

*Uzupełnienie analizy Instytutu
Arcana do raportu HTA dla produktu
leczniczego Vipidia® w odpowiedzi na
uwagi Prezesa AOTMiT
zawarte w piśmie
OT.4350.14.2017.AKJ.JW.3*

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



Uwagi zawarte w piśmie OT.4350.14.2017.AKJ.JW.3 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

I. Analiza kliniczna

Ad 1.

INAR:

Wyszukiwanie badań do przeglądu systematycznego zostało przeprowadzone w dniu 21.07.2016 r. Ponieważ wniosek złożony został w grudniu 2016 roku, w odpowiedzi na uwagę AOTMiT odnośnie nieaktualnych informacji w analizie klinicznej, przeprowadzono aktualizację wyszukiwania do grudnia 2016 r. tak by spełniony został §2 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją. Aktualna strategia wyszukiwania znajduje się w załączniku 1 do niniejszych uwag.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy głównej. Zatem istotne informacje zawarte w przeglądzie systematycznym w ramach analizy głównej są aktualne.

Dodatkowo odnaleziono jedynie dwie publikacje do badania EXAMINE: *White 2016a* i *White 2016b* oraz przeglądy systematyczne: *Cheng 2016*, *Rehman 2016* i *Wang 2016*, które stanowią uzupełnienie dodatkowej analizy bezpieczeństwa oraz rozdziału 2. „Opublikowane przeglądy systematyczne”, a które celem uzupełnienia przedstawiono w załączniku 4 i 5 do niniejszych uwag.

Ad 2.

INAR:

Informacje dotyczące sposobu i poziomu finansowania technologii opcjonalnych znajdują się w rozdziale 5.1 (str. 32) Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) i są zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ. Komparatory dodatkowe - inhibitory DPP-4 nie są refundowane ze środków publicznych w Polsce.

Ponadto, w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy BIA znajduje się tabela z dokładnymi wartościami poziomów odpłatności poszczególnych produktów leczniczych.

Ad 3.

INAR:

Przy wyborze badań do przeglądu systematycznego kierowano się kryteriami selekcji sformułowanymi w postaci PICOS. Populacja objęta wnioskowaniem jest zawężona względem wskazań rejestracyjnych inhibitorów DPP-4 (dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 po nieskutecznej wcześniejszej monoterapii metforminą lub pochodną sulfonilomocznika wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym), co ograniczyło możliwość odnalezienia badań dla tak sprecyzowanej populacji docelowej. 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.

Celem umożliwienia przeprowadzenia analizy sieciowej do analizy włączono badania, w których populacja mogła być poszerzona względem docelowej, przy czym w dyskusji na str. 84-85 omówiono szczegółowo zgodność populacji z docelową i ewentualne jej rozbieżności. Dodatkowo wszelkie ograniczenia przeglądu systematycznego, uwzględniające rozbieżności pomiędzy populacją w badaniach a populacją docelową zostały również omówione w rozdziale 7. Należy jednak pamiętać, że próba przeprowadzenia analizy pośredniej z wszystkimi wybranymi komparatorami, choć została wykonana w poszerzonej populacji (pacjentów nieleczonych wcześniej, starszych) i w konsekwencji obciążona większą heterogenicznością badań, umożliwiła usytuowanie analizowanej interwencji pod względem efektywności klinicznej względem komparatorów zarówno tych

podstawowych jak i dodatkowych. W przeciwnym razie, przy rygorystycznym podejściu do kryteriów populacji docelowej przeprowadzenie analizy pośredniej metodą MTC byłoby niemożliwe. Zatem niemożliwe byłoby wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków porównawczych z komparatorami. W związku z powyższym należy uznać, że wyniki przedstawione w analizie opracowano na podstawie najlepszych odstępnych dowodów klinicznych.

Ad 4.

INAR:

Stwierdzenie, że przegląd systematyczny nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną nie jest prawdziwe. Analiza kliniczna obejmuje porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi: insuliną NPH w schemacie z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. A zatem wymóg Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań został spełniony. Należy dodać, że zgodnie z danymi zgromadzonymi na potrzeby APD (w tym m.in. wytycznymi PTD) metformina lub pochodne sulfonilomocznika są wybierane w pierwszej kolejności jako OAD, a akarboza jest lekiem bardzo rzadko stosowanym w polskiej praktyce. Ponadto algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 przedstawiony w wytycznych PTD wskazuje na możliwość zastosowania inhibitorów α -glukozydazy (akarboza) dopiero w terapii trójlekowej (etap 2 terapii - opcja 2b). Z wymienionych w opcji 2b terapii obecnie refundowane są wyłącznie metformina, pochodne sulfonilomocznika i akarboza, w związku z czym to jedyny możliwy refundowany schemat trójlekowy. Należy jednak podkreślić, że chorzy we wnioskowanym wskazaniu ze względu na przeciwwskazania do terapii skojarzonej metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika nie mogą podjąć wskazanej powyżej terapii 3-lekowej, w związku z czym akarboza nie może stanowić komparatora w niniejszej analizie.

W AKL przedstawiono dodatkowo porównanie z nier refundowanymi technologiami opcjonalnymi: inhibitorami DPP-4 (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) w schemacie z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Porównanie ALO+OAD vs inne DPP-4+OAD wykraczało poza zakres wymagań Rozporządzenia i miało na celu ocenę efektywności klinicznej interwencji na tle pozostałych leków z tej samej grupy.

Rozważenie dodatkowych nier refundowanych komparatorów (leki z grupy GLP-1 i SGLT-2) nie jest obligatoryjne, zwłaszcza, że są to nier refundowane i niestosowane w praktyce klinicznej opcje.

W związku z powyższym wszystkie uwagi przedstawione pomiędzy punktem 4 a 5 nie są zasadne, ponieważ w analizie przedstawiono porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją.

Ad 5, Ad. 6.

INAR:

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Vipidia zalecana dawka alogliptyny stosowanej u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy to 25 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 do ≤ 50 ml/min) należy podawać połowę zalecanej dawki alogliptyny (12,5 mg raz na dobę). Redukcja dawki we wskazanej populacji konieczna jest w celu utrzymania narażenia ogólnoustrojowego na alogliptynę podobnego do obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (Chpl Vipidia). Na podstawie przedstawionej w analizie opinii eksperta medycznego należy przyjąć, że taka potrzeba wystąpi u nie więcej niż 15% pacjentów.

Wszystkie zidentyfikowane badania, w których poddano analizie skuteczność i bezpieczeństwo leku Vipidia w dwóch dawkach 25 mg i 12,5 mg (*DeFronzo 2012, Del Prato 2014, Nauck 2009, Pratley 2009*) obejmowały pacjentów w populacji ogólnej. W związku z faktem, iż żadne z badań włączonych nie dostarcza informacji

dotyczących stosowania alogliptyny w dawce 12,5 mg w subpopulacji chorych z zaburzeniami czynności nerek (zgodnie ze wskazaniem z ChPL) wszelkie informacje dotyczące tej grupy pacjentów zostały pominięte, gdyż nie stanowiły przedmiotu analizy (dawkowanie 12,5 mg/dobę w populacji ogólnej nie jest zgodne z zalecanym w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym).

W związku z powyższym w AKL przedstawiono wyniki jedynie dla dawki 25 mg, co zgodne jest z kryteriami włączenia dotyczącymi analizowanej interwencji. Analizy AE i BIA oparto na założeniu, że skuteczność leczenia w przypadku przyjmowania dawki dobowej wynoszącej 12,5 mg jest taka sama, jak w terapii dawką dobową wynoszącą 25 mg.

Należy zauważyć, że podobny problem związany z brakiem badań dla mniejszej dawki leku dotyczył produktu Pradaxa (zlecenie nr 226/2014) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Niemniej jednak lek uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji i jest refundowany (oba opakowania) we wnioskowanym wskazaniu.

Uwaga dotycząca weryfikacji porównania MTC

INAR:

W celu umożliwienia weryfikacji porównania MTC dołączono kod przeprowadzonej metaanalizy wraz z danymi wejściowymi umożliwiającymi implementację do programu R (folder pliki dodatkowe → MTC). Dla danego pliku należy zmienić nazwę w komendzie `d<-read.table("nazwa pliku.txt",header=T,dec=",")`.

Analiza heterogeniczności zarówno metodologicznej, jak i klinicznej znajduje się w AKL w podrozdziałach 4.1.1., 4.1.2 i 4.1.3. Zatem podsumowując, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności metodologicznej jak i klinicznej badań podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego metodą analizy sieciowej MTC przez wspólne grupy referencyjne dla dwóch okresów obserwacji: 24-52 tygodnie oraz 76 – 104 tygodnie.

Wyznaczono również ranking ocenianych technologii (SUCRA). Przy obliczaniu rankingu należy podać, czy większa/mniejsza wartość wskazuje na korzyść (należy to też uwzględnić w poniższej komendzie `ranks <- rank.probability(results.fe,preferredDirection=-1)`).

