



# Wildagliptyna (Glypvilo<sup>®</sup>) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

#### **Autorzy**



#### **Dane kontaktowe**

HealthQuest sp. z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl  
<http://www.healthquest.pl>

#### **Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez KRKA Polska sp. z o.o.

#### **Zamawiający**

KRKA Polska sp. z o.o.  
ul. Równoległa 5  
02-235 Warszawa

# Spis treści

Spis treści .....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
Słowa kluczowe .....	21
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>22</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>24</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne .....	25
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	26
<b>3 Metody .....</b>	<b>30</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	30
3.1.1 Kryteria włączenia .....	30
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	32
3.2 Źródła danych .....	33
3.3 Strategia wyszukiwania badań .....	33
3.4 Selekcja informacji .....	38
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	38
3.6 Strategia ekstrakcji danych .....	39
3.7 Analiza statystyczna .....	39
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>41</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych .....	41
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych .....	47
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	50
4.2.1 Metody badań randomizowanych .....	54
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych .....	61
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia .....	64
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	66
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych .....	69
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia .....	71
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	76
<b>5 Analiza skuteczności .....</b>	<b>78</b>
5.1 WIL vs SU (monoterapia) .....	79
5.1.1 Kontrola glikemii .....	79
5.1.1.1 Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowych .....	79
5.1.1.2 Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie .....	80
5.1.1.3 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7% .....	82
5.1.1.4 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% .....	83
5.1.1.5 Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% .....	84

5.1.1.6	Redukcja HbA <sub>1c</sub> o $\geq 0,7\%$ .....	86
5.1.1.7	Redukcja HbA <sub>1c</sub> o $\geq 0,5\%$ .....	87
5.1.1.8	Zmiana FPG od wartości początkowych .....	88
5.1.2	Zmiana masy ciała .....	89
5.1.3	Gospodarka lipidowa .....	89
5.1.4	Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinoporność .....	92
5.2	WIL + SU vs INS + SU .....	94
5.2.1	Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii i wzrostu masy ciała $\geq 3\%$ .....	94
5.2.2	Zmiana HbA <sub>1c</sub> .....	97
5.2.3	Zmiana masy ciała .....	98
5.2.4	Zmiana wyniku kwestionariusza TSQM-9 .....	99
5.3	WIL + MET + SU vs GLA + MET + SU .....	100
5.3.1	Kontrola glikemii .....	103
5.3.2	Zmiana masy ciała .....	104
5.4	WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET .....	104
5.4.1	Kontrola glikemii .....	104
5.4.1.1	Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowych .....	104
5.4.1.2	Odpowiedź na leczenie .....	107
5.4.1.3	Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7% .....	109
5.4.1.4	Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> $\leq 6,5\%$ .....	113
5.4.1.5	Redukcja HbA <sub>1c</sub> o 0,7% .....	114
5.4.1.6	Zmiana FPG od wartości początkowych .....	115
5.4.2	Zmiana masy ciała .....	117
5.4.3	Gospodarka lipidowa .....	118
5.4.4	Zmiana średniej dobowej dawki insuliny .....	118
5.4.5	Zmiana średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny .....	120
5.4.6	Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne .....	120
<b>6</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>122</b>
6.1	WIL vs SU .....	122
6.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	122
6.1.2	Hipoglikemia .....	125
6.1.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	126
6.1.4	Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA .....	129
6.2	WIL+SU vs INS+SU .....	135
6.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	135
6.2.2	Hipoglikemia .....	138
6.2.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	140
6.2.4	Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA .....	143

6.3	WIL + MET + SU vs GLA + MET + SU .....	147
6.3.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	149
6.3.2	Hipoglikemia.....	149
6.3.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	150
6.3.4	Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA .....	150
6.4	WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET .....	152
6.4.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	154
6.4.2	Hipoglikemia.....	159
6.4.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	164
6.4.4	Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA .....	168
7	Analiza efektywności praktycznej .....	174
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	175
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 175	
8.2	Europejska Agencja Leków.....	175
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków .....	176
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	177
9	Ograniczenia .....	178
10	Dyskusja.....	181
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań .....	187
12	Wnioski.....	197
13	Aneks .....	200
13.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	200
13.2	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane .....	201
13.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	203
13.4	Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS) <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
13.4.1	Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
13.4.2	Wersja dla badań kohortowych .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
13.5	Metoda Buchera .....	208
13.6	Spis badań włączonych .....	209
13.7	Spis badań wykluczonych.....	210
13.8	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy .....	218
13.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	224
	Spis rycin .....	226
	Spis tabel .....	231
	Bibliografia .....	236

