voglibose: A continuous glucose monitoring (CGM)-based pilot study Diabetologia. 2012; 55: S348 - S349

303. Shankar R, Engel SS, Xu L, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ Sitagliptin provides similar glycaemic improvement with less hypoglycaemia in the elderly with type 2 diabetes mellitus compared to sulphonylurea *Diabetologia*. 2012; 55: S344 - S345
304. Shankar R, Engel SS, Xu L, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ Sitagliptin provides similar glycaemic improvement with less hypoglycaemia in the elderly with type 2 diabetes mellitus compared to sulphonylurea *Diabetes*. 2012; 61(suppl 1): A278
305. Shankar RR, Wu F, Xu L, Engel SS Effect of sitagliptin when used in combination with intensively titrated insulin: Subgroup analyses *Diabetes*. 2015; 64: A652
306. Shankar RR, Xu L, Golm GT, O'Neill EA, Goldstein BJ, Kaufman KD, Engel SS A comparison of glycaemic effects of sitagliptin and sulphonylureas in elderly patients with type 2 diabetes mellitus *Int J Clin Pract*. 2015; 69: 626 – 631
307. Shimoda S, Iwashita S, Sekigami T, Furukawa N, Matsuo Y, Ichimori S, Goto R, Maeda T, Watanabe E, Kondo T, Matsumura T, Motoshima H, Nishida K, Araki E Comparison of the efficacy of sitagliptin and glimepiride dose-up in Japanese patients with type 2 diabetes poorly controlled by sitagliptin and glimepiride in combination *J Diabetes Invest*. 2014; 5: 320 - 326
308. Singh DP, Singh S, Singh SS, Srivastava AK, Sinha K Continuous glucose monitoring (CGM) profiles with vildagliptin vs. Sitagliptin in addition to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes*. 2015; 64: A238
309. Sitagliptin + metformin: new combination. Do not use this combination. Sitagliptin provides a slight increase of glucose-lowering effects, but there is a disturbing potential for long-term adverse effects: infections, depression, and cancer *Prescrire Int*. 2009; 18(101): 115
310. Sitagliptin combined with sulphonylureas: Other treatments are preferable *Prescrire Int*. 2009; 18(99): 14 – 15
311. Skrivanek Z, Chien JY, Gaydos B, Heathman M, Geiger M, Milicevic Z Dose-finding results in an adaptive trial of dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes (AWARD-5) *Diabetologia*. 2013; 56: S402 - S403
312. Skrivanek Z, Chien JY, Gaydos B, Heathman M, Geiger MJ, Milicevic Z Dose-finding results in an adaptive trial of dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes (AWARD-5) *Diabetes*. 2013; 62: A269 -
313. Skrivanek Z, Gaydos BL, Chien JY, Geiger MJ, Heathman MA, Berry S, Anderson JH, Forst T, Milicevic Z, Berry D Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5) *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16: 748 - 756
314. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MHA, Hoekstra T, Kramer MHH, Pieters IC, Cahen DL, Diamant M, van Raalte DH Cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of incretin-based therapies: An acute and 12-week randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic intervention trial in type 2 diabetes *BMJ Open*. 2015; 5(11)
315. Solis-Herrera C, Triplitt C, Garduno-Garcia J, Adams J, DeFronzo RA, Cersosimo E Mechanisms of glucose lowering in type 2 diabetes patients treated with sitagliptin alone or in combination with metformin: A double tracer study *Diabetologia*. 2012; 55: S109 -
316. Solis-Herrera C, Triplitt C, Garduno-Garcia JJ, Adams J, DeFronzo RA, Cersosimo E Mechanisms of glucose lowering of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when used alone or with metformin in type 2 diabetes: a double-tracer study *Diabetes Care*. 2013; 36(9): 2756 - 2762
317. Srivastava S, Saxena GN, Keshwani P, Gupta R Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone *J Assoc Physicians India*. 2012; 60: 27 - 30
318. Sromova L, Busek P, Mareckova H, Potockova J, Andel M, Sedo A The effect of dipeptidyl peptidase-IV inhibition on the immune functions in patients with type 2 diabetes *FEBS J*. 2014; 281: 173
319. Stafford S, Elahi D, Meneilly GS Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59: 1148 – 1149
320. Stein L, Schroeder M, Diels J, Hamilton G, Canovatchel W A greater proportion of people with Type 2 diabetes, inadequately controlled on metformin, reach the composite target of HbA1c <7.5% (59mmol/mol) and >3% body weight reduction when treated with either canagliflozin 100mg or 300mg compared with sitagliptin 100mg at 52 weeks *Diabet Med*. 2015; 32: 97 - 98
321. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R, Tong C, Canovatchel W, Meininger G Efficacy and safety of canagliflozin (CANA) monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) over 52 weeks *Diabetes*. 2013; 62: A303

322. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R, Tong C, Canovatchel W, Meininger G Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise over 52 weeks *Diabetologia*. 2013; 56: S374
323. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R, Tong C, Canovatchel W, Meininger G Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study *Curr Med Res Opin*. 2014; 30(2): 163 – 175
324. Strojek K, Gorska J, Rokicka D, Szyborska-Kajane A, Wrobel M, Sedek L, Szczepanski T Is there an impact of treatment with DPP-4 inhibitors on lymphocyte subpopulations in type 2 diabetic patients? *Endokrynol Pol*. 2014; 65(2): 78 - 82
325. Stull DE, Houghton K, Traina SB Growth mixture modeling (GMM) to determine treatment effects of canagliflozin versus sitagliptin on weight-related quality of life (WRQoL) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) *Value Health*. 2013; 16(7): A447
326. Succurro E, Miceli S, Ruffo M, Cloro C, Sciacqua A, Perticone F, Arturi F Effect of both liraglutide and sitagliptin on left ventricular ejection fraction and functional status in diabetic patients with chronic heart failure *High blood pressure & cardiovascular prevention*. 2014; 21: 169
327. Suzuki K, Tanaka S, Aoki C, Kato K, Jojima T, Aso Y Greater efficacy and improved endothelial dysfunction in untreated type 2 diabetes with liraglutide versus sitagliptin *Dokkyo J Med Sci*. 2014; 41: 211 - 220
328. Tajima N, Kadowaki T, Odawara M, Minamide T, Seki A, Oki K, Nagayasu R, Ferreira JCA Safety and efficacy of addition of sitagliptin to rapid-acting insulin secretagogues for glycemic control, including post-prandial hyperglycemia, among Japanese with type 2 diabetes mellitus *Diabetology International* 2016; 7(2): 155 – 166
329. Tajima N, Kadowaki T, Odawara M, Minamide T, Seki A, Oki K, Narita H, Gantz I Addition of sitagliptin improved glycemic control and was well tolerated in Japanese patients with type 2 diabetes on glinides monotherapy *Diabetes*. 2014; 63: A268
330. Tajima N, Kadowaki T, Odawara M, Nishii M, Taniguchi T, Ferreira JCA Addition of sitagliptin to ongoing glimepiride therapy in Japanese patients with type 2 diabetes over 52 weeks leads to improved glycemic control *Diabetology International* 2011; 2: 32 – 44
331. Tajima N, Kadowaki T, Okamoto T, Sato A, Okuyama K, Minamide T, Arjona-Ferreira JC Sitagliptin added to voglibose monotherapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes *J Diabetes Invest*. 2013; 4: 595 - 604
332. Tajima N, Kadowaki T, Suzuki H, Sato A, Okuyama K, Minamide T, Ferreira JCA Sitagliptin improved glycemic control and was well tolerated when added to voglibose monotherapy in patients with type 2 diabetes. 2010 ADA 70th Scientific Meeting Abstract No 575-P.
333. Takeshita Y, Takamura T, Kita Y, Otoda T, Kato Ki, Wakakuri H, Yamada M, Misu H, Matsushima Y, Kaneko S Vildagliptin vs liraglutide as a second-line therapy switched from sitagliptin-based regimens in patients with type 2 diabetes: A randomized, parallel-group study *J Diabetes Invest*. 2015; 6: 192 - 200
334. Takeshita Y, Takamura T, Kita Y, Takazakura A, Kato KI, Isobe Y, Kaneko S Sitagliptin versus mitiglinide switched from mealtime dosing of a rapid-acting insulin analog in patients with type 2 diabetes: A randomized, parallel-group study *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015; 3(1)
335. Takihata M, Nakamura A, Tajima K, Inazumi T, Komatsu Y, Tamura H, Yamazaki S, Kondo Y, Yamada M, Kimura M, Terauchi Y Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15: 455 - 462
336. Takihata M, Nakamura A, Tajima K, Inazumi T, Komatsu Y, Tamura H, Yamazaki S, Kondou Y, Yamada M, Kimura M, Terauchi Y Comparative study of sitagliptin with pioglitazone for strict glycemic control: The compass study *Diabetes*. 2012; 61: A256
337. Tanaka T, Goto H, Araki R, Yamamoto M, Tanaka T, Fujiwara R, Murata K Efficacy and safety of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes switched from glinides *J Diabetes Invest*. 2014; 5(2): 199 - 205
338. Katzeff HL, Tatosian D, Guo Y, Schaeffer AK, Gaibu N, Popa S, Langdon RB, Kauh E Comparison of trough dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013; 2: 28
339. 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 *Diabetes Ther*. 2013; 4(2): 431 - 442