W analizie klinicznej omyłkowo wpisano „przedział ufności”. Dla metody MTC wyniki w raporcie są przedstawione wraz z przedziałami wiarygodności (95%CrI).

W analizie klinicznej metformina (MET) nie jest traktowana równoważnie względem sulfonilomocznika (SU). Analiza obejmuje populację pacjentów, która ma przeciwwskazanie do stosowania terapii skojarzonej MET+SU, ze względu na to, że pacjenci nie mogli stosować MET albo SU, te interwencje nie stanowią więc dla siebie alternatywy. Oznaczono, że OAD obejmowało MET albo SU, co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem, celem umożliwienia wykonania porównania pośredniego z wybranymi komparatorami, ale nie wskazano, że są to terapie równoważne. W konsekwencji takiego podejścia należy mieć na uwadze ewentualną heterogeniczność związaną z różnymi OAD, jednak była to jedyna możliwość przedstawienia efektywności klinicznej alogliptyny na tle komparatorów w przedmiotowym wskazaniu.

II. Analiza ekonomiczna

Ad 1.

INAR:

W analizie ekonomicznej dokładnie opisano wariant podstawowy analizy, którego wyniki przedstawiono w rozdziale 1.7.1.

Uwaga Agencji jest niezasadna.

Z uwagi na złożoność modelu CORE poniżej przedstawiono lokalizacje, w których znajdują się poszczególne warianty analizy (zamieszczono warianty dla jednego porównania, dla pozostałych porównań nazwy plików tworzone analogicznie).

Lokalizacja: Bootstrap Simulations → Simulation folders

| Folder name | Comments | Opis |
|-------------------------|----------|---|
| ALO+OAD vs WILD+OAD | AP | w folderze znajdują się wyniki analizy podstawowej dla porównania ALO+OAD vs WILD+OAD |
| AW: ALO+OAD vs WILD+OAD | AW | w folderze znajdują się wyniki analizy wrażliwości dla porównania ALO+OAD vs WILD+OAD |

Lokalizacja: Bootstrap Simulations → Simulation folders → ALO+OAD vs WILD+OAD

| Simulation name | Comments | Opis |
|--|--|---|
| 11-ALO vs WILD-PL- perspektywa wsp (bez RSS) new | ALO+OAD vs WILD+OAD perspektywa wsp (bez RSS) new | wyniki analizy podstawowej dla porównania ALO+OAD vs WILD+OAD z perspektywy wspólnej bez RSS |
| 12-ALO vs WILD-PL- perspektywa wsp (z RSS) new | ALO+OAD vs WILD+OAD perspektywa wsp (z RSS) new | wyniki analizy podstawowej dla porównania ALO+OAD vs WILD+OAD z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS |

Lokalizacja: Bootstrap Simulations → Simulation folders → AW: ALO+OAD vs WILD+OAD

| Simulation name | Nazwa wariantu analizy wrażliwości dla porównania ALO+OAD vs WILD+OAD |
|---------------------|---|
| [...] efekt_2 | Alternatywny efekt WILD+OAD |
| [...] HBA1C_AW | Wartość początkowa HbA _{1c} |
| [...] min_comp_cost | Alternatywny koszt powikłań (1) |
| [...] max_comp_cost | Alternatywny koszt powikłań (2) |
| [...] dodat | Wariant dodatkowy |
| [...] min_comp_freq | Alternatywna częstość powikłań (1) |
| [...] max_comp_freq | Alternatywna częstość powikłań (2) |
| [...] min_util | Alternatywne wartości użyteczności (1) |
| [...] max_util | Alternatywne wartości użyteczności (2) |
| [...] czas_lecz | Okres leczenia interwencją |
| [...] bez_dysk | Stopy dyskontowe |
| [...] hor2 | Horyzont |

[...] – fragment nazwy pliku określający porównanie, perspektywę i RSS (analogicznie jak dla analizy podstawowej)

Wyjaśnienie nazw wariantów analizy wrażliwości znajduje się w dokumencie w rozdziale 1.7.2.1

Ad 2.

INAR:

Analizę przeprowadzono z użyciem zewnętrznego modelu IMS CORE Diabetes Model. Model CORE jest narzędziem powszechnie wykorzystywanym w analizach ekonomicznych interwencji stosowanych w cukrzycy. Model ten został zastosowany m.in. w polskich analizach dla produktów leczniczych Lantus, Invokana, Levemir, Victoza.

Użytkownik modelu CORE ma dostęp do zakładki danych wejściowych oraz zestawu danych wyjściowych, nie ma natomiast wglądu w strukturę obliczeniową i nie ma możliwości ingerencji w sposób działania modelu. Na portalu QuintilesIMS Core Diabetes Model [www.core-diabetes.com] znajdują się dokładne informacje odnośnie jego walidacji.

W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Lantus (Nr: AOTM-OT-4350-22/2014) analitycy oceniając model wnioskodawcy stwierdzili, że:

„Wykorzystanie modelu zewnętrznego IMS CORE Diabetes Model, uwzględniającego szeroki zakres konsekwencji cukrzycy a jednocześnie wszechstronnie walidowanego wewnątrz jak i zewnątrz niezależnie od wnioskodawcy, zdecydowanie podnosi wiarygodność analizy i praktycznie wyklucza możliwość popełnienia prostych błędów programowania modelu.”

Wszystkie dane uwzględnione w modelu zostały wyczerpująco opisane w analizie, tak aby możliwa była ich weryfikacja. W rozdziale 1.3.3.4 przedstawiono zestawienie kosztów schematów leczenia, które wprowadzono do modelu. Wyniki analizy wrażliwości z alternatywnym kosztem alogliptyny znajdują się w wariantach z nazwą „mniejsze opakowanie” i „większe opakowanie”.

W związku z powyższym uwaga Agencji jest niezasadna.

Ad 3.

INAR:

Wszystkie założenia przyjęte w modelu zostały dokładnie wyjaśnione w analizie (rozdziały 1.2 i 1.3). Pełny opis sposobu działania modelu można odnaleźć w dołączonej do analizy publikacji Palmer 2004.

Średnie ceny za punkt zostały obliczone w oparciu o publiczne dostępne dane – Informator o umowach (strona internetowa NFZ), które zostały również dołączone do niniejszego pisma (folder pliki dodatkowe → wycena świadczeń).

Ad 4.

INAR:

Model CORE nie umożliwia przeprowadzenia oszacowań ceny progowej. W związku z powyższym cena progowa została wyznaczona za pomocą dodatku Solver dla programu Microsoft Office Excel rozwiązując równanie matematyczne opisane poniżej.

Zgodnie z definicją

$$(1) \quad ICUR = \frac{K_C^A - K_C^B}{E^A - E^B}$$

gdzie:

K_C^A oznacza koszt całkowity leczenia z udziałem wnioskowanej interwencji A,

K_C^B to koszt całkowity leczenia z udziałem komparatora B,

E^A efektywność skorygowana o jakość życia (ramię A),

E^B efektywność skorygowana o jakość życia (ramię B).

Ponadto koszt całkowity jest sumą kosztów leku A i kosztów pozostałych:

$$(2) \quad K_C^A = K^A + K_R^A.$$

Niech P oznacza wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, natomiast k koszt jednostkowy leku A. Wówczas na podstawie układu równań (1) i (2) otrzymujemy, że cena progowa to taka, przy której koszt jednostkowy leku A wynosi:

$$k * \frac{P * (E^A - E^B) + K_C^B - K_R^A}{K^A}.$$

Poniżej przedstawiono wartości ICUR oszacowane w modelu CORE.

| Parametr | Perspektywa NFZ | Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent) |
|---|---------------------|-----------------------------------|
| <i>wyniki z uwzględnieniem proponowanego RSS</i> | | |
| ICUR [PLN/QALYG] | ALO+OAD vs NPH+OAD | ■ |
| | ALO+OAD vs WILD+OAD | ■ |
| | ALO+OAD vs LINA+OAD | ■ |
| | ALO+OAD vs SAKS+OAD | ■ |
| <i>wyniki bez uwzględnienia proponowanego RSS</i> | | |
| Inkrementalny współczynnik | ALO+OAD vs NPH+OAD | -58 160 |
| | ALO+OAD vs WILD+OAD | - |
| koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYG] | ALO+OAD vs LINA+OAD | 14 731 |
| | ALO+OAD vs SAKS+OAD | -50 523 |

Ad 5.

INAR:

Uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej zostało przedstawione w rozdziale 1.1.4 analizy.

W aktualnym modelu leczenia chorych z cukrzycą typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu monoterapii OAD (MET lub SU) z przeciwwskazaniami do zastosowania drugiego leku doustnego o odmiennym mechanizmie działania (SU lub MET) rozpoczyna się insulinoterapię. W przypadku uzyskania refundacji, alogliptyna zostanie zastosowana przed insuliną i będzie dodatkową linią leczenia (dodatkowa terapia w ścieżce terapeutycznej). Zastosowanie alogliptyny w leczeniu cukrzycy pozwoli na odsunięcie w czasie konieczności rozpoczęcia insulinoterapii, czego odzwierciedleniem są uzyskane dodatkowe korzyści zdrowotne.