## Wykaz skrótów i akronimów

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ACE	<i>American College of Endocrinology</i>
ACP	<i>American College of Physicians</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FAS	analiza pełnego zestawu (ang. <i>full analysis set</i> )
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPG	stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i> )
FPI	stężenie insuliny w osoczu na czczo (ang. <i>fasting plasma insulin</i> )
FPPr	stężenie proinsuliny w osoczu na czczo (ang. <i>fasting plasma proinsulin</i> )
GGN	górną granicę normy
GLA	insulina glargine
GLIB	glibenklamid
GLIK	gliklazyd
GLIM	glimepiryd
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobina glikowana
HDL-C	cholesterol - lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein cholesterol</i> )
HOMA-IR	wskaźnik oceny insulinooporności (ang. <i>Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance</i> )
HOMA-B	wskaźnik oceny funkcjonowania komórek B (ang. <i>Homeostasis model assessment-beta cell function</i> )
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
INS	insulina
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
LDL-C	cholesterol - lipoproteina o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i> )
MET	metformina
MZ	Ministerstwo Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego lub uniknięcia dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )

ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAD	doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. <i>oral antidiabetic drug</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
p	poziom istotności statystycznej
PLA	placebo
PP	zgodnie z protokołem (ang. <i>per protocol</i> )
PPG	stężenie glukozy poposiłkowej (ang. <i>postprandial glucose</i> )
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RBP-4	białko wiążące retinol typu 4
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SU	pochodna sulfonilomocznika
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i> )
TG	trójglicerydy
TSH	hormon tyreotropowy
TSQM-9	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>
TZD	tiazolidynodion
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WIL	wildagliptyna
ZN	zdarzenia niepożądane

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Glypviso® (ChPL Glypviso), tj. jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

- w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

Wnioskowane wskazanie (tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym) jest rozszerzeniem względem obowiązującego od 1 września 2022 r. wskazania refundacyjnego dla wildagliptyny („w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)”) (Obwieszczenie MZ).

**Wnioskowane rozszerzenie aktualnie obowiązującego wskazania refundacyjnego dla wildagliptyny polega zatem na:**

- możliwości leczenia chorych, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
- możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (innego niż metformina),
- możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych,
- możliwości leczenia chorych uzupełniająco w stosunku do insuliny.

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, wynikającą z wytycznych klinicznych oraz dostępności leków refundowanych, jak również zakres projektowanego wskazania refundacyjnego, analizowaną populację ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji:

- chorzy wcześniej nieleczeni (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją),
- chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją),
- chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika,
- chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce.

W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio innymi lekami, takimi jak np. tiazolidynodiony czy akarboza, ze względu na niskie zużycie leków, potwierdzone danymi sprzedażowymi (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).



Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym wytyczne kliniczne i dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych wcześniej nieleczonych (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją): **pochodną sulfonilomocznika**,
- u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją): **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną** (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

### **Metody**

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie wildagliptyny w monoterapii, wildagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz wildagliptyny w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez metforminy) z wybranymi komparatorami. W pierwszej kolejności do analizy włączano prace, w których porównywano analizowane interwencje bezpośrednio z komparatorami (badania *head-to-head*), a w przypadku ich braku poszukiwano również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera za pomocą wspólnego komparatora. Do niniejszego przeglądu włączano również opracowania wtórne i badania efektywności praktycznej.

### **Wyniki przeglądu badań**

#### Opracowania wtórne:

Do przeglądu włączono 8 opracowań wtórnych spełniających cechy przeglądu systematycznego i opublikowanych po 2018 roku, które były niskiej (6 badań) lub krytycznie niskiej (2 badania) jakości wg skali AMSTAR 2. Wnioski z włączonych do przeglądu opracowań wtórnych wskazują na większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii i wzrostu masy ciała u chorych przyjmujących pochodną sulfonilomocznika. W opracowaniach wskazano na brak różnic pod względem ryzyka wystąpienia nowotworu i zapalenia trzustki oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, niewydolności serca i zgonu u chorych leczonych wildagliptyną i pochodną sulfonilomocznika. Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa znacząco kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia. Dodanie inhibitorów DPP-4 do insuliny związane jest również z redukcją dawki insuliny, bez istotnego wpływu na zmianę masy ciała czy ryzyko hipoglikemii.