340. Traina S, Guthrie R, Slee A The impact of weight loss on weight-related quality of life and health satisfaction: results from a trial comparing canagliflozin with sitagliptin in triple therapy among people with type 2 diabetes *Postgrad Med.* 2014; 126: 7 - 15
341. Traina S, Slee A, Neslusan C Impact of weight loss on weight-related quality of life (WRQL) and health satisfaction (HS): Evidence from a head-to-head study of canagliflozin (CANA) vs sitagliptin (SITA) *Diabetologia.* 2014; 57(1): S335
342. Traina S, Slee A, Neslusan C, Ho KF The relationship between weight and weight satisfaction in two phase 3 trials of canagliflozin (CANA) vs. sitagliptin (SITA) *Diabetes.* 2014; 63: A203
343. Traina SB, Ho KF Weight- and health-related quality of life (WRQoL and HRQoL) with canagliflozin (CANA) versus sitagliptin (SITA) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) on background metformin *Value Health.* 2013; 16(7): A448
344. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13: 366 – 373
345. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes *Metabolism.* 2014; 63(9): 1141 – 1148
346. Tremblay AJ, Lamarche B, Kelly I, Charest A, Lepine MC, Droit A, Couture P Effect of sitagliptin therapy on triglyceride-rich lipoprotein kinetics in patients with type 2 diabetes *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34
347. Tremblay AJ, Lamarche B, Kelly I, Charest A, LÚpine MC, Droit A, Couture P Effect of sitagliptin therapy on triglyceride-rich lipoprotein kinetics in patients with type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 1223 - 1229
348. Tsutamoto T, Sakai H, Kawahara C, Fujii M, Yamaji M, Ohnishi M, Matsumoto T, Wada A, Yamamoto T, Horie M Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, increases bioactive BNP level with the improvement of left ventricular mass index in patients with chronic heart failure *Eur Heart J.* 2011; 32: 911
349. Uchino H, Kaku K A novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, anagliptin, improved the daily blood glucose profile *Jpn Pharmacol Ther.* 2012; 40(10): 859 - 869
350. Ueno H, Tsuchimochi W, Wang HW, Yamashita E, Tsubouchi C, Nagamine K, Sakoda H, Nakazato M Effects of Miglitol, Acarbose, and Sitagliptin on Plasma Insulin and Gut Peptides in Type 2 Diabetes Mellitus: A Crossover Study *Diabetes Ther.* 2015; 6(2): 187 - 196
351. Umayahara R, Yonemoto T, Kyou C, Morishita K, Ogawa T, Taguchi Y, Inoue T Low-dose glimepiride with sitagliptin improves glycemic control without dose-dependency in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on high-dose glimepiride *Endocr J.* 2014; 61: 1163 - 1170
352. Umayahara R, Yonemoto T, Morishita K, Kyo C, Ogawa T, Taguchi Y, Tanaka I, Inoue T Low-dose glimepiride with sitagliptin improves glycemic control without dose-dependency in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on high-dose glimepiride *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 106: S148
353. Vazquez LA, J+-dar E, Trescoli C, Nicolay C, Reviriego J, Gentilella R Improvement in HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus treated with once weekly dulaglutide across baseline body mass index (BMI) subgroups at 26 or 52 weeks *Diabetologia.* 2015; 58(1): S376
354. Van Gaal L, Souhami E, Zhou T, Aronson R Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist lixisenatide versus the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in young (<50 years) obese patients with type 2 diabetes mellitus *J Clin Transl Endocrinol.* 2014; 1(2): 31 - 37
355. Vardarli I, Arndt E, Deacon CF, Holst JJ, K+the LD, Baranov O, Nauck MA Degree of DPP-4 inhibition after sitagliptin treatment estimated from intact and total GLP-1 and GIP responses to oral glucose in patients with type 2 diabetes *Diabetologia.* 2012; 55: S109 - S110
356. Vardarli I, Arndt E, Deacon CF, Holst JJ, K+the LD, Nauck MA Effects of sitagliptin and metformin treatment on GLP-1 responses to oral glucose and on the incretin effect in patients with type 2 diabetes *Diabetes.* 2012; 61: A17
357. Vardarli I, Arndt E, Deacon CF, Holst JJ, Nauck MA Effects of sitagliptin and metformin treatment on incretin hormone and insulin secretory responses to oral and isoglycemic intravenous glucose *Diabetes.* 2014; 63(2): 663 - 674
358. Violante R, Oliveira JHA, Yoon KH, Reed VA, Yu MB, Bachmann OP, L+-demann J, Chan JYC A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with Type2 diabetes experiencing inadequate glycaemic control on metformin and sitagliptin *Diabet Med.* 2012; 29(11): e417 - e424



359. Wang X, Zhao B, Cheng Y, Bu L, Qu S Sitagliptin decreases intrahepatic lipid accumulation in diabetic patients with NAFLD Diabetes. 2015; 64: A620 - A621
360. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivaneck Z, Milicevic Z Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): A randomized, phase III study Diabetes Obes Metab. 2015; 17: 849 – 858
361. Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Nauck MA, Boleyn KL, Skrivaneck Z, Milicevic Z Safety and efficacy of dulaglutide vs. sitagliptin after 104 weeks in type 2 diabetes (AWARD-5) Diabetes. 2013; 62: A258
362. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, Ritchie ME, Brown WA, Burton P, Shaw JE, O'Brien PE Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial The lancet Diabetes & endocrinology. 2014; 2: 545 – 552
363. Whitley HP Sitagliptin (Januvia) for the treatment of patients with type 2 diabetes Am Fam Phys. 2007; 76(6): 861.
364. Wiehl M Oral antidiabetics: Physiological insulin distribution via intestinal hormones Dtsch Apoth Ztg. 2006; 146(47): 36 - 38
365. Williams-Herman D Sitagliptin with or without metformin in type-2 diabetes P T. 2009; 34(8): 446
366. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Golm G, Kaufman KD, Goldstein BJ, Amatruda JM Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes Diabetes Obes Metab. 2010; 12(5): 442 - 451
367. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Luo E, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ, Amatruda JM Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: A 54-week study Curr Med Res Opin. 2009; 25(3): 569 – 583
368. Williams-Herman D, Xu L, Teng R, Golm GT, Johnson J, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on beta-cell function in patients with type 2 diabetes Diabetes Obes Metab. 2012; 14(1): 67 – 76
369. Wu T, Bound MJ, Zhao BR, Standfield SD, Bellon M, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK Effects of a D-xylose preload with or without sitagliptin on gastric emptying, glucagon-like peptide-1, and postprandial glycemia in type 2 diabetes Diabetes Care. 2013; 36: 1913 - 1918
370. Wu T, Ma J, Bound MJ, Checklin H, Deacon CF, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK Effects of sitagliptin on glycemia, incretin hormones, and antropyloroduodenal motility in response to intraduodenal glucose infusion in healthy lean and obese humans and patients with type 2 diabetes treated with or without metformin Diabetes. 2014; 63: 2776 - 2787
371. Wu T, Trahair LG, Bound MJ, Deacon CF, Horowitz M, Rayner CK, Jones KL Effects of sitagliptin on blood pressure and heart rate in response to intraduodenal glucose infusion in patients with Type 2 diabetes: A potential role for glucose-dependent insulinotropic polypeptide? Diabet Med. 2015; 32: 595 - 600
372. Wu T, Zhao BR, Horowitz M, Jones KL, Rayner CK Effects of a xylose preload, with or without sitagliptin, on gastric emptying and postprandial glycaemia in type 2 diabetes Diabetologia. 2012; 55: S110
373. Wysham C, Bergenstal R, Malloy J, Yan P, Walsh B, Malone J, Taylor K DURATION-2: efficacy and safety of switching from maximum daily sitagliptin or pioglitazone to once-weekly exenatide Diabet Med. 2011; 28(6): 705 - 714
374. Wysham C, Bergenstal RM, Malloy J, Walsh B, Yan P, Malone J, Taylor K, Boies L Duration-2: Effect of switching to once-weekly exenatide from maximum daily doses of sitagliptin or pioglitazone Diabetes. 2010
375. Yang W, Guan Y, Shentu Y, Li Z, Johnson-Levonos AO, Engel SS, Kaufman KD, Goldstein BJ, Alba M The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes J Diabetes. 2012; 4: 227 – 237
376. Yarasheski KE, Reeds DN, Best C, Laciny E, Struthers H, Royal M DPP4 inhibition (sitagliptin) reduces inflammatory chemokine and immune activation markers in HIV+ adults with or without glucose intolerance Antiviral Ther. 2014; 19: A3
377. Yiangou K, Azina C, Yiangou A, Ioannides M, Chimonides S Comparison of the effect of two different anti-hyperglycemic agents on the diastolic function of type 2 diabetes mellitus patients. Study with the use of echocardiographic parameters Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013; 14: ii213 -
378. Yokoh H, Kobayashi K, Sato Y, Takemoto M, Uchida D, Kanatsuka A, Kuribayashi N, Sakurai K, Terano T, Hashimoto N, Hanaoka H, Ishikawa K, Onishi S, Yokote K Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on