III. Analiza wpływu na budżet

Ad 1.

INAR:

Oszacowanie populacji znajduje się w rozdziale 1.4.1 analizy. Ponadto prognozowaną liczbę pacjentów stosujących alogliptynę w scenariuszu nowym przedstawiono w tabeli 26 (rozdział 1.4.9.2).

Oszacowanie liczebności populacji przyjmującej leki nierefundowane wiązałyby się z przyjęciem pewnych założeń. Z uwagi na brak danych o liczbie pacjentów stosujących te leki we wnioskowanym wskazaniu jakiegokolwiek kalkulacje cechowałyby się dużą niepewnością.

Ad 2.

INAR:

Minimalny i maksymalny wariant analizy został przedstawiony w rozdziale 1.5.3.

W ramach analizy za perspektywę płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń publicznych ze środków publicznych przyjęto perspektywę Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań (§ 6. ust. 1 pkt 7) analiza powinna zawierać minimalny i maksymalny wariant oszacowania wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń publicznych ze środków publicznych. Uwzględnienie leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75. roku życia nie wpłynie na wyniki z tej perspektywy, ponieważ projekt ten finansowany jest z dotacji z budżetu państwa (<http://75plus.mz.gov.pl/>).

Ad 3.

INAR:

Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, co przedstawiono w rozdziale 1.5. Również analiza wrażliwości w analizie wpływu na budżet zawiera wariant minimalny i maksymalny, który przedstawiono w rozdziale 1.5.3, w związku z powyższym uwaga Agencji jest niezasadna.

W wyjaśnieniach do uwagi Agencja zaproponowała 2 dodatkowe warianty analizy wrażliwości, tj. część pacjentów pomimo rozpoczęcia terapii insuliną będzie stosować alogliptynę oraz pacjenci otrzymują igły do penów bezpłatnie

W przypadku objęcia refundacją alogliptyny we wnioskowanym wskazaniu lek ten będzie refundowany tylko i wyłącznie u pacjentów po niepowodzeniu stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych (stosowanych wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym) ze wskazaniem do insulinoterapii, celem jej odsunięcia w czasie. A zatem tylko ci pacjenci, którzy zastosują alogliptynę w skojarzeniu z OAD otrzymają ją refundowaną. Alogliptyna stosowana w skojarzeniu z insuliną będzie pełnopłatna dla pacjenta. W związku z powyższym, biorąc pod uwagę względy finansowe (brak refundacji w warunkach polskich) można wnioskować, że odsetek pacjentów stosujących taki schemat będzie niewielki.

Ponadto w przypadku pacjentów rozpoczynających insulinoterapię (insulina bazowa) trudno wnioskować, aby od razu zastosowano u nich terapię DPP-4 z insuliną. Dopiero po latach, w przypadku niezadowolającej kontroli glikemii zastosowanie takiego schematu będzie mogło mieć sens.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi na portalu Moja Cukrzyca (<http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=3234>): *poza donacją ograniczonej ilości igieł przez firmy farmaceutyczne - producentów insulin (5 lub 6 szt. igieł na opakowanie insuliny, czyli jedna igła lub 1-2 igły na kartridż), igły dostępne są jedynie w formie zakupu komercyjnego. Igły do penów insulinowych są "Wyrobem Medycznym Sterylnym, Jednorazowego Użytku" a ilość, którą otrzymują [pacjenci] w aptece wystarcza jedynie na kilka iniekcji.*

Oznacza to, że pacjenci otrzymują igły do penów bezpłatnie, ale w bardzo ograniczonej ilości, a ponieważ igły przeznaczone są do jednorazowego użycia, pacjent ponosi koszty zakupu wyrobu na całą terapię.

Uwagi dodatkowe

W załączniku niniejszego dokumentu przedstawiono celem uzupełnienia oceny wiarygodności badań z randomizacją według *Cochrane Collaboration* (załącznik 2) oraz ocenę przeglądów systematycznych w skali AMSTAR (załącznik 3).

Eksperci, których opinie wykorzystano w analizach nie zgłosili konfliktu interesów.

Informacje zawarte w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku, stąd ich aktualizacja nie jest obligatoryjna.

W odpowiedzi na prośbę Agencji dotyczącą uwzględnienia nowego Obwieszczenia MZ (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71) oraz komunikatu DGL za okres styczeń-grudzień 2016 r. zaimplementowano nowe dane do kalkulatora BIA (kalkulator w załączeniu do niniejszego pisma: folder pliki dodatkowe → BIA_Vipidia_Aktualizacja).

Poniżej zestawiono zaktualizowane koszty komparatora oraz ich porównanie z wartościami zastosowanymi w analizie.

| Rodzaj leku | Koszt jednostkowy | | | | Różnica kosztów | |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|
| | Dane zaktualizowane | | Dane z analizy | | perspektywa NFZ | perspektywa wspólna |
| | perspektywa NFZ | perspektywa wspólna | perspektywa NFZ | perspektywa wspólna | | |
| Pochodne sulfonilomocznika | 0,162 | 0,481 | 0,162 | 0,478 | 0,000 | -0,003 |
| Metformina | 0,343 | 0,635 | 0,330 | 0,629 | -0,013 | -0,006 |
| OAD (MET lub SU) | 0,271 | 0,574 | 0,263 | 0,569 | -0,008 | -0,005 |
| Insulina NPH | 2,496 | 2,674 | 2,496 | 2,675 | 0,000 | 0,001 |

Z powyższej tabeli wynika, że zmiany są tak niewielkie, że aktualizacja kosztów nie wpłynie na wyniki i wnioski płynące z analizy wpływu na budżet i z analizy ekonomicznej. W związku z powyższym odstąpiono od pełnej aktualizacji.

Załącznik

1. Strategia wyszukiwania

Tabela 1. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie *PubMed* dla interwencji wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (stan na: 31.12.2016 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|--|--|--------|
| Populacja (cukrzyca typu 2) | | |
| #1 | "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] | 106818 |
| #2 | ("Diabetes mellitus type 2" OR "Diabetes mellitus type II") | 107879 |
| #3 | ("Diabetes type 2" OR "Diabetes type II") | 1166 |
| #4 | ("dm 2" OR dm2 OR "dm II" OR dmlI) | 2370 |
| #5 | ("Maturity-Onset Diabetes" OR "Maturity Onset Diabetes") | 1585 |
| #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") | 140 |
| #8 | "Adult onset diabetes" | 406 |
| #9 | ("Diabetes Mellitus Ketosis-Resistant" OR "Diabetes Mellitus Ketosis Resistant") | 82 |
| #10 | ("Diabetes Mellitus Maturity-Onset" OR "Diabetes Mellitus Maturity Onset") | 5 |
| #11 | ("Diabetes Mellitus Slow-Onset" OR "Diabetes Mellitus Slow Onset") | 2 |
| #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") | 9614 |
| #15 | NIDDM | 119580 |
| #16 | „insulin independent diabetes” | 129 |
| #17 | „insulin independent diabetes” | 129 |
| #18 | ("Maturity onset diabetes of the young" OR "Maturity-onset diabetes of the young") | 1103 |
| #19 | MODY | 120251 |
| #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 | 126678 |
| Interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO) | | |
| #21 | "alogliptin" [Supplementary Concept] | 181 |
| #22 | alogliptin | 367 |
| #23 | „alogliptin benzoate” | 12 |
| #24 | ("SYR 322" OR SYR322 OR SYR-322) | 367 |
| #25 | Nesina | 404 |
| #26 | Vipidia | 3 |
| #27 | #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 | 404 |
| RAZEM: populacja + interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO) | | |
| #28 | # 20 AND # 27 | 238 |
| #29 | #28 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 18 |
| Komparator refundowany (insulina NPH, NPH) | | |
| #30 | "Insulin, Isophane"[Mesh] | 964 |
| #31 | "NPH insulin" | 874 |
| #32 | ("neutral protamine hagedorn insulin" OR "protamine hagedorn Insulin") | 136 |
| #33 | (actraphane OR "insulin actraphan hm") | 9 |
| #34 | "berlinsulin h" | 2 |
| #35 | ("humulin i" OR "humulin n") | 26 |
| #36 | (insulatard OR "insulatard nph" OR "insulatard nph human" OR "insulin insulatard nph") | 370 |
| #37 | ("Isophane Insulin" OR "Regular Isophane Insulin" OR insulin (human, isophane) OR insulin (human, isophane/regular)) | 173 |
| #38 | ("insulin mixtard" OR "mixtard innolet" OR "insulina mixt hm") | 21 |