#### Randomizowane badania kliniczne:

##### WIL vs SU

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii w populacji chorych z cukrzycą typu 2 przeprowadzono na podstawie badania Foley 2009 w horyzoncie 104 tyg. W badaniu Foley 2009 pacjenci nie byli badani pod kątem przeciwwskazań lub nietolerancji metforminy, co więcej - metformina mogła być stosowana doraźnie w przypadku nagłego wzrostu glukozy we krwi. Niemniej uznano, że przeciwwskazania/nietolerancja metforminy lub ich brak u pacjenta nie powinny mieć wpływu na wyniki leczenia wildagliptyną lub pochodną sulfonilomocznika, a tym bardziej na

ich porównanie w takiej samej grupie pacjentów, w związku z czym zdecydowano włączyć to badanie do analizy.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w monoterapii po 104 tygodniach obserwacji wykazała:

- w zakresie kontroli glikemii:
  - W populacji PP nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU pod względem redukcji HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych do końca badania, natomiast w populacji ITT wykazano istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych do końca badania w grupie SU w porównaniu do grupy WIL (MD=0,20% [95% CI: 0,01; 0,39], p=0,04). W obu populacjach górna granica przedziału ufności była wyższa niż predefiniowany próg 0,3% - nie potwierdzono hipotezy *non-inferiority*. Wyjściowe wartości HbA<sub>1c</sub> były wyższe w grupie SU w porównaniu do grupy WIL, co może tłumaczyć większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie SU w porównaniu do grupy WIL - zależność wskazującą na większą redukcję HbA<sub>1c</sub> u chorych z wyższym wyjściowym poziomem HbA<sub>1c</sub> potwierdzono w badaniu.
  - W grupie SU w porównaniu do grupy WIL obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> ≥7%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% po 104 tyg. leczenia w obu populacjach, tj. PP oraz ITT (odpowiednio: OR=0,72 [95% CI: 0,52; 0,99], p=0,04, RD=-0,06 [95% CI: -0,12; -0,00], p=0,04, NNT=na oraz OR=0,72 [95% CI: 0,54; 0,95], p=0,02, RD=-0,06 [95% CI: -0,12; -0,01], p=0,02, NNT=na). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w odsetku chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> 7-8%, którzy osiągnęli poziom HbA<sub>1c</sub> <7% po 104 tyg. leczenia.
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w odsetku chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> >6,5%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% po 104 tyg. leczenia.
  - Zarówno w populacji PP, jak i ITT wykazano istotnie statystycznie większą redukcję FPG od wartości wyjściowych do końca badania w grupie SU w porównaniu do grupy WIL (odpowiednio MD=0,53 mmol/l [95% CI: 0,07; 0,99], p=0,02 oraz MD=0,64 mmol/l [95% CI: 0,22; 1,06]).
- w zakresie zmiany masy ciała od wartości początkowych:
  - W grupie WIL obserwowano istotny statystycznie mniejszy wzrost masy ciała w porównaniu do grupy SU (MD=-0,85 kg [95% CI: -1,50; -0,20], p=0,01).
- w gospodarce lipidowej:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu lipidów w grupie WIL oraz SU, jedynie w przypadku poziomu apolipoproteiny A w grupie WIL obserwowano wzrost, natomiast w grupie SU - redukcję, co dało istotne statystycznie różnice na korzyść WIL (MD=4,26 [95% CI: 2,25; 6,27], p<0,0001).
- w parametrach oceniających funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność:
  - W grupie WIL obserwowano redukcję stężenia proinsuliny na czczo od wartości wyjściowych, natomiast w grupie SU - wzrost, co dało istotne statystycznie

różnice pomiędzy grupami na korzyść SU (MD=-8,65 [95% CI: -12,17; -5,13],  $p<0,00001$ ). Z kolei redukcja stosunku proinsulina/insulina była istotnie statystycznie większa w grupie WIL w porównaniu do grupy SU (MD=-0,06 [95% CI: -0,12; -0,004],  $p=0,03$ ), co świadczy o lepszym funkcjonowaniu komórek beta w grupie WIL w porównaniu do grupy SU.