metformin or pioglitazone alone (SUCCESS1): A multicenter, randomized, open-label, clinical trial *Diabetes*. 2013; 62: A306 -

379. Yokoh H, Kobayashi K, Sato Y, Takemoto M, Uchida D, Kanatsuka A, Kuribayashi N, Terano T, Hashimoto N, Sakurai K, Hanaoka H, Ishikawa K, Onishi S, Yokote K Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin or pioglitazone alone (Study for an Ultimate Combination Therapy to Control Diabetes with Sitagliptin-1): A multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial *J Diabetes Invest*. 2015; 6: 182 - 191
380. Yokoyama H, Hirao K, Yamaguchi K, Oishi M, Lee G, Yagi N, Takamura H, Kashiwagi A Liraglutide Versus Sitagliptin in a 24-week, Multicenter, Open-label, Randomized, Parallel-group Study in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients Responding Inadequately to a Sulfonylurea and/or One or Two Other Oral Antidiabetic Drugs (JDDM 33) *Jpn Clin Med*. 2014; 5: 33 - 41
381. Zambrowicz B, Ding Z, Ogbaa I, Frazier K, Banks P, Turnage A, Freiman J, Smith M, Ruff D, Sands A, Powell D Effects of LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, plus sitagliptin on postprandial active GLP-1 and glycemic control in type 2 diabetes *Diabetes Technol Ther*. 2015; 17: S126
382. Zambrowicz B, Ogbaa I, Powell D, Banks P, Turnage A, Frazier K, Boehm KA, Freiman J, Lapuerta P, Sands A LX4211, a dual inhibitor of SGLT2 and SGLT1 enhances the effects of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) *Diabetes*. 2012; 61: A248 - A249
383. Zang L, Liu Y, Geng J, Luo Y, Bian F, Lv X, Yang J, Liu J, Peng Y, Li Y, Sun Y, Bosch-Traberg H, Mu Y Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin, both in combination with metformin, in Chinese patients with type 2 diabetes: a 26-week, open-label, randomized, active comparator clinical trial *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(8): 803 - 811
384. Zechmann S Type 2 diabetes: Long-term cardiovascular safety of sitagliptin has been proven *Praxis*. 2015; 104(23): 1287 - 1288
385. Zhao RB, Wu T, Jones KL, Horowitz M, Rayner C Effects of a D-xylose preload, with or without sitagliptin, on gastric emptying and postprandial glycaemia in patients with type 2 diabetes *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27: 148 - 149

#### **WILD+1OAD vs 2OAD, WILD+1OAD vs PL+1OAD**

1. Ahren B, Foley JE, Dejager S, Akacha M, Shao Q, Heimann G, Dworak M, Schweizer A Higher Risk of Hypoglycemia with Glimepiride Versus Vildagliptin in Patients with Type 2 Diabetes is not Driven by High Doses of Glimepiride: Divergent Patient Susceptibilities? *Diabetes Ther*. 2014; 5(2): 459 - 469
2. Ahren B, Foley JE, Ferrannini E, Matthews DR, Zinman B, Dejager S, Fonseca VA Changes in prandial glucagon levels after a 2-year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy *Diabetes Care*. 2010; 33(4): 730 - 732
3. Ahren B, Mathieu C, Bader G, Schweizer A, Foley JE Efficacy of vildagliptin versus sulfonylureas as add-on therapy to metformin: Comparison of results from randomised controlled and observational studies *Diabetologia*. 2014; 57(7): 1304 - 1307
4. Ahren B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A Improved meal-related  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year *Diabetes Care*. 2005; 28(8): 1936 - 1940
5. Ahren B, Pacini G, Tura A, Foley JE, Schweizer A Improved meal-related insulin processing contributes to the enhancement of  $\beta$ -cell function by the DPP-4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes *Horm Metab Res*. 2007; 39(11): 826 - 829
6. Ahren B, Foley JE, Dejager S, Akacha M, Shao Q, Heimann G, Dworak M, Schweizer A Higher Risk of Hypoglycemia with Glimepiride Versus Vildagliptin in Patients with Type 2 Diabetes is not Driven by High Doses of Glimepiride: Divergent Patient Susceptibilities? *Diabetes Ther*. 2014; 5: 459 - 469
7. Azuma K, Rádiková Z, Mancino J, Toledo FGS, Thomas E, Kangani C, Dalla Man C, Cobelli C, Holst JJ, Deacon CF, He Y, Ligueros-Saylan M, Serra D, Foley JE, Kelley DE Measurements of islet function and glucose metabolism with the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(2): 459 - 464
8. Bader G, Ferrannini E, Bo A, Fonseca V, Zinman B, Matthews D Achieving the composite end point of HbA1c <7%, no hypos, and no weight gain: Comparison between vildagliptin and glimepiride after 2 years of treatment *Diabetologia*. 2011; 54: S339 - S340
9. Balas B, Baig MR, Watson C, Dunning BE, Ligueros SM, Wang Y, He YL, Darland C, Holst JJ, Deacon CF, Cusi K, Mari A, Foley JE, DeFronzo RA The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production