| | | |
|---|--|------|
| #39 | ("Protamine Zinc Insulin" OR "isophane zinc insulin") | 157 |
| #40 | ("isofane insulin" OR "isophan insulin" OR "isophane insulin suspension" OR "isophane insulin, human" OR "isophone insulin") | 0 |
| #41 | ("novolin 70/30" OR "novolin ge 30/70" OR "novolin ge lente" OR "novolin n" OR "novolin nph") | 1289 |
| #42 | ("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)") | 1288 |
| #43 | "nph purified pork isophane insulin" | 5 |
| #44 | „nph umuline" | 2 |
| #45 | („orgasuline 30/70" OR „orgasuline nph") | 0 |
| #46 | „protamine insulin" | 46 |
| #47 | "protamine zinc insulin" | 155 |
| #48 | (protaphan OR protaphane OR protophane) | 377 |
| #49 | prozinc | 1 |
| #50 | #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 OR #49 | 2014 |
| RAZEM: populacja + komparator refundowany (insulina NPH, NPH) | | |
| #51 | #20 AND #50 | 731 |
| #52 | #51 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 5 |
| Komparator nierefundowany (sitagliptyna, SITA) | | |
| #53 | "Sitagliptin Phosphate"[Mesh] | 1007 |
| #54 | (Sitagliptin OR sitagliptine) | 1826 |
| #55 | ("Sitagliptin Phosphate Monohydrate" OR "Sitagliptin Monophosphate Monohydrate") | 1031 |
| #56 | ("MK 0431" OR MK0431 OR MK-0431) | 1035 |
| #57 | ("mk 431" OR mk431) | 2 |
| #58 | („ono 5435" OR ono5435) | 0 |
| #59 | „Sitagliptin Phosphate Anhydrous" | 1031 |
| #60 | Januvia | 1040 |
| #61 | ristaben | 0 |
| #62 | (Tesabel OR tesavel) | 3 |
| #63 | xelevia | 0 |
| #64 | #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 | 1831 |
| RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (sitagliptyna, SITA) | | |
| #65 | #20 AND #64 | 1123 |
| #66 | #65 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 72 |
| Komparator nierefundowany (wildagliptyna, WILD) | | |
| #67 | „Vildagliptin" [Supplementary Concept] | 485 |
| #68 | Vildagliptin | 858 |
| #69 | Galvus | 859 |
| #70 | (NVP-LAF237 OR "nvp laf 237" OR "nvp laf237" OR "laf 237" OR laf237) | 873 |
| #71 | jalra | 1 |
| #72 | vidagliptin | 5 |
| #73 | xiliarx | 1 |
| #74 | #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 | 878 |
| RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (wildagliptyna, WILD) | | |
| #75 | #20 AND #74 | 575 |
| #76 | #75 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 37 |
| Komparator nierefundowany (saksagliptyna, SAKS) | | |
| #77 | Saxagliptin [Supplementary Concept] | 254 |
| #78 | Saxagliptin | 542 |
| #79 | ("BMS 477118" OR BMS477118 OR BMS-477118) | 542 |
| #80 | Onglyza | 543 |
| #81 | ("saxagliptin hydrochloride" OR "saxagliptin monohydrate") | 4 |
| #82 | #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 | 543 |
| RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (saksagliptyna, SAKS) | | |
| #83 | #20 AND #82 | 380 |
| #84 | #83 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 22 |

| Komparator nierefundowany (linagliptyna, LINA) | | |
|---|---|-----|
| #85 | "Linagliptin"[Mesh] | 261 |
| #86 | Linagliptin | 500 |
| #87 | ("BI 1356" OR BI1356 OR BI-1356) | 501 |
| #88 | (Tadjenta OR Trajenta) | 500 |
| #89 | onero | 3 |
| #90 | #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 | 501 |
| RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (linagliptyna, LINA) | | |
| #91 | #20 AND #90 | 298 |
| #92 | #91 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 28 |

Tabela 2. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE dla interwencji wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (stan na: 31.12.2016 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|--|--------|
| Populacja (cukrzyca typu 2) | | |
| #1 | 'diabetes mellitus type 2' OR 'diabetes mellitus type ii' | 5788 |
| #2 | 'diabetes type 2' OR 'diabetes type ii' | 2708 |
| #3 | 'dm 2' OR dm2 OR 'dm II' OR dmII | 4442 |
| #4 | 'maturity-onset diabetes' OR 'maturity onset diabetes' | 2232 |
| #5 | 'maturity-onset diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes mellitus' | 254 |
| #6 | 'diabetes mellitus adultonset' OR 'adult-onset diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus adult onset' | 191 |
| #7 | 'adult onset diabetes' | 533 |
| #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' | 131 |
| #13 | 'non insulin dependent diabetes' OR 'noninsulin dependent diabetes' OR 'noninsulindependent diabetes' | 201807 |
| #14 | NIDDM | 8091 |
| #15 | 'insulin independent diabetes' | 156 |
| #16 | 'insulin independent diabetes mellitus' | 85 |
| #17 | 'maturity onset diabetes of the young' OR 'maturity-onset diabetes of the young' | 1555 |
| #18 | MODY | 3954 |
| #19 | 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp | 199511 |
| #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 | 209528 |
| Interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO) | | |
| #21 | 'alogliptin'/exp | 1314 |
| #22 | alogliptin | 1386 |
| #23 | 'alogliptin benzoate' | 27 |
| #24 | syr322 OR 'syr 322' | 73 |
| #25 | Nesina | 154 |
| #26 | Vipidia | 11 |
| #27 | #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 | 1465 |
| RAZEM: populacja + interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO) | | |
| #28 | #20 AND #27 | 1048 |
| #29 | #28 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 182 |
| #30 | #29 AND [embase]/lim | 141 |
| Komparator refundowany (insulina NPH, NPH) | | |
| #31 | 'isophane insulin'/exp | 7076 |
| #32 | 'nph insulin' | 1466 |
| #33 | 'neutral protamine hagedorn insulin' OR 'protamine hagedorn insulin' | 179 |
| #34 | actraphane OR 'insulin actraphan hm' | 101 |

| | | |
|---|--|------|
| #35 | 'berlinsulin h' | 11 |
| #36 | 'humulin i' OR 'humulin n' | 332 |
| #37 | insulatard OR 'insulatard nph' OR 'insulatard nph human' OR 'insulin insulatard nph' | 520 |
| #38 | 'isophane insulin' OR 'regular isophane insulin' OR 'insulin (human, isophane)' OR 'insulin (human, isophane/regular)' | 7111 |
| #39 | 'insulin mixtard OR mixtard innolet' OR 'insulina mixt hm' | 0 |
| #40 | 'protamine zinc insulin' OR 'isophane zinc insulin' | 186 |
| #41 | 'isofane insulin' OR 'isophan insulin' OR 'isophane insulin suspension' OR 'isophane insulin, human' OR 'isophane insulin' | 14 |
| #42 | 'novolin 70/30' OR 'novolin ge 30/70' OR 'novolin ge lente' OR 'novolin n' OR 'novolin nph' | 148 |
| #43 | '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 |
| #44 | 'nph purified pork isophane insulin' | 0 |
| #45 | 'nph umuline' | 2 |
| #46 | 'orgasuline 30/70' OR 'orgasuline nph' | 5 |
| #47 | 'protamine insulin' | 53 |
| #48 | 'protamine zinc insulin' | 185 |
| #49 | protaphan OR protaphane OR protophane | 262 |
| #50 | prozinc | 6 |
| #51 | #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 OR #49 OR #50 | 7571 |
| RAZEM: populacja + komparator refundowany (insulina NPH, NPH) | | |
| #52 | #20 AND #51 | 2902 |
| #53 | #52 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 144 |
| #54 | #53 AND [embase]/lim | 96 |
| Komparator nierefundowany (sitagliptyna, SITA) | | |
| #55 | 'sitagliptin'/exp | 6333 |
| #56 | sitagliptin OR sitagliptine | 6610 |
| #57 | 'sitagliptin phosphate monohydrate' OR 'sitagliptin monophosphate monohydrate' | 18 |
| #58 | mk0431 OR 'mk 0431' | 183 |
| #59 | 'mk 431' OR mk431 | 18 |
| #60 | 'ono 5435' OR ono5435 | 3 |
| #61 | 'sitagliptin phosphate anhydrous' | 0 |
| #62 | Januvia | 766 |
| #63 | ristaben | 8 |
| #64 | Tesabel OR tesavel | 12 |
| #65 | xelevia | 32 |
| #66 | #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 | 6617 |
| RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (sitagliptyna, SITA) | | |
| #67 | #20 AND #66 | 4485 |
| #68 | #67 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 576 |
| #69 | #68 AND [embase]/lim | 441 |
| Komparator nierefundowany (wildagliptyna, WILD) | | |
| #70 | 'vildagliptin'/exp | 3091 |
| #71 | Vildagliptin | 3203 |
| #72 | Galvus | 341 |
| #73 | 'nvp laf 237' OR 'nvp laf237' OR 'laf 237' OR laf237 | 265 |
| #74 | jalra | 14 |
| #75 | vidagliptin | 14 |
| #76 | xiliarx | 8 |
| #77 | #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 | 3209 |
| RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (wildagliptyna, WILD) | | |
| #78 | #20 AND #77 | 2371 |
| #79 | #78 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 227 |
| #80 | #79 AND [embase]/lim | 172 |
| Komparator nierefundowany (saksagliptyna, SAKS) | | |
| #81 | 'saxagliptin'/exp | 2279 |