- W grupie WIL obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost stężenia insuliny na czczo od wartości wyjściowych w porównaniu do grupy SU (MD=-11,94 [95% CI: -21,18; -2,70],  $p=0,01$ ), co świadczy o bardziej korzystnym wpływie SU na insulinooporność. Z drugiej strony, w grupie WIL obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost wskaźnika HOMA-IR w porównaniu do grupy SU (ANCOVA: MD=-0,69 [95% CI: -1,17; -0,22],  $p=0,005$ ; nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej w analizie Revman), wskazując na bardziej korzystny wpływ WIL w porównaniu do SU na insulinooporność.

Analiza bezpieczeństwa wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii po 104 tygodniach obserwacji wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych powodujących dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku oraz zgonów.
- hipoglikemia:
  - Hipoglikemia 1. stopnia występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie WIL w porównaniu do grupy SU (OR=0,28 [95% CI: 0,09; 0,86],  $p=0,03$ , RD=-0,02 [95% CI: -0,03; -0,003],  $p=0,02$ , NNT=na). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w częstości występowania  $\geq 2$  epizodów hipoglikemii u 1 pacjenta. W badaniu Foley 2009 nie odnotowano żadnego przypadku hipoglikemii  $\geq 2$ . stopnia.
- poszczególne zdarzenia niepożądane:
  - Astenia występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie WIL w porównaniu do grupy SU (OR=0,40 [95% CI: 0,20; 0,79],  $p=0,009$ , RD=-0,03 [95% CI: -0,05; -0,01],  $p=0,007$ , NNT=na). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w częstości występowania zapalenia nosogardła, grypy, bólu głowy i biegunki.
- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na kategorie wg MedDRA występujących z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji.

WIL+SU vs INS+SU

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wildagliptyny z insuliną bazową w populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych pochodną sulfonilomocznika przeprowadzono na podstawie badania Forst 2015 w horyzoncie 24 tyg.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z insuliną, jako terapii dodanych do pochodnej sulfonilomocznika po 24 tygodniach obserwacji wykazała:

- w zakresie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU w częstości występowania pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego, zdefiniowanego jako odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała ≥3% po 24 tyg. leczenia. Podobnie, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z HbA<sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii, jak również w odsetku chorych z HbA<sub>1c</sub> <7%.
  - Brak potwierdzonej hipoglikemii oraz brak wzrostu masy ciała ≥3% występował u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU (odpowiednio: OR=2,65 [95% CI: 1,19; 5,90], p=0,02, RD=0,16 [95% CI: 0,03; 0,28], p=0,01, NNT<sub>24 tyg.</sub>=7 [95% CI: 4; 31] oraz OR=2,39 [95% CI: 1,0005; 5,71], p=0,05, RD=0,12 [95% CI: 0,003; 0,23], p=0,05, NNT<sub>24 tyg.</sub>= 9 [95% CI: 5; 287]).
- w zakresie kontroli glikemii:
  - W grupie WIL+SU obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do grupy INS+SU (MD=0,32 [95% CI: 0,06; 0,58], p=0,02).
- w zakresie zmiany masy ciała:
  - Odsetek chorych, u których wystąpił ≥3% wzrost masy ciała po 24 tyg. obserwacji był istotnie statystycznie mniejszy w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU (OR=0,42 [95% CI: 0,18; 1,01], p=0,05, RD=-0,12 [95% CI: -0,23; -0,003], p=0,04, NNT<sub>24 tyg.</sub>=9 [95% CI: 5; 287]).
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU pod względem zmiany masy ciała od wartości wyjściowych po 24 tyg. leczenia.
- w zakresie zmiany wyników kwestionariusza TSQM-9:
  - Zadowolenie pacjentów z wygody stosowania było istotnie statystycznie większe w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU (MD=15,20 [95% CI: 8,16; 22,24], p<0,0001). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU pod względem zadowolenia ze skuteczności leczenia oraz ogólnego zadowolenia.