- and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007; 92: 1249 - 1255
10. Banerji MA, Purkayastha D, Francis BH Safety and tolerability of vildagliptin vs. thiazolidinedione as add-on to metformin in type 2 diabetic patients with and without mild renal impairment: a retrospective analysis of the GALIANT study *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 90(2): 182 - 190
  11. Baranov O, Deacon CF, Holst JJ, Buss U, Nauck MA Feed-back suppression of meal-induced GLP-1 secretion: A randomised, prospective comparison of the DPP-4 inhibitors sitagliptin and vildagliptin *Diabetologia*. 2014; 57(1): S378 -
  12. Berndt ZC, Michelson G, Dworak M, Mitry M, Loffler A, Pfutzner A, Forst T Vildagliptin in addition to metformin improves retinal blood flow and erythrocyte deformability in patients with type 2 diabetes mellitus - results from an exploratory study *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12
  13. Berndt ZC, Michelson G, Klamp I, Mitry M, Pfutzner A, Forst T Vildagliptin in addition to metformin improves retinal arteriolar wall to lumen ratio and erythrocyte flexibility in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes*. 2013; 62: A156 - A157
  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 *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2013; 22(2): 116 - 120
  15. Blonde L, Dagogo JS, Banerji MA, Pratley RE, Marcellari A, Braceras R, Purkayastha D, Baron M Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial--a primary care, type 2 diabetes study *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11: 978 - 986
  16. Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11(5): 506 - 515
  17. Bunck MC, Poelma M, Goede DL, Golen LW, Genugten RE, Eekhoff EM, Schweizer A, Heine RJ, Foley JE, Nijpels G, Diamant M Beta-cell function and glycemic control following one-year vildagliptin treatment, and after 12-week washout, in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. 2010
  18. Charbonnel B Role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the therapeutic strategy for type 2 diabetes *Med Mal Metab*. 2008; 2(SUPPL. 1): S53 - S56
  19. Chen X, Wang J, Huang X, Tan Y, Deng S, Fu Y Effects of vildagliptin vs. saxagliptin on daily acute glucose fluctuation in chinese type 2 diabetics inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea *Diabetes*. 2015; 64: A318
  20. Chen Z, Liu J, Hang X Effect of vildagliptin and metformin combination therapy on liver fat content in type 2 diabetes mellitus *Diabetes*. 2015; 64: A508
  21. Cosenso-Martin LN, Giollo-J+ñior LT, Martineli DD, Cesarino CB, Nakazone MA, Cipullo JP, Vilela-Martin JF Twelve-week randomized study to compare the effect of vildagliptin vs. glibenclamide both added-on to metformin on endothelium function in patients with type 2 diabetes and hypertension *Diabetol Metab Syndr*. 2015; 7(1)
  22. D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, Pigeon RL, Martin JM, Tharp WG, Saylan ML, He Y, Dunning BE, Foley JE, Pratley RE Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(1): 81 - 88
  23. David Strain W, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Pald+inius P Individualised Treatment targets for Elderly patients using Vildagliptin Add-on or Lone therapy (INTERVAL) study *Diabetologia*. 2013; 56: S354 - S355
  24. Del Prato S, Foley J, Kothny W, Kozlowski P, Pald+inius P, Stumvoll M, Matthews DR Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of type 2 diabetes mellitus (verify) *J Diabetes*. 2013; 5: 150
  25. Del Prato S, Foley JE, Kothny W, Kozlovski P, Stumvoll M, Pald+inius PM, Matthews DR Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy-the VERIFY trial: A randomized double-blind trial *Diabet Med*. 2014; 31(10): 1178 - 1184
  26. Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, Fogari E, D'Angelo A, Maffioli P Comparison of vildagliptin and glimepiride: effects on glycaemic control, fat tolerance and inflammatory markers in people with type 2 diabetes *Diabet Med*. 2014; 31(12): 1515 - 1523

27. Derosa G, Franzetti I, Querci F, D'Angelo A, Maffioli P Effect of Acarbose on Glycemic Variability in Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Stable Background Therapy: A Placebo-Controlled Trial *Pharmacotherapy*. 2015; 35(11): 983 - 990
28. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, Mereu R, Ragonesi PD, Querci F, Franzetti IG, Gadaleta G, Ciccarelli L, Piccinni MN, D'Angelo A, Salvadeo SA Effects of one year treatment of vildagliptin added to pioglitazone or glimepiride in poorly controlled type 2 diabetic patients *Horm Metab Res*. 2010; 42(9): 663 - 669
29. Duvnjak L, Blaslov K Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve arterial stiffness, blood pressure, lipid profile and inflammation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetol Metab Syndr*. 2016; 8(1)
30. Ferrannini E, Bader G, Ahren B, Fonseca V, Zinman B, Matthews D Achieving the composite end point of HbA1c <7%, no hypos, and no weight gain: Comparison between vildagliptin and glimepiride after 2 years of treatment *Diabetes*. 2011; 60: A279
31. Filozof C, Schwartz S, Foley JE Effect of vildagliptin as add-on therapy to a low-dose metformin *World J Diabetes*. 2010; 1(1): 19 - 26
32. Fofonka A, Ribeiro JP, Casali KR, Schaan BD Effects of vildagliptin compared with glibenclamide on glucose variability after a submaximal exercise test in patients with type 2 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial, DIABEX VILDA *Trials*. 2014; 15: 424
33. Fogari R, Cicero A, Ragonesi P, Salvadeo S, Ferrari I, Querci F, Franzetti I, Gadaleta G, Ciccarelli L, Piccinni M, D'Angelo A, Derosa G Metabolic and insulin resistance-related indices during pioglitazone and vildagliptin association versus glimepiride and vildagliptin association in type 2 diabetic patients *Diabetologia*. 2009; 52(S1): S314
34. Forst T, Dworak M, Berndt ZC, Löffler A, Klamp I, Mitry M, Pfützner A Effect of vildagliptin compared to glimepiride on postprandial proinsulin processing in the  $\beta$  cell of patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15: 576 - 579
35. Forst T, Dworak M, Berndt ZC, Löffler A, Klamp I, Mitry M, Pfützner A Effect of vildagliptin on postprandial proinsulin processing in the beta-cell of patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes*. 2013; 62: A568
36. Forst T, Koch C, Dworak M Vildagliptin versus insulin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with sulfonylurea: results from a randomized, 24 week study *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(6): 1079 - 1084
37. Franc S, Daoudi A, Xhaard I, De Moura C, Randazzo C, Charpentier G Type 2 diabetes patients on metformin and well-controlled basal: Can supplementary vildagliptin control residual prandial hyperglycaemia? VIBE study results *Diabetologia*. 2015; 58(1): S388
38. Franc S, Daoudi A, Xhaard I, Peschard C, Charpentier G Type-2 diabetes patients on metformin and well-controlled basal insulin with persistent uncontrolled HbA1c: Can supplementary vildagliptin control residual prandial hyperglycaemia? Preliminary vibe study results *Diabetes Technol Ther*. 2015; 17: A47 - A48
39. Franc S, Daoudi A, Xhaard I, Randazzo C, Penfornis A, Charpentier G What will be the benefit of adding vildagliptin to metformin and well-titrated basal insulin in a population of patients with type 2 diabetes and an HbA1c still above 7%? Preliminary vibe study results *Diabetes*. 2015; 64: A637
40. Fujimaki K, Hirose T, Someya Y, Yoshihara T, Fujitani Y, Watada H Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to nateglinide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetologia*. 2012; 55: S357
41. Fujimoto K, Hamamoto Y, Honjo S, Yamaguchi E, Shibayama Y, Tokumoto S, Koshiyama H Adding the combination drug of mitiglinide and voglibose to vildagliptin results in less glucose excursions than adding glimepiride in patients with type 2 diabetes *Diabetes*. 2014; 63: A284
42. G+Åke R, D+-tting ED Efficacy of vildagliptin and sitagliptin in reducing fasting plasma glucose in type 2 diabetes mellitus: Results from a randomised controlled trial *Diabetologia*. 2014; 57(1): S365
43. G+Åke R, Eschenbach P, D+-tting ED Efficacy of vildagliptin and sitagliptin in lowering fasting plasma glucose: Results of a randomized controlled trial *Diabetes Metab*. 2015; 41(3): 244 - 247
44. Galera I, Rosado J, Aleman J, Martinez-Asensio J, Castejon M Elderly patients non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), grade of control and therapeutics modifications *Eur Geriatr Med*. 2012; 3: S33 - S34
45. Galstyan KO, Nedosugova LV, Petunina NA, Trakhtenberg JA, Vostokova NV, Karavaeva OV, Chasovskaya TE Comparison of the novel Russian DPP-4 inhibitor gosogliptin with vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Mellitus*. 2016; 19(1): 89 - 96