| | | |
|--|---|------|
| #82 | Saxagliptin | 2382 |
| #83 | bms477118 OR 'bms 477118' | 90 |
| #84 | Onglyza | 275 |
| #85 | 'saxagliptin hydrochloride' OR 'saxagliptin monohydrate' | 3 |
| #86 | #81OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 | 2386 |
| RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (saxagliptyna, SAKS) | | |
| #87 | #20 AND #86 | 1810 |
| #88 | #87 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 267 |
| #89 | #88 AND [embase]/lim | 204 |
| Komparator nierefundowany (linagliptyna, LINA) | | |
| #90 | 'linagliptin'/exp | 1684 |
| #91 | Linagliptin | 1779 |
| #92 | bi1356 OR 'bi 1356' | 81 |
| #93 | Tradjenta OR Trajenta | 152 |
| #94 | onero | 21 |
| #95 | #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 | 1786 |
| RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (linagliptyna, LINA) | | |
| #96 | #20 AND #95 | 1287 |
| #97 | #96 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 250 |
| #98 | #97 AND [embase]/lim | 187 |

Tabela 3. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane dla interwencji wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (stan na: 31.12.2016 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|------------------------------------|--|-------|
| Populacja (cukrzyca typu 2) | | |
| #1 | MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees | 11583 |
| #2 | "Diabetes mellitus type 2" or "Diabetes mellitus type II":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 11921 |
| #3 | "Diabetes type 2" or "Diabetes type II":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 185 |
| #4 | "dm 2" or dm2 or "dm II" or dml:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 373 |
| #5 | "Maturity-Onset Diabetes" or "Maturity Onset Diabetes":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 61 |
| #6 | "Maturity-Onset Diabetes Mellitus" or "Maturity Onset Diabetes Mellitus":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 21 |
| #7 | "Diabetes Mellitus AdultOnset" or "Adult-Onset Diabetes Mellitus" or "Diabetes Mellitus Adult Onset":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 9 |
| #8 | "Adult onset diabetes":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 22 |
| #9 | "Diabetes Mellitus Ketosis-Resistant" or "Diabetes Mellitus Ketosis Resistant":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1 |
| #10 | "Diabetes Mellitus Maturity-Onset" or "Diabetes Mellitus Maturity Onset":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1 |
| #11 | "Diabetes Mellitus Slow-Onset" or "Diabetes Mellitus Slow Onset":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1 |
| #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) | 170 |
| #14 | "Non insulin dependent diabetes" or "noninsulin dependent diabetes" or "noninsulindependent diabetes":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 9754 |
| #15 | NIDDM:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 995 |
| #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) | 18 |
| #19 | MODY:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 16 |

| | | |
|--|--|-------|
| #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 | 19495 |
| Interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO) | | |
| #21 | alogliptin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 115 |
| #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 | 116 |
| RAZEM: populacja + interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO) | | |
| #27 | #20 AND #26 | 103 |
| #28 | #27 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 14 |
| #29 | #27 in Trials | 99 |
| #30 | #29 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 14 |
| #31 | #27 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments | 4 |
| #32 | #31 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 0 |
| #33 | #27 in Economic Evaluations | 0 |
| #34 | #33 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 0 |
| Komparator refundowany (insulina NPH, NPH) | | |
| #35 | MeSH descriptor: [Insulin, Isophane] explode all trees | 324 |
| #36 | "NPH insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 384 |
| #37 | "neutral protamine hagedorn insulin" or "protamine hagedorn Insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 48 |
| #38 | actraphane or "insulin actraphan hm":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 6 |
| #39 | "berlinsulin h":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #40 | "humulin i" or "humulin n":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 7 |
| #41 | insulatard or "insulatard nph" or "insulatard nph human" or "insulin insulatard nph":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 18 |
| #42 | "Isophane Insulin" or "Regular Isophane Insulin" or "insulin (human, isophane)" or "insulin (human, isophane/regular)":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 404 |
| #43 | "insulin mixtard" or "mixtard innolet" or "insulina mixt hm":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 5 |
| #44 | "Protamine Zinc Insulin" or "isophane zinc insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2 |
| #45 | "isofane insulin" or "isophan insulin" or "isophane insulin suspension" or "isophane insulin, human" or "isophone insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 10 |
| #46 | "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) | 6 |
| #47 | "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 |
| #48 | "nph purified pork isophane insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #49 | "nph umuline":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #50 | "orgasuline 30/70" or "orgasuline nph":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #51 | "protamine insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 11 |
| #52 | "protamine zinc insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1 |
| #53 | protaphan or protaphane or protophane:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 17 |
| #54 | prozinc:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #55 | #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 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 | 767 |
| RAZEM: populacja + komparator refundowany (insulina NPH, NPH) | | |
| #56 | #20 AND #55 | 381 |
| #57 | #56 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 18 |

| | | |
|---|--|------------|
| #58 | #56 in Trials | 344 |
| #59 | #58 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 16 |
| #60 | #56 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments | 20 |
| #61 | #60 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 2 |
| #62 | #56 in Economic Evaluations | 17 |
| #63 | #62 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 0 |
| Komparator nierefundowany (sitagliptyna, SITA) | | |
| #64 | MeSH descriptor: [Sitagliptin Phosphate] explode all trees | 263 |
| #65 | Sitagliptin or sitagliptine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 806 |
| #66 | "Sitagliptin Phosphate Monohydrate" or "Sitagliptin Monophosphate Monohydrate":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #67 | "MK 0431" or MK0431 or MK-0431:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 9 |
| #68 | "mk 431" or mk431:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #69 | "ono 5435" or ono5435:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #70 | "Sitagliptin Phosphate Anhydrous":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #71 | Januvia:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 8 |
| #72 | ristaben:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #73 | Tesabel or tesavel:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #74 | xelvia:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #75 | #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 | 806 |
| RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (sitagliptyna, SITA) | | |
| #76 | #20 AND #75 | 637 |
| #77 | #76 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 122 |
| #78 | #76 in Trials | 586 |
| #79 | #78 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 120 |
| #80 | #76 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments | 40 |
| #81 | #80 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 2 |
| #82 | #76 in Economic Evaluations | 11 |
| #83 | #82 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 0 |
| Komparator nierefundowany (wildagliptyna, WILD) | | |
| #84 | vildagliptin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 346 |
| #85 | Galvus:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 6 |
| #86 | NVP-LAF237 or "nvp laf 237" or "nvp laf237" or "laf 237" or laf237:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 6 |
| #87 | jalra:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #88 | vidagliptin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2 |
| #89 | xiliarx:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #90 | #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 | 348 |
| RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (wildagliptyna, WILD) | | |
| #91 | #20 AND #90 | 293 |
| #92 | #91 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 39 |
| #93 | #91 in Trials | 275 |
| #94 | #93 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 38 |
| #95 | #91 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments | 15 |
| #96 | #95 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 1 |
| #97 | #91 in Economic Evaluations | 3 |
| #98 | #97 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 0 |
| Komparator nierefundowany (saxagliptyna, SAKS) | | |
| #99 | saxagliptin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 223 |
| #100 | "BMS 477118" or BMS477118 or BMS-477118:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 3 |
| #101 | Onglyza:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 13 |
| #102 | "saxagliptin hydrochloride" or "saxagliptin monohydrate":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #103 | #99 OR #100 OR #101 OR #102 | 224 |

| RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (saksagliptyna, SAKS) | | |
|--|--|-----|
| #104 | #20 AND #103 | 183 |
| #105 | #104 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 29 |
| #106 | #104 in Trials | 164 |
| #107 | #106 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 28 |
| #108 | #104 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments | 13 |
| #109 | #108 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 1 |
| #110 | #104 in Economic Evaluations | 6 |
| #111 | #110 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 0 |
| Komparator nierefundowany (linagliptyna, LINA) | | |
| #112 | MeSH descriptor: [Linagliptin] explode all trees | 67 |
| #113 | linagliptin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 231 |
| #114 | "BI 1356" or BI1356 or BI-1356:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 11 |
| #115 | Tradjenta or Trajenta:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2 |
| #116 | ondero:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2 |
| #117 | #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 | 232 |
| RAZEM: populacja + komparator nierefundowany (linagliptyna, LINA) | | |
| #118 | #20 AND #117 | 201 |
| #119 | #118 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 43 |
| #120 | #118 in Trials | 195 |
| #121 | #120 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 43 |
| #122 | #118 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments | 6 |
| #123 | #122 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 0 |
| #124 | #118 in Economic Evaluations | 0 |
| #125 | #124 Filters: Publication date from 2016/07/21 to 2016/12/31 | 0 |