Analiza bezpieczeństwa wildagliptyny w porównaniu z insuliną, jako terapii dodanych do pochodnej sulfonilomocznika po 24 tygodniach obserwacji wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zgonów. Żadne poważne ZN nie było związane z leczeniem. W grupie INS+SU 1 pacjent zmarł z powodu poważnej sepsy, ale nie podejrzewano, aby zdarzenie to było związane z przyjmowanym leczeniem. Nie obserwowano wzrostu enzymów wątrobowych w żadnej z grup w czasie trwania badania.
- hipoglikemia:
  - U istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU występował  $\geq 1$  epizod potwierdzonej hipoglikemii (OR=0,38 [95% CI: 0,17; 0,84], p=0,02, RD=-0,16 [95%CI: -0,28; -0,03], p=0,01, NNT<sub>24 tyg.</sub>=7 [95% CI: 4; 31]).
  - Roczna częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii była istotnie statystycznie mniejsza w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU (MD=-3,80 [95% CI: -7,28; -0,32], p=0,03). W przypadku objawowej hipoglikemii wynik MD uzyskany w programie Revman nie osiągnął poziomu istotności statystycznej, natomiast wynik uzyskany w ujemnym binominalnym modelu regresji wskazuje na mniejszą częstość występowania objawowej hipoglikemii w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU. Ciężka hipoglikemia nie występowała w żadnej z analizowanych grup.
- poszczególne zdarzenia niepożądane:
  - Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania nadciśnienia w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=11,28 [95% CI: 0,61; 207,53], p=ns, RD=0,06 [95% CI: 0,005; 0,12], p=0,03, NNH<sub>24 tyg.</sub>= 16 [95% CI: 8; 210]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU w częstości występowania hiperglikemii, zapalenia nosogardła, drżenia, zapalenia oskrzeli i nudności.
- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:
  - Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zaburzeń naczyniowych w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=15,79 [95% CI: 0,89; 281,37], p=ns, RD=0,09 [95% CI: 0,02; 0,15], p=0,009, NNT<sub>24 tyg.</sub>=11 [95% CI: 6; 46]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU w częstości występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zaburzeń psychicznych.

#### WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU:

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W celu porównania

analizowanych terapii przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator - placebo. Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o 2 badania RCT - Lukashovich 2014 (WIL+MET+SU vs PLA+MET+SU) i LEAD-5 (GLA+MET+SU vs PLA+MET+SU). Na podstawie wydanych wcześniej przez AOTMiT rekomendacji uznano, że przewaga wildagliptyny nad insuliną glargine oznacza również przewagę nad insuliną NPH, insuliną detemir i insuliną degludec.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z insuliną glargine, jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, na podstawie porównania pośredniego wykazała:

- w zakresie kontroli glikemii :
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w redukcji HbA<sub>1c</sub> oraz odsetku chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% i HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%.
  - Stosowanie WIL+MET+SU było związane z istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG niż stosowanie GLA+MET+SU: MD=1,19 [95% CI: 0,33; 2,05], p<0,05.
- w zmianie masy ciała:
  - Stosowanie WIL+MET+SU powodowało mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do GLA+MET+SU, jednak dostępne na dane nie pozwoliły na ocenę poziomu istotności statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa wildagliptyny w porównaniu z insuliną glargine, jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, na podstawie porównania pośredniego wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia i poważnych zdarzeń niepożądanych.
- hipoglikemia:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w częstości występowania hipoglikemii łagodnej i ciężkiej - patrz tabela poniżej.
- poszczególne zdarzenia niepożądane:
  - Zawroty głowy występowały istotnie statystycznie częściej w grupie WIL+MET+SU w porównaniu do grupy GLA+MET+SU (OR=16,42 [95% CI: 1,02; 262,97], p<0,05, RD=0,06 [95% CI: 0,01; 0,11], p<0,05).
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w częstości występowania zapalenia dróg moczowych i bólu głowy.
- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:

- W grupie WIL+MET+SU z istotnie statystycznie większą częstością w porównaniu do grupy GLA+MET+SU występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.
- Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w grupie WIL+MET+SU w porównaniu do grupy GLA+MET+SU, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=0,72 [95% CI: 0,03; 15,79], p=ns, RD=0,06 [95% CI: 0,001; 0,12], p<0,05).
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania.

#### WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii. Mając na uwadze często występującą praktykę odsuwania w czasie intensyfikacji insulinoterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoterapii przed jej intensyfikacją.

Skuteczność wildagliptyny w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez oceniano na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio stosowanie wildagliptyny z placebo w terapii dodanej do insuliny (Fonseca 2007) lub insuliny z metforminą lub bez (Kothny 2013) w horyzoncie 24 tyg.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do insuliny i metforminy lub insuliny bez metforminy, po 24 tygodniach obserwacji wykazała:

- w zakresie kontroli glikemii:
  - W publikacji Fonseca 2007 oraz raporcie z badania pojawiły się rozbieżności odnośnie liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, jak również wartości p, w związku z czym osobno opracowano dane z podanych źródeł - w obu przypadkach wykazano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS (odpowiednio: MD=-0,30% [95% CI: -0,32; -0,28], p<0,00001 oraz MD=-0,27% [95% CI: -0,29; -0,25], p<0,00001). W badaniu Kothny 2013 po 24 tyg. leczenia w grupie WIL+INS±MET obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (MD=-0,72 [95% CI: -0,94; -0,50], p<0,00001).
  - W badaniu Fonseca 2007 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS w odsetku chorych, którzy osiągnęli poziom HbA<sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia. W badaniu Kothny 2013 w grupie WIL+INS±MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> ≥7%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% w porównaniu do grupy PLA+INS±MET po 24 tyg. leczenia zarówno w populacji całkowitej (OR=5,26 [95% CI: 2,65; 10,43], p<0,00001, RD=0,17 [0,11; 0,23], p<0,00001, NNT<sub>24 tyg.</sub>=6 [95% CI: 5; 10]), jak i w subpopulacjach chorych przyjmujących w ramach

leczenia podstawowego insulinę w połączeniu z metforminą (OR=4,84 [95% CI: 2,03; 11,52], p=0,0004, RD=0,16 [95% CI: 0,08; 0,24], p<0,0001, NNT<sub>24 tyg.</sub>=7 [95% CI: 5; 13]) oraz insulinę bez metforminy (OR=5,96 [95% CI: 1,95; 18,23], p=0,002, RD=0,19 [95% CI: 0,09; 0,29], p=0,0003, NNT<sub>24 tyg.</sub>=6 [95% CI: 4; 12]). Taką samą zależność obserwowano w badaniu Kothny 2013 u chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> 7-8%, jedynie w subpopulacji chorych przyjmujących jako leczenie podstawowe insulinę bez metforminy nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.

- W badaniu Kothny 2013 w grupie WIL+INS±MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w porównaniu do grupy PLA+INS±MET po 24 tyg. leczenia zarówno w populacji całkowitej (OR=3,50 [95% CI: 1,27; 9,66], p=0,02, RD=0,05 [95% CI: 0,01; 0,09], p=0,009, NNT<sub>24 tyg.</sub>=19 [95% CI: 11; 76]), jak i w subpopulacji chorych przyjmujących w ramach leczenia podstawowego insulinę w połączeniu z metforminą (OR=7,15 [95% CI: 1,58; 32,34], p=0,01, RD=0,08 [95% CI: 0,03; 0,14], p=0,003, NNT<sub>24 tyg.</sub>=13 [95% CI: 8; 36]), jedynie w subpopulacji chorych nieprzyjmujących metforminy nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.
- W badaniu Fonseca 2007 zarówno na podstawie danych z publikacji, jak i raportu wykazano istotnie statystycznie większą redukcję FPG od wartości wyjściowych do końca badania w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS (odpowiednio MD=-0,60 mmol/l [95% CI: -0,69; -0,51], p<0,00001 oraz MD=-0,25 mmol/l [95% CI: -0,33; -0,17]), podczas gdy autorzy badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w redukcji FPG, przy czym dane wskazują na błąd w publikacji. W badaniu Kothny 2013 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET pod względem zmiany FPG od wartości wyjściowych, zarówno w populacji całkowitej, jak i w subpopulacjach chorych przyjmujących metforminę i nieprzyjmujących metforminy.
- w zakresie zmiany masy ciała od wartości początkowych:
  - Zgodnie z danymi autorów badania Fonseca 2007, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS pod względem zmiany masy ciała po 24 tyg. leczenia, podczas gdy oszacowania w programie Revman przy założeniu pełnej