46. Garber AJ, Sharma MD Update: Vildagliptin for the treatment of Type 2 diabetes Expert Opin Invest Drugs. 2008; 17(1): 105 - 113
47. Garcia RM, Hueb W, Uchida AH, Rezende PC, Lima EG, Garzillo CL, Segre CA, Favarato D, Ramires JA, Filho RK Role of hypoglycemic agents on ischemic preconditioning in diabetic patients with stable multivessel coronary artery disease Circulation. 2012; 126(21)
48. Gegeshidze N, Tchaava K, Tabukashvili R, Kapetivadze V, Maglapheridze Z, Lazashvili T Combined fixed-dose GalvusTκ (vildagliptin) and metformin treatment in type 2 diabetes Diabetes Technol Ther. 2016; 18: A125 - A126
49. Goke R, Dutting ED Efficacy of vildagliptin and sitagliptin in reducing fasting plasma glucose in type 2 diabetes mellitus: Results from a randomised controlled trial Diabetologia. 2014; 57: S365
50. Goke R, Eschenbach P, Dutting ED Efficacy of vildagliptin and sitagliptin in lowering fasting plasma glucose: Results of a randomized controlled trial Diabetes & metabolism. 2015; 41: 244 - 247
51. Goodman M, Thurston H, Penman J Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy Horm Metab Res. 2009; 41(5): 368 - 373
52. Guerci B, Monnier L, Serusclat P, Petit C, Valensi P, Huet D, Raccach D, Colette C, Qu+ę+ę S, Dejager S Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Results from the randomized Optima study Diabetes Metab. 2012; 38(4): 359 - 366
53. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J, Kopecky C, Kovarik JJ, Doller D, Pacini G, Saemann MD Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial Am J Transplant. 2014; 14(1): 115 - 123
54. He YL, Foteinos G, Neelakantham S, Mattapalli D, Kulmatycki K, Forst T, Taylor A Differential effects of vildagliptin and glimepiride on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes mellitus assessed using continuous glucose monitoring Diabetes Obes Metab. 2013; 15(12): 1111 - 1119
55. He YL, Foteinos G, Neelakantham S, Mattapalli D, Kulmatycki K, Forst T, Taylor A Differential effects of vildagliptin and glimepiride on the glucose fluctuation in patients with type 2 diabetes mellitus assessed with continuous glucose monitoring Diabetologia. 2012; 55: S348
56. He YL, Horowitz A, Watson CE, Foley JE, Sallas W, Ligueros SM Vildagliptin does not affect C-peptide clearance in patients with type 2 diabetes J Clin Pharmacol. 2007; 47: 127 - 131
57. He YL, Ligueros-Saylan M, Sunkara G, Sabo R, Zhao C, Yibin W, Campestrini J, Pommier F, Dole K, Marion A, Dole WP, Howard D Vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, has no pharmacokinetic interactions with the antihypertensive agents amlodipine, valsartan, and ramipril in healthy subjects J Clin Pharmacol. 2008; 48(1): 85 - 95
58. He YL, Sabo R, Picard F, Wang Y, Herron J, Ligueros SM, Dole WP Study of the pharmacokinetic interaction of vildagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes Curr Med Res Opin. 2009; 25: 1265 - 1272
59. He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF, Holst JJ, Schwartz S, Nielsen JC, Ligueros SM Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus Clin Pharmacokinet. 2007; 46: 577 - 588
60. He YL, Valencia J, Zhang Y, Schwartz SL, Ligueros SM, Foley J, Dole WP Hormonal and metabolic effects of morning or evening dosing of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes Br J Clin Pharmacol. 2010; 70: 34 - 42
61. Hirose T, Suzuki M, Tsumiyama I Efficacy and Safety of Vildagliptin as an Add-on to Insulin with or without Metformin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 12-week, Double-Blind, Randomized Study Diabetes Ther. 2015; 6(4): 559 - 571
62. Hissa MRN, Cavalcante LLA, Guimar+úes SB, Hissa MN A 16-week study to compare the effect of vildagliptin versus gliclazide on postprandial lipoprotein concentrations and oxidative stress in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy Diabetol Metab Syndr. 2015; 7(1)
63. Hong AR, Lee J, Ku EJ, Hwangbo Y, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Jang HC, Lim S Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulfonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulfonylurea (VISUAL study): A randomized trial Diabetes Res Clin Pract. 2015; 109(1): 141 - 148
64. Hong AR, Lee J, Ku EJ, Hwangbo Y, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Jang HC, Lim S Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulfonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulfonylurea Diabetes Res Clin Pract. 2014; 106: S141



65. Jeon HJ, Oh TK Comparison of vildagliptin-metformin and glimepiride-metformin treatments in type 2 diabetic patients *Diabetes Metab J.* 2011; 35(5): 529 - 535
66. Ji L, Pan C, Lu J, Zhu D, Peng Y, Wang B, Cai Q Addition of vildagliptin vs. Uptitration of metformin in chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on low-dose metformin *Diabetes.* 2015; 64: A660
67. Ji LN, Pan CY, Lu JM, Li H, Li Q, Li QF, Peng YD, Tian HM, Yao C, Zhao ZG, Zhang RY, Wang XL, Wang L Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin up-titration in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: study design and rationale of the vision study *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12: 118 -
68. Katzeff HL, Tatosian DA, Guo Y, Schaeffer AK, Gaibu N, Popa S, Langdon RB, Kauh E Comparison of trough dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin *Diabetologia.* 2013; 56: S53
69. Kikuchi M, Haneda M, Koya D, Tobe K, Onishi Y, Couturier A, Mimori N, Inaba Y, Goodman M Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with Type 2 diabetes mellitus *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 89(3): 216 - 223
70. Kim JH, Kim SS, Baek HS, Lee IK, Chung DJ, Sohn HS, Bae HY, Kim MK, Park JH, Choi YS, Kim YI, Hahm JR, Lee CW, Jo SR, Park MK, Lee KJ, Kim IJ Comparison of vildagliptin and pioglitazone in korean patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin *Diabetes Metab J.* 2016; 40(3): 230 - 239
71. Kothny W, Lukashevich V, Foley JE, Rendell MS, Schweizer A Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial *Diabetologia.* 2015; 58(9): 2020 - 2026
72. Kothny W, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(11): 1032 - 1039
73. Kothny W, Wang M, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate or severe renal insufficiency *Diabetes.* 2012; 61: A253
74. Kozlovski P, Foley J, Shao Q, Lukashevich V, Kothny W Improved glycaemic control without increased hypoglycaemia incidence and weight gain with insulin-vildagliptin combination therapy in Asian patients with type 2 diabetes *Diabetologia.* 2012; 55: S355
75. Kozlovski P, Foley J, Shao Q, Lukashevich V, Kothny W Vildagliptin-insulin combination improves glyceic control in Asians with type 2 diabetes *World J Diabetes.* 2013; 4(4): 151 - 156
76. Krum H, Lukashevich V, Bolli GB, Kozlovski P, Kothny W, Ponikowski P No significant difference in risk of heart failure hospitalization with vildagliptin in diabetic patients with systolic chronic heart failure: VIVID study *Diabetes.* 2014; 63: A265
77. L+-demann J, D+-tting ED, Dworak M Patient preference and tolerability of a DPP-4 inhibitor versus a GLP-1 analog in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: a 24-week, randomized, multicenter, crossover study *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015; 6(4): 141 - 148
78. Li CJ, Liu XJ, Bai L, Yu Q, Zhang QM, Yu P, Yu DM Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents *Diabetol Metab Syndr.* 2014; 6: 69
79. Li CJ, Yu Q, Yu P, Zhang QM, Ding M, Liu XJ, Yu DM Efficacy and safety comparison of add-on therapy with liraglutide, saxagliptin and vildagliptin, all in combination with current conventional oral hypoglycemic agents therapy in poorly controlled Chinese type 2 diabetes *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014; 122(8): 469 - 476
80. Ludemann J, Dutting ED, Dworak M Patient preference and tolerability of a DPP-4 inhibitor versus a GLP-1 analog in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: a 24-week, randomized, multicenter, crossover study *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015; 6(4): 141 - 148
81. Lukashevich V, Del PS, 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 *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(5): 403 - 409
82. Lukashevich V, Kozlovski P, Foley J, Kothny W Vildagliptin combined with insulin reduces HBA1C without increasing risk of hypoglycemia and weight gain in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes.* 2012; 61: A254
83. Lukashevich V, Prato S, 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 *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 403 - 409