(Word variations have been searched)

Tabela 4. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie CRD dla interwencji wnioskowanej (stan na: 31.12.2016 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|--|--|-------|
| Populacja (cukrzyca typu 2) | | |
| #1 | ("Diabetes mellitus type 2" OR "Diabetes mellitus type II") | 1222 |
| #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 |
| #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 | 1284 |
| Interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO) | | |
| #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 |
| RAZEM: populacja + interwencja wnioskowana (alogliptyna, ALO) | | |
| #26 | #19 AND # 25 | 8 |
| #27 | (#26) WHERE LPD FROM 21/07/2016 TO 31/12/2016 | 0 |

2. Ocena wiarygodności badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego według *Cochrane Collaboration*

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono według poniższej tabeli. Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań randomizowanych zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

| Domena | Źródło błędu | Ryzyko błędu: Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?) |
|-------------------------|--|--|
| <i>Selection bias</i> | Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>) | |
| | Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>) | |
| <i>Performance bias</i> | Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji | |
| <i>Detection bias</i> | Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników | |
| <i>Attrition bias</i> | Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) | |
| <i>Reporting bias</i> | Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej) | |
| <i>Other bias</i> | Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej | |

Tabela 6. Ocena ryzyka błędów systematycznych dla badań RCT włączonych dla alogliptyny zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

| Domena | Ryzyko błędów | | | | |
|--------------------------------------|--|---------------|----------------|--------------|--------------|
| | Źródło błędów | DeFronzo 2012 | Del Prato 2014 | Nauck 2009 | Pratley 2009 |
| Badania | | | | | |
| <i>Selection bias</i> | Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| | Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) |
| <i>Performance bias</i> | Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Detection bias</i> | Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Attrition bias</i> | Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Reporting bias</i> | Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Other bias</i> | Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Ryzyko błędów systematycznego</i> | | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |

Tabela 7. Ocena ryzyka błędów systematycznego dla badań RCT włączonych dla linagliptyny zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

| Domena | Źródło błędów | Ryzyko błędów | |
|--------------------------------------|--|---------------|---------------|
| Badania | | Haak 2012 | |
| | | Gallwitz 2012 | |
| | | Taskinen 2011 | |
| <i>Selection bias</i> | Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| | Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>) | Nieznane (?) | Nieznane (?) |
| <i>Performance bias</i> | Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Detection bias</i> | Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników | Nieznane (?) | Nieznane (?) |
| <i>Attrition bias</i> | Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Reporting bias</i> | Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Other bias</i> | Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Ryzyko błędów systematycznego</i> | | Niskie | Niskie |

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT włączonych dla saksaglipiny zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

| Domena | Źródło błędu | Ryzyko błędu | | | | | |
|------------------------------|--|--------------|---------------|----------------|-------------------------------|--------------|-----------------------|
| | | Chacra 2009 | DeFronzo 2009 | Jadzinsky 2009 | GENERATION (Scherthauer 2015) | Göke 2010 | PROMPT (Hermans 2012) |
| Badania | | | | | | | |
| <i>Selection bias</i> | Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| | Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) |
| <i>Performance bias</i> | Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Detection bias</i> | Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) |
| <i>Attrition bias</i> | Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Reporting bias</i> | Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Other bias</i> | Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| Ryzyko błędu systematycznego | | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |

Tabela 9. Ocena ryzyka błędów systematycznych dla badań RCT włączonych dla sitagliptyny zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

| Domena | Źródło błędów | Ryzyko błędów | | | | | | | | | |
|-------------------------|--|----------------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------|------------------------------|---------------|--------------|---------------------------------|
| | | AWARD-5 (Nauck 2014) | Charbonnel 2006 | Derosa 2012a | DURATION-2 (Bergental 2010) | HARMONY- 3 (Ahren 2014) | Hermansen 2007 | Lavalle- González 2013 | Nauck 2007 | Raz 2008 | T-EMERGE (Bergental 2012) |
| <i>Selection bias</i> | Badania | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| | Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Performance bias</i> | Błędna metoda ukrycia reżymu alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Niskie (+) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Niskie (+) |
| | Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Detection bias</i> | Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Nieznane (?) | Niskie (+) | Nieznane (?) | Niskie (+) | Nieznane (?) | Niskie (+) |
| | Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Reporting bias</i> | Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |

| Domena | Źródło błędu | Ryzyko błędu | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|-----------------|--------------|-----------------------------|------------------------|----------------|-----------------------|------------|------------|---------------------------|
| Badania | AWARD-5 (Nauck 2014) | Charbonnel 2006 | Derosa 2012a | DURATION-2 (Bergental 2010) | HARMONY-3 (Ahren 2014) | Hermansen 2007 | Lavalle-González 2013 | Nauck 2007 | Raz 2008 | T-EMERGE (Bergental 2012) |
| | (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej) | | | | | | | | | |
| <i>Other bias</i> | Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Ryzyko błędu systematycznego</i> | | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT włączonych dla wildagliptyny zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

| Domena | Źródło błędu | Ryzyko błędu | | | | | | |
|-------------------------|---|--------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| Badania | Bolli 2009 | Bosi 2007 | Derosa 2012b | Derosa 2014 | Ferrannini 2009 | Filozof 2010 | Forst 2015 | Garber 2008 |
| <i>Selection bias</i> | Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>) | Niskie (+) | Nieznane (?) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| | Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>) | Niskie (+) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Nieznane (?) |
| <i>Performance bias</i> | Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat | Wysokie(-)^ | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Wysokie (-) | Niskie (+) |

| Domena | Źródło błędu | Ryzyko błędu | | | | | | | |
|-----------------------|--|--------------|--------------|--------------|-------------|-----------------|--------------|--------------|-------------|
| | | Bolli 2009 | Bosi 2007 | Derosa 2012b | Derosa 2014 | Ferrannini 2009 | Filozof 2010 | Forst 2015 | Garber 2008 |
| | Badania przydzielonych interwencji | | | | | | | | |
| <i>Detection bias</i> | Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników | Nieznane (?) | Nieznane (?) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Nieznane (?) | Niskie (+) |
| | Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| <i>Reporting bias</i> | Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |



| Domena | Źródło błędu | Ryzyko błędu | | | | | | | |
|---------|--------------|--------------|-----------|--------------|-------------|-----------------|--------------|------------|-------------|
| Badania | | Bolli 2009 | Bosi 2007 | Derosa 2012b | Derosa 2014 | Ferrannini 2009 | Filozof 2010 | Forst 2015 | Garber 2008 |

Other bias
 Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej

Ryzyko błędu systematycznego

^Dla początkowego okresu obserwacji równego 24 tygodnie zaślepienie (ocena dla 52 tyg wysokie ryzyko)

3. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Tabela 11. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR

| Pytanie | Tak (1 pkt) | Nie (0 pkt) | Niejasne (?) | Nie dotyczy (nd) |
|---|-------------|-------------|--------------|------------------|
| Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”? | | | | |
| Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia? | | | | |
| Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący? | | | | |
| Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ¹ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu? | | | | |
| Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego? | | | | |

| Pytanie | Tak (1 pkt) | Nie (0 pkt) | Niejasne (?) | Nie dotyczy (nd) |
|---|-------------|-------------|--------------|------------------|
| Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)? | | | | |
| Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego? | | | | |
| Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych? | | | | |
| Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia? | | | | |
| Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędów publikacji? | | | | |
| Czy autorzy zgłosili konflikt interesów? | | | | |
| Suma [„+” = 1 pkt] | | | | |

* w przypadku odpowiedzi TAK – 1, w pozostałych przypadkach 0; zgodnie z wytycznymi HTA, na podstawie danych literaturowych, przyjęto następujące kryteria oceny: < 5 - przegląd o niskiej jakości, ≥ 5 - przegląd o umiarkowanej jakości, ≥ 9 - przegląd o wysokiej jakości

Tabela 12. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR

| Pytanie | Ocena | | | | |
|---|---------------|---------------|-------------|------------|-----------------------|
| | Esposito 2015 | Esposito 2014 | Craddy 2014 | Cheng 2016 | Rehman 2016 Wang 2016 |
| Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia? | 1 | 1 | 1 | ? | 1 |

| Pytanie | Ocena | | | | | |
|---|---------------|---------------|-------------|------------|-------------|-----------|
| | Esposito 2015 | Esposito 2014 | Craddy 2014 | Cheng 2016 | Rehman 2016 | Wang 2016 |
| Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ² , dla prac które zostaną włączone do przeglądu? | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego? | ? | ? | 1 | 0 | ? | ? |
| Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego? | 1 | ? | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

² Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

| Pytanie | Ocena | | | | | |
|---|---------------|---------------|-------------|------------|-------------|-----------|
| | Esposito 2015 | Esposito 2014 | Craddy 2014 | Cheng 2016 | Rehman 2016 | Wang 2016 |
| oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia? | | | | | | |
| Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji? | ? | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Czy autorzy zgłosili konflikt interesów? | ? | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Suma | 7/11 | 9/11 | 10/11 | 9/10 | 10/11 | 10/11 |

4. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach uzupełnienia poniżej w tabeli zebrano wyniki skuteczności trzech dodatkowych przeglądów systematycznych odnalezionych podczas aktualizacji wyszukiwania do grudnia 2016 roku.