84. Lukashevich V, Wang M, Del Prato S, Araga M, Kothny W Vildagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on dual metformin plus sulfonylurea therapy *Diabetologia*. 2012; 55: S353 -
85. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, Thelwall PE, Al MA, Schweizer A, Foley JE, Taylor R Effect of vildagliptin on hepatic steatosis *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015; 100: 1578 - 1585
86. Maffioli P, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, Fogari E, D'Angelo A, Derosa G Comparison of vildagliptin and glimepiride: Effects on glycemic control, fat tolerance, and inflammatory markers in people with type 2 diabetes *Diabetes*. 2014; 63: A277
87. Man CD, Bock G, Giesler PD, Serra DB, Saylan ML, Foley JE, Camilleri M, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA, Vella A Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition by Vildagliptin and the effect on insulin secretion and action in response to meal ingestion in type 2 Diabetes *Diabetes Care*. 2009; 32(1): 14 - 18
88. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations *J Diabetes Complications*. 2010; 24(2): 79 - 83
89. Matsumoto Z Glucose lowering effect of vildagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, in elderly type 2 diabetes *Ther Res*. 2012; 33(1): 79 - 85
90. Monnier L, Colette C, Comenducci A, Vallée D, Dejager S Add-on therapies to metformin in type 2 diabetes: What modulates the respective decrements in postprandial and basal glucose? *Diabetes Technol Ther*. 2012; 14(10): 943 - 950
91. Monnier L, Dejager S, Serusclat P, Petit C, Valensi P, Huet D, Raccah D, Colette C, Quéré S, Guerci B Vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Are they equivalent? Results of the OPTIMA study *Med Mal Metab*. 2014; 8(4): 415 - 422
92. Morita T, Morisawa C, Oshitani N, Abe Y, Akiyama Y, Yazawa M, Kushiya A, Kawazu S, Matsuda M Features in subjects with increased fasting glucagon concentration after administration of a DPP-4 inhibitor *Diabetes*. 2013; 62: A281
93. Murakami I Effects of bidirectional switching in sitagliptin, vildagliptin and alogliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus *Ther Res*. 2014; 35(3): 305 - 311
94. Odawara M, Hamada I, Suzuki M Efficacy and Safety of Vildagliptin as Add-on to Metformin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *Diabetes Ther*. 2014; 5(1): 169 - 181
95. Odawara M, Yoshiki M, Sano M, Hamada I, Lukashevich V, Kothny W Efficacy and safety of a single-pill combination of vildagliptin and metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Diabetes Ther*. 2015; 6(1): 17 - 27
96. Pan C, Xing X, Han P, Zheng S, Ma J, Liu J, Lv X, Lu J, Bader G Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(8): 737 - 744
97. Poppel PC, Gresnigt MS, Smits P, Netea MG, Tack CJ The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin does not affect ex vivo cytokine response and lymphocyte function in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103: 395 - 401
98. Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes *Diabetes Care*. 2011; 34: 2072 - 2077
99. Prato S, Foley JE, Kothny W, Kozlovski P, Stumvoll M, Paldanius PM, Matthews DR Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy-the VERIFY trial: a randomized double-blind trial *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2014; 31: 1178 - 1184
100. Retnakaran R Does addition of vildagliptin to metformin monotherapy improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3(8): 572 - 573
101. Ristic S, Bates PC Vildagliptin: a novel DPP-4 inhibitor with pancreatic islet enhancement activity for treatment of patients with type 2 diabetes *Drugs Today (Barc)*. 2006; 42(8): 519 - 531
102. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition *Diabetes Care*. 2012; 35(10): 2076 - 2082
103. Saito M, Baba M, Akiyama Y, Abe T, Yasuda S, Hattori Y, Eto M, Takigami S Vildagliptin reduces postprandial levels of triglyceride and remnant cholesterol, and blood pressures in type 2 diabetic patients *Jpn Pharmacol Ther*. 2011; 39(9): 805 - 811

104. Sakamoto M, Nishimura R, Irako T, Tsujino D, Ando K, Utsunomiya K Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM): Crossover pilot study (J-VICTORIA study) *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11
105. Sandner F Treatment of type 2 diabetes: Vildagliptin also satisfies complex requirements *Perfusion.* 2013; 26(5): 163 - 164
106. Sandner F Vildagliptin: Strong efficacy in early combination with metformin *Perfusion.* 2009; 22(4): 149
107. Satoh H, Tsukagoshi C, Ogata E, Watanabe T Teneligliptin improves not only glycemic control but also lipid and uric acids metabolism *Diabetes.* 2014; 63: A286
108. Scheen AJ, Paquot N [Vildagliptin (Galvus) and fixed combination vildagliptine-metformin (Eucreas) in the treatment of type 2 diabetes] *Rev Med Liege.* 2009; 64(3): 161 - 167
109. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2007; 24: 955 - 961
110. Serra D, He YL, Bullock J, Riviere GJ, Balez S, Schwartz S, Wang Y, Ligueros SM, Jarugula V, Dole WP Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between the dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin, glyburide and pioglitazone in patients with Type 2 diabetes *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008; 46: 349 - 364
111. Shestakova MV, Suhareva OI, Chernova TO, Shmushkovich IA, Aleksandrov AA, Il'in AV, Dedov II [A combination of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and metformin in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: effective control of glycemia, weight, and quantitative body composition] *Ter Arkh.* 2013; 85(8): 49 - 55
112. Sheu WHH, Prato SD, Foley J, Kothny W, Kozlovski P, Paldanius P, Stumvoll M, Matthews DR Vildagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of type 2 diabetes mellitus (VERIFY) *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23: 254 - 255
113. Shmushkovich I, Sukhareva O, Chernova T, Ilin A, Shestakova M, Aleksandrov A, Dedov I Intensification of antihyperglycaemic treatment with DPP-4 inhibitor: Influence on body composition and adipokine level *Diabetologia.* 2013; 56: S469 - S470
114. Signorovitch JE, Wu EQ, Swallow E, Kantor E, Fan L, Gruenberger JB Comparative efficacy of vildagliptin and sitagliptin in japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A matching-adjusted indirect comparison of randomized trials *Clin Drug Invest.* 2011; 31(9): 665 - 674
115. Singh DP, Singh S, Singh SS, Srivastava AK, Sinha K Continuous glucose monitoring (CGM) profiles with vildagliptin vs. Sitagliptin in addition to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes.* 2015; 64: A238
116. Soda S, Suzuki T, Matsubayashi Y Alogliptin can be the first treatment choice in patients with untreated severe type 2 diabetes mellitus who require inpatient treatment *Diabetes.* 2013; 62: A673 - A674
117. Sorokina YA, Lovtsova LV, Bogdarina AV, Yashanova MI, Stcherbatyuk TG Synergism in combined use of oral antihyperglycemic drugs *Sovrem Tehnol Med.* 2014; 6(3): 85 - 89
118. Sponder M, Dangl D, Sabri A, Kosi L, Kautzky-Willer A, Kampf S, Hammer A, Litschauer B, Fritzer-Szekeres M, Strametz-Juranek J Influence of gliptins on endostatin and intima media thickness in 35 NIDDM patients *Wien Med Wochenschr.* 2012; 162(5-6): 126 - 127
119. Strazik A, Steposz A, Basiak M, Drozd M, Okopieñ B Multifactorial effects of vildagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus *Pharmacol Rep.* 2014; 67(1): 24 - 31
120. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldanius PM 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 *Lancet.* 2013; 382(9890): 409 - 416
121. Strozik A, Steposz A, Basiak M, Drozd M, Okopien B Multifactorial effects of vildagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus *Pharmacol Rep.* 2014; 67: 24 - 31
122. Su Y, Li LF, Li QZ, Zhao ZG A randomized controlled clinical trials for the treatment of type 2 diabetes by vildagliptin and alpha-glucosidase inhibitor *Chin J New Drugs.* 2014; 23(22): 2655 - 2658
123. Su Y, Su YL, Lv LF, Wang LM, Li QZ, Zhao ZG A randomized controlled clinical trial of vildagliptin plus metformin combination therapy in patients with type II diabetes mellitus *Exp Ther Med.* 2014; 7(4): 799 - 803
124. Su Y, Su YL, Lv LF, Wang LM, Li QZ, Zhao ZG Randomized controlled clinical trial of a combination therapy of vildagliptin plus an alpha-glucosidase inhibitor for patients with type II diabetes mellitus *Exp Ther Med.* 2014; 7(6): 1752 - 1756

125. Suzuki M, Hamada I, Odawara M Vildagliptin as add-on therapy to other oral antidiabetics in Japanese patients with type 2 diabetes *Diabetologia*. 2012; 55: S354
126. Tang YZ, Wang G, Jiang ZH, Yan TT, Chen YJ, Yang M, Meng LL, Zhu YJ, Li CG, Li Z, Yu P, Ni CL Efficacy and safety of vildagliptin, sitagliptin, and linagliptin as add-on therapy in Chinese patients with T2DM inadequately controlled with dual combination of insulin and traditional oral hypoglycemic agent *Diabetol Metab Syndr*. 2015; 7: 91
127. Tani S, Takahashi A, Nagao K, Hirayama A Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin on plasminogen activator inhibitor-1 in patients with diabetes mellitus *Am J Cardiol*. 2015; 115(4): 454 - 460
128. Tatosian D, Guo Y, Schaeffer AK, Gaibu N, Popa S, Langdon RB, Kauh E Comparison of trough dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013; 2: 28
129. 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 *Diabetes Ther*. 2013; 4(2): 431 - 442
130. Trakhtenberg J, Vostokova N, Karavaeva O, Kreminskaya V, Ametov A Efficacy and safety of gosogliptin as monotherapy and in combination with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes*. 2015; 64: A329 - A330
131. van Poppel PC, Gresnigt MS, Smits P, Netea MG, Tack CJ The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin does not affect ex vivo cytokine response and lymphocyte function in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103(3): 395 - 401
132. van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes *Diabetes Care*. 2011; 34(9): 2072 - 2077
133. Van Poppel PCM, Gresnigt MS, Smits P, Netea MG, Tack CJ The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin does not affect ex vivo cytokine response nor T-lymphocyte function in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetologia*. 2011; 54: S335
134. Van Poppel PCM, Netea MG, Smits P, Tack CJ Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes *Diabetes Care*. 2011; 34(9): 2072 - 2077
135. Vardarli I, Nauck MA, KÃthe LD, Deacon CF, Holst JJ, Schweizer A, Foley JE Inhibition of DPP-4 with vildagliptin improved insulin secretion in response to oral as well as "isoglycemic" intravenous glucose without numerically changing the incretin effect in patients with type 2 diabetes *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(4): 945 - 954
136. Vella A, Bock G, Giesler PD, Burton DB, Serra DB, Saylan ML, Deacon CF, Foley JE, Rizza RA, Camilleri M The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastric volume, satiation and enteroendocrine secretion in type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled crossover study *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69(5): 737 - 744
137. Vella A, Bock G, Giesler PD, Burton DB, Serra DB, Saylan ML, Dunning BE, Foley JE, Rizza RA, Camilleri M Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastrointestinal function, meal appearance, and glucose metabolism in type 2 diabetes *Diabetes*. 2007; 56(5): 1475 - 1480
138. Vilar L, Gusmão A, Albuquerque JL, Pontes L, Montenegro L, Pontes S, Ibiapina GR, Cunha RA, Alves GDS, Canadas V, Ferreira VMSG, Nogueira LHC, de Lima JG Effectiveness of adding vildagliptin to the treatment of diabetic patients nonresponsive to the combination of metformin and a sulphonylurea *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011; 55(4): 260 - 265
139. Vildagliptin and vildagliptin/metformin: new drug. Same limited efficacy as sitagliptin in type 2 diabetes *Prescrire Int*. 2008; 17(97): 188
140. Wu T, Little TJ, Bound MJ, Borg M, Zhang X, Deacon CF, Horowitz M, Jones KL, Rayner CK A protein preload enhances the glucose-lowering efficacy of vildagliptin in type 2 diabetes *Diabetes Care*. 2016; 39(4): 511 - 517
141. Xiaoyan C, Jing W, Xiaochun H, Yuyu T, Shunyou D, Yingyu F Effects of vildagliptin versus saxagliptin on daily acute glucose fluctuations in Chinese patients with T2DM inadequately controlled with a combination of metformin and sulphonylurea *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(6): 1131 - 1136
142. Yang W, Xing X, Lv X, Li Y, Ma J, Yuan G, Sun F, Wang W, Woloschak M, Lukashovich V, Kozlovski P, Kothny W Vildagliptin added to sulphonylurea improves glycemic control without hypoglycemia and weight gain in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus *J Diabetes*. 2015; 7(2): 174 - 181
143. Yoshiki M, Odawara M, Sano M, Hamada I, Lukashovich V, Kothny W Efficacy and safety of a fixed-dose combination of vildagliptin and metformin (LMF237) in Japanese patients with type 2 diabetes *Diabetologia*. 2014; 57(1): S367



144. Yoshioka K, Isotani H, Ohashi S, Imamura M Efficacy of vildagliptin on glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetic patients with ongoing sulfonylurea based oral glyceimic agent therapy *Diabetes Metab Syndr.* 2013; 7(1): 32 - 34
145. Zografou I, Sampanis C, Doukelis P, Anyfanti P, Nikolaidou B, Doumas M, Douma S Effect of vildagliptin on arterial stiffness in drug na+»ve patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes Technol Ther.* 2015; 17: A139
146. Zografou I, Sampanis C, Gkaliagkousi E, Iliadis F, Papageorgiou A, Doukelis P, Vogiatzis K, Douma S Effect of vildagliptin on hsCRP and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus *Horm.* 2015; 14(1): 118 - 125
147. Zografou I, Sampanis C, Papageorgiou A, Nikolaidou B, Doukelis P, Papadopoulou D, Doumas M, Douma S The combination therapy with metformin and vildagliptin decreases lymphocytes count in patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes.* 2012; 61: A600
148. Zografou I, Sampanis C, Papageorgiou A, Nikolaidou B, Doukelis P, Papadopoulou D, Doumas M, Douma S The effect of vildagliptin on arterial stiffness in drug na+»ve patients with type 2 diabetes mellitus *Diabetes.* 2013; 62: A596



## 11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS) .....	13
Tabela 2. Zmodyfikowane kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego (dla celów przeprowadzenia porównania pośredniego) .....	14
Tabela 3. Tabela zestawienie wyników przeglądów systematycznych ( <i>Esposito 2015, Esposito 2014, Craddy 2014</i> ) .....	23
Tabela 4. Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej .....	27
Tabela 5. Metodologia badań włączonych do analizy pośredniej (ocena heterogeniczności metodologicznej) .....	29
Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego .....	35
Tabela 7. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego .....	42
Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 24-52 tyg. leczenia .....	51
Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 76-104 tyg. leczenia .....	53
Tabela 10. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 24-52 tyg. leczenia .....	55
Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 76-104 tyg. leczenia .....	56
Tabela 12. Ciężkie zdarzenia niepożądane (26-52 tyg.) [ALO+1OAD vs PL+1OAD, ALO+1OAD vs 2OAD, LINA+1OAD vs PL+1OAD, SAKS+1OAD vs PL+1OAD, SAKS+1OAD vs 2OAD, SITA+1OAD vs PL+1OAD, SITA+1OAD vs 2OAD, WILD+1OAD vs NPH+1OAD, WILD+1OAD vs PL+1OAD, WILD+1OAD vs 2OAD] .....	56
Tabela 13. Zdarzenia niepożądane ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony (76-104 tyg. leczenia) [ALO+1OAD vs vs 2OAD, LINA+1OAD vs 2OAD, SAKS+1OAD vs PL+1OAD, SAKS+1OAD vs 2OAD, SITA+1OAD vs PL+1OAD, SITA+1OAD vs 2OAD, WILD+1OAD vs 2OAD] .....	58
Tabela 14. Częstość występowania działań związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Vipidia® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [5] .....	61
Tabela 15. Zestawienie wyników przeglądu systematycznego oceniających bezpieczeństwo ALO w leczeniu cukrzycy typu 2 ( <i>Yang 2016</i> ) .....	67
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa – zdarzenie niepożądane ogółem ( <i>DeFronzo 2012</i> ) .....	68
Tabela 17. Specyficzne zdarzenia niepożądane – występujące z częstotliwością >3% ( <i>De Fronzo 2012</i> ) .....	69
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem ( <i>Del Prato 2014</i> ) .....	69
Tabela 19. Specyficzne zdarzenia niepożądane – występujące z częstotliwością ≥5% ( <i>Del Prato 2014</i> ) .....	70
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem ( <i>Nauck 2009</i> ) .....	70
Tabela 21. Specyficzne zdarzenia niepożądane – występujące z częstotliwością >3% ( <i>Nauck 2009</i> ) .....	71
Tabela 22. Profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem ( <i>Pratley 2009</i> ) .....	72
Tabela 23. Specyficzne zdarzenia niepożądane – występujące z częstotliwością ≥5% ( <i>Pratley 2009</i> ) .....	72
Tabela 24. Kliniczne punkty końcowe badania <i>EXAMINE</i> ( <i>White 2013</i> ) .....	74
Tabela 25. Leczenie stosowane przed wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii (N=33) oraz algorytmy leczenia insuliną ( <i>Piqtiewicz 2016</i> ) .....	75
Tabela 26. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> dla interwencji wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (stan na: 20.07.2016 r.) .....	87
Tabela 27. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie <i>EMBASE</i> dla interwencji wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (stan na: 21.07.2016 r.) .....	89