Tabela 13. Tabełacyjne zestawienie wyników przeglądów systematycznych (Cheng 2016, Rehman 2016, Wang 2016)

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|---|--|--|
| Cheng 2016 [1] <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak danych <u>Podtyp</u> badania: /A | Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania skojarzenia inhibitorów DPP-4 i MET u pacjentów z cukrzycą typu II. Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do sierpnia 2014. | Populacja: dorośli pacjenci z cukrzycą typu II (zdiagnozowanie wg standardów WHO lub ADA); Interwencja: inhibitor DPP-4 (wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna lub alogliptyna)+MET; Komparator: metformina (MET) lub placebo +MET; Punkty końcowe: zmiana poziomu HbA1c, funkcjonowanie komórek wysp trzustkowych, hipoglikemia i inne AEs; Metodyka: | W ramach przeglądu systematycznego Cheng 2016 zidentyfikowano 76 badań, z których kryteria włączenia i wykluczenia spełniło 24 pozycje (22 RCT), w których uczestniczyło łącznie 13987 pacjentów włączonych do metaanalizy. Po 4 próby oceniły inhibitor DPP-4 (wildagliptynę, saksagliptynę, linagliptynę i alogliptynę)+MET, a 8 RCT oceniło sitagliptynę+MET. Czas trwania RCT był w zakresie 12-52 tygodnie (18 RCT dla okresu 12-24 tyg i 6 publikacji dla 24-52 tyg). Oceniono badania w skali Jadad, żadne nie oceniono na niższej niż 4 punkty, co świadczyło o ich wysokiej wiarygodności. Wyniki: Zmiana poziomu HbA1c obliczona zarówno dla podgrupy leczonej w okresie 12-24 tyg, jak i dla podgrupy leczonych w okresie 24-52 tyg. była istotna na korzyść grupy leczonej PDD-4+MET względem MET, i wyniosła -0,62% (95% CI: - |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|--|---|--|
| <p>Rehman 2016 [2] Źródło finansowania: Brak Podtyp badania: IA</p> | <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 u pacjentów z cukrzycą typu II. Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do maja 2015.</p> | <ul style="list-style-type: none"> typ badania: badania RCT; przeszukiwane bazy: PubMed, EMBASE, Medline, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Database, Chinese VIP Journal Database, Biomedical Database kryteria wykluczenia: ciężka niewydolność wątroby lub nerek, czy serca, ciąża i karmienie; włączenie do innych badań RCT w czasie 3 miesięcy przed badaniem <p>Populacja: dorośli pacjenci z cukrzycą typu II (zdiagnozowanie wg standardów WHO lub ADA);</p> <p>Interwencja: inhibitor DPP-4 (wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna lub alogliptyna) lub w skojarzeniu +MET lub innym lekiem obniżającym poziom glukozy;</p> <p>Komparator: placebo lub placebo +MET;</p> <p>Punkty końcowe: zgon z dowolnej przyczyny i sercowo-naczyniowe AEs; ofthalmologiczne AEs, AEs związane z naczyniami obwodowymi; ostre zapalenie trzustki; rak trzustki, ciężkie AEs, poważna hipoglikemia;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ badania: badania RCT trwające co najmniej 1 rok lub włączające co najmniej 500 pacjentów; przeszukiwane bazy: PubMed, Cochrane Library Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), clinicaltrials.gov oraz nowo opublikowane w czerwcu 2015 roku badanie TECOS | <p>0,70; -0,54) dla podgrupy leczonych w czasie 12-24 tyg (heterogeniczność 65%) oraz -0,71 (95% CI: -0,95; -0,46) - dla podgrupy leczonych w okresie 24-52 tyg (heterogeniczność 82%).</p> <p>W każdym przypadku wartość p wynosiła <0,0001.</p> <p>Ryzyko wystąpienia hipoglikemii w pierwszej podgrupie leczonych w krótszym okresie wyniosło RR=1,46 (95% CI: 0,72; 2,98) – heterogeniczność 20%, a w podgrupie leczonych dłużej RR=1,33 (95% CI: 0,36; 4,90) – heterogeniczność 0%. Częstość wystąpienia poważnych AEs czy przerwania leczenia była niska w obu porównywanych grupach.</p> <p>Wnioski: <i>Oceniana interwencja – DPP-4+MET, okazała się bardziej skuteczna od PL i MET+PL, nie powodując wzrostu ryzyka hipoglikemii.</i></p> |
| | <p>Populacja: dorośli pacjenci z cukrzycą typu II (zdiagnozowanie wg standardów WHO lub ADA);</p> <p>Interwencja: inhibitor DPP-4 (wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna lub alogliptyna) lub w skojarzeniu +MET lub innym lekiem obniżającym poziom glukozy;</p> <p>Komparator: placebo lub placebo +MET;</p> <p>Punkty końcowe: zgon z dowolnej przyczyny i sercowo-naczyniowe AEs; ofthalmologiczne AEs, AEs związane z naczyniami obwodowymi; ostre zapalenie trzustki; rak trzustki, ciężkie AEs, poważna hipoglikemia;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ badania: badania RCT trwające co najmniej 1 rok lub włączające co najmniej 500 pacjentów; przeszukiwane bazy: PubMed, Cochrane Library Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), clinicaltrials.gov oraz nowo opublikowane w czerwcu 2015 roku badanie TECOS | <p>W ramach przeglądu z 623 referencji włączono 36 badań RCT podwójnie zaślepionych, w których uczestniczyło łącznie 54664 pacjentów włączonych do metaanalizy: 30061 pacjentów w grupie inhibitorów DPP-4 oraz 24603 pacjentów w grupie PL. Trzy próby oceniły alogliptynę (EXAMINE, Pratley 2009 i Nauck 2009), 5 prób – linagliptynę, 7 prób – saksagliptynę, 14 prób – sitagliptynę oraz 8 prób – wildagliptynę. Oceniono badania w wg <i>Cochrane Collaboration</i>, jako dobrej wiarygodności (niskie ryzyko błędu systematycznego).</p> | <p>Wyniki: Nie uzyskano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w ocenie zgonów z dowolnej przyczyny (RR=1,03 (95% CI: 0,95; 1,12)), zgonów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (RR=1,02 (95% CI: 0,92; 1,12)), zawału serca (RR=0,98 (95% CI: 0,98; 1,08)), udaru (RR=1,02 (95% CI: 0,88; 1,17)), niewydolności nerek (RR=1,06 (95% CI: 0,88; 1,27)), poważnej hipoglikemii (RR=1,14 (95% CI: 0,95; 1,36)), raka trzustki (RR=0,54 (95% CI: 0,28; 1,04)). Leczenie DPP-4 było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca (RR=1,13 (95% CI: 1,01; 1,26)) oraz ostrego zapalenia trzustki (RR=1,57 (95% CI: 1,03; 2,39)).</p> |
| | <p>Populacja: dorośli pacjenci z cukrzycą typu II (zdiagnozowanie wg standardów WHO lub ADA);</p> <p>Interwencja: inhibitor DPP-4 (wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna lub alogliptyna) lub w skojarzeniu +MET lub innym lekiem obniżającym poziom glukozy;</p> <p>Komparator: placebo lub placebo +MET;</p> <p>Punkty końcowe: zgon z dowolnej przyczyny i sercowo-naczyniowe AEs; ofthalmologiczne AEs, AEs związane z naczyniami obwodowymi; ostre zapalenie trzustki; rak trzustki, ciężkie AEs, poważna hipoglikemia;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ badania: badania RCT trwające co najmniej 1 rok lub włączające co najmniej 500 pacjentów; przeszukiwane bazy: PubMed, Cochrane Library Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), clinicaltrials.gov oraz nowo opublikowane w czerwcu 2015 roku badanie TECOS | <p>W ramach przeglądu z 623 referencji włączono 36 badań RCT podwójnie zaślepionych, w których uczestniczyło łącznie 54664 pacjentów włączonych do metaanalizy: 30061 pacjentów w grupie inhibitorów DPP-4 oraz 24603 pacjentów w grupie PL. Trzy próby oceniły alogliptynę (EXAMINE, Pratley 2009 i Nauck 2009), 5 prób – linagliptynę, 7 prób – saksagliptynę, 14 prób – sitagliptynę oraz 8 prób – wildagliptynę. Oceniono badania w wg <i>Cochrane Collaboration</i>, jako dobrej wiarygodności (niskie ryzyko błędu systematycznego).</p> | <p>Wnioski: <i>Nie wykazano znaczących korzyści krótkotrwałej terapii inhibitorami DPP-4 względem oceny zachorowania/zgonów oraz mikro/i makro-naczyniowych komplikacji u pacjentów z cukrzycą typu II. Lecz potwierdzono niebezpieczeństwo wzrastającego ryzyka wystąpienia niewydolności serca na podstawie badania SAVOR-TIMI 53 oraz wzrostu ryzyka ostrego zapalenia trzustki. Jednak ogólny profil</i></p> |



| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---|--|---|---|
| <p>Wang 2016 [3]</p> <p>Źródło <i>finansowania:</i></p> <p>Brak</p> <p>Podtyp <i>badania: IA</i></p> | <p>Cel: Aktualizacja metaanalizy względem wpływu dostępnych terapii inhibitorów DPP-4 i GLP-1 na występowanie większych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) z arytmia i niewydolnością serca u pacjentów z cukrzycą typu II.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do listopada 2014.</p> | <p>kryteria wykluczenia: ramiona z follow-up <52 tyg i <500 pacjentów w ramieniu;</p> <p>Populacja: dorośli pacjenci z cukrzycą typu II;</p> <p>Interwencja: inhibitor DPP-4 (wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna lub alogliptyna) lub GLP-1;</p> <p>Komparator: placebo i/lub aktywny komparator;</p> <p>Punkty końcowe: 1 lub więcej punktów końcowych dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), arytmia i niewydolność serca;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCTfazy III i IV trwające co najmniej 24 tygodnie oraz włączające co najmniej 100 pacjentów w jednym ramieniu; • przeszukiwane bazy: PubMed, EMBASE, Cochrane Library Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), clinicaltrials.gov • ograniczenia: pełny tekst lub niepublikowane z zakończonymi wynikami w języku angielskim <p>kryteria wykluczenia: brak oceny co najmniej 1 z wyszczególnionych punktów końcowych, cukrzyca typu I, brak cukrzycy</p> | <p>kryteria wykluczenia: ramiona z follow-up <52 tyg i <500 pacjentów w ramieniu;</p> <p>stosunku korzyści do ryzyka dla grupy leczonych DPP-4 nie przewyższa zapobiegania komplikacji klinicznych związanych z cukrzycą typu II.</p> |
| <p>Wang 2016 z 4947 tytułów referencji włączono 98 badań RCT oraz dodatkowo dwa nowo opublikowane badania TECOS i ELIXA – łącznie 100 RCT, w których uczestniczyło łącznie 54758 pacjentów w grupie terapii opartych na leku inkretynowym (DPP-4 i GLP-1) oraz 48175 pacjentów w grupie komparatora. 8 prób oceniano alogliptynę, 13 prób – linagliptynę, 11 prób – saksagliptynę, 27 prób – sitagliptynę oraz 9 prób – wildagliptynę. Oceniono badania w wg <i>Cochrane Collaboration</i> (44 badań – z adekwatnie wygenerowaną randomizacją, 38 badań – allocation concealment, 81 badań – zaślepienie pacjentów i opiekunów, 70 badań – zaślepienie oceniających wyniki).</p> | <p>Wyniki: Saksagliptyna związana była ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca (OR=1,23 (95% CI: 1,03; 1,46)), a sitagliptyna z istotnie zmniejszonym ryzykiem wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny względem aktywnej kontroli (OR=0,39 (95% CI: 0,18; 0,82)). Alogliptyna nie wiąże się ze znaczącymi wzrostem ryzyka wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny (OR=0,86 (95% CI: 0,69; 1,07)), czy zgonu z związanego ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (OR=0,78 (95% CI: 0,28; 9,87)), czy zawału serca niezakończonego zgonem (OR=1,06 (95% CI: 0,86; 1,31)), czy udaru niezakończonego zgonem (OR=0,86 (95% CI: 0,54; 1,36)), czy niewydolnością serca (OR=1,22 (95% CI: 0,92; 1,60)), czy niestabilnej duszności bolesnej (OR=0,86 (95% CI: 0,58; 1,28)), czy arytmii (OR=1,25 (95% CI: 0,44; 3,52)).</p> | <p>Wnioski: U pacjentów z cukrzycą typu II eksanatyd może zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii, a sitagliptyna może redukować ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny, jednak wymaga to jeszcze potwierdzenia w dodatkowych badaniach.</p> | <p>W ramach przeglądu Wang 2016 z 4947 tytułów referencji włączono 98 badań RCT oraz dodatkowo dwa nowo opublikowane badania TECOS i ELIXA – łącznie 100 RCT, w których uczestniczyło łącznie 54758 pacjentów w grupie terapii opartych na leku inkretynowym (DPP-4 i GLP-1) oraz 48175 pacjentów w grupie komparatora. 8 prób oceniano alogliptynę, 13 prób – linagliptynę, 11 prób – saksagliptynę, 27 prób – sitagliptynę oraz 9 prób – wildagliptynę. Oceniono badania w wg <i>Cochrane Collaboration</i> (44 badań – z adekwatnie wygenerowaną randomizacją, 38 badań – allocation concealment, 81 badań – zaślepienie pacjentów i opiekunów, 70 badań – zaślepienie oceniających wyniki).</p> |



5. Uzupełnienie dodatkowej oceny bezpieczeństwa

W ramach AKL opisano w rozdziale 5.6. (Dane o bezpieczeństwie z badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu) badanie White 2013 (EXAMINE) do którego w ramach aktualizacji do grudnia 2016 roku odnaleziono jeszcze dwie publikacje *White 2016a* [4] i *White 2016b* [5]. W badaniu EXAMINE oceniano czy zastosowanie alogliptyny zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Dodatkowo w analizie White 2016a badano jak alogliptyna w obecności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) stosowanego w wysokich dawkach wpływa na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych. U 3323 pacjentów (62%) z badania EXAMINE stosowano inhibitor ACE (1681 w grupie ALO i 1642 w grupie PL). Porównywalne wyniki w ocenie wystąpienia zgonu spowodowanego zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zawału serca niezakończonego zgonem, czy udaru niezakończonego zgonem pomiędzy ALO i PL z zastosowaniem inhibitora ACE ($p=0,76$), i u tych niestosujących inhibitora ACE ($p=0,62$). Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz niewydolność serca wystąpił u 6,8% pacjentów w grupie ALO i u 7,2% pacjentów w grupie PL, u stosujących inhibitory ACE. Podsumowując, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie tych punktów końcowych w populacji pacjentów z cukrzycą typu II stosujących inhibitory ACE.

W badaniu EXAMINE na podstawie publikacji White 2016b ryzyko wystąpienia zdarzeń zakończonych zgonem u pacjentów z cukrzycą typu 2 i z pierwszym zawałem serca niezakończonym zgonem, z hospitalizacją z powodu dusznicy bolesnej czy z hospitalizacją wskutek niewydolności serca lub z udarem porównano również z pacjentami u których nie wystąpiły większe sercowo-naczyniowe zdarzenia niezakończone zgonem. W grupie ALO zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych wystąpił u 4,1% pacjentów, a w grupie PL u 4,9% pacjentów (HR=0,85 (95% CI: 0,66; 1,10)). U 736 pacjentów (13,7%) wystąpiło pierwsze zdarzenie sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (5,9% - zawał serca, 1,1% - udar, 3% - hospitalizacja z powodu niewydolności serca i 3,8% - dusznica bolesna). Hazard względny dla zgonu w porównaniu do pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie niezakończone zgonem wyniósł 3,12 po zawale serca ($p<0,0001$), 4,96 po hospitalizacji z powodu niewydolności serca ($p<0,0001$), 3,08 po udarze ($p=0,011$) i 1,66 po dusznicy bolesnej ($p=0,164$). Zgony po zdarzeniach sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem były porównywalne w obu grupach ALO vs PL. Zatem ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego było wyższe po postrandomizacyjnym zdarzeniu CV niezakończonym zgonem, szczególnie w przypadku niewydolności serca względem tych, którzy nie doświadczyli zdarzeń sercowo-naczyniowych (ale porównywalne w grupach ALO vs PL).

6. Piśmiennictwo

1. Cheng W, Pan Y, Xu Q Combined use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin reduces blood sugar level and improves pancreatic islet +- cell function in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis *Int J Clin Exp Med.* 2016; 9(11): 20624 – 20632.
2. Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J, Buisson M, Archambault P, Pouchain D, Vaillant-Roussel H, Gueyffier F, Faillie J-L, Perault-Pochat M-C, Cornu C, Boussageon R. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metab* 2016; 43(1): 48-58.
3. Wang T, Wang F, Zhou J, Tang H, Giovenale S Adverse effects of incretin-based therapies on major cardiovascular and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32(8): 843 – 857.
4. White WB, Wilson CA, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Heller SK, Mehta CR, Nissen SE, Zannad F, Kupfer S Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and major cardiovascular outcomes

in type 2 diabetes mellitus treated with the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin Hypertension. 2016; 68(3): 606 – 613.

5. 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.