Tabela 28. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane dla interwencji wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (stan na: 21.07.2016 r.).....	91
Tabela 29. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie CRD dla interwencji wnioskowanej (stan na: 21.07.2016 r.) .....	93
Tabela 30. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>DeFronzo 2012</i> ) .....	106
Tabela 31. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Del Prato 2014</i> ) .....	108
Tabela 32. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Nauck 2009</i> ) .....	110
Tabela 33. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Pratley 2009</i> ) .....	113
Tabela 34. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Gallwitz 2012</i> ) .....	115
Tabela 35. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Haak 2012</i> ).....	117
Tabela 36. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Taskinen 2011</i> ) .....	119
Tabela 37. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Chacra 2009</i> ) .....	122
Tabela 38. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>DeFronzo 2009</i> ) .....	124
Tabela 39. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Jadzinsky 2009</i> ) .....	126
Tabela 40. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>GENERATION [Scherthaner 2015]</i> ) .....	128
Tabela 41. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Göke 2010</i> ) .....	130
Tabela 42. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>PROMPT [Hermans 2012]</i> ) .....	133
Tabela 43. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>AWARD-5 [Nauck 2014]</i> ).....	135
Tabela 44. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Charbonnel 2006</i> ) .....	137
Tabela 45. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Derosa 2012a</i> ) .....	139
Tabela 46. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>DURATION-2 [Bergenstal 2010]</i> ) .....	140
Tabela 47. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>HARMONY-3 [Ahren 2014]</i> ) .....	142
Tabela 48. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Hermansen 2007</i> ) .....	144
Tabela 49. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Lavalle-González 2013</i> ).....	146
Tabela 50. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Nauck 2007</i> ) .....	148
Tabela 51. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Raz 2008</i> ) .....	150
Tabela 52. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>T-EMERGE [Bergenstal 2012]</i> ).....	152

Tabela 53. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Bulli 2009) .....	154
Tabela 54. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Bosi 2007).....	156
Tabela 55. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Derosa 2012b) .....	158
Tabela 56. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Derosa 2014) .....	160
Tabela 57. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Ferrannini 2009) .....	162
Tabela 58. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Filozof 2010).....	164
Tabela 59. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Forst 2015) .....	167
Tabela 60. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Garber 2008) .....	168
Tabela 61. Zestawienie odnośników .....	171
Tabela 62. Skuteczność (zmiennie ciągłe): 24-52 tygodnie .....	171
Tabela 63. Skuteczność (zmiennie dychotomiczne): 24-52 tygodnie .....	173
Tabela 64. Skuteczność (zmiennie ciągłe): 104 tygodnie .....	173
Tabela 65. Skuteczność (zmiennie dychotomiczne): 104 tygodnie .....	174
Tabela 66. Bezpieczeństwo: 24-52 tygodnie .....	174
Tabela 67. Bezpieczeństwo: 104 tygodnie .....	174
Tabela 68. Wyniki analizy skuteczności dla interwencji (zmiennie ciągłe).....	175
Tabela 69. Wyniki analizy skuteczności (zmiennie dychotomiczne) dla interwencji .....	175
Tabela 70. Skuteczność (zmiennie ciągłe): 24-52 tygodnie.....	176
Tabela 71. Skuteczność (zmiennie ciągłe): 104 tygodnie .....	176
Tabela 72. Skuteczność (zmiennie dychotomiczne): 24-52 tygodnie .....	177
Tabela 73. Skuteczność (zmiennie dychotomiczne): 104 tygodnie .....	177
Tabela 74. Bezpieczeństwo: 24-52 tygodnie .....	177
Tabela 75. Bezpieczeństwo: 104 tygodnie .....	177
Tabela 76. Skuteczność (zmiennie ciągłe): 24-52 tygodnie.....	178
Tabela 77. Skuteczność (zmiennie dychotomiczne): 24-52 tygodnie .....	179
Tabela 78. Skuteczność (zmiennie ciągłe): 76-104 tygodnie .....	180
Tabela 79. Skuteczność (zmiennie dychotomiczne): 76-104 tygodnie .....	180
Tabela 80. Bezpieczeństwo: 24-52 tygodnie .....	180
Tabela 81. Bezpieczeństwo: 76-104 tygodnie .....	182
Tabela 82. Skuteczność (zmiennie ciągłe): 24-52 tygodnie.....	182
Tabela 83. Skuteczność (zmiennie ciągłe): 104 tygodnie .....	185
Tabela 84. Skuteczność (zmiennie dychotomiczne): 24-52 tygodnie .....	185
Tabela 85. Skuteczność (zmiennie dychotomiczne): 104 tygodnie .....	186
Tabela 86. Bezpieczeństwo: 24-52 tygodnie .....	186
Tabela 87. Bezpieczeństwo: 104 tygodnie .....	187

Tabela 88. Skuteczność (zmienne ciągłe): 24-52 tygodnie .....	188
Tabela 89. Skuteczność (zmienne dychotomiczne): 24-52 tygodnie .....	190
Tabela 90. Skuteczność (zmienne ciągłe): 104 tygodnie .....	190
Tabela 91. Skuteczność (zmienne dychotomiczne): 104 tygodnie .....	191
Tabela 92. Bezpieczeństwo: 24-52 tygodnie .....	191
Tabela 93. Bezpieczeństwo: 104 tygodnie .....	192
Tabela 94. Wyniki analizy skuteczności (HbA <sub>1c</sub> , HbA <sub>1c</sub> ≤7%, FPG, BMI) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 24-52 tyg. leczenia .....	193
Tabela 95. Wyniki analizy skuteczności (cholesterol całkowity, trójglicerydy, HDL, LDL) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 24-52 tyg. leczenia.....	193
Tabela 96. Wyniki analizy skuteczności (HbA <sub>1c</sub> , HbA <sub>1c</sub> ≤7%, FPG, BMI) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 76-104 tyg. leczenia .....	194
Tabela 97. Wyniki analizy skuteczności (cholesterol całkowity, trójglicerydy, HDL, LDL) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 76-104 tyg. leczenia.....	194
Tabela 98. Wyniki analizy bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 24-52 tyg. leczenia .....	195
Tabela 99. Wyniki analizy bezpieczeństwa (hipoglikemie, ciężkie hipoglikemie, hipoglikemie inne niż ciężkie) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 24-52 tyg. leczenia.....	195
Tabela 100. Wyniki analizy bezpieczeństwa (hipoglikemie, ciężkie hipoglikemie, hipoglikemie inne niż ciężkie) na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MTC dla 76-104 tyg. leczenia.....	196
Tabela 101. Opis skali <i>Jadad</i> .....	197
Tabela 102. Ocena badań zgodnie z kryteriami skali <i>Jadad</i> .....	197

## **12. SPIS WYKRESÓW**

<b>Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) dla alogliptyny (ALO).....</b>	<b>95</b>
<b>Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) dla insuliny NPH (NPH) .....</b>	<b>96</b>
<b>Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) dla linagliptyny (LINA) .....</b>	<b>97</b>
<b>Wykres 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) dla saksagliptyny (SAKS) .....</b>	<b>98</b>
<b>Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) dla sitagliptyny (SITA) .....</b>	<b>99</b>
<b>Wykres 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) dla wildagliptyny (WILD) .....</b>	<b>100</b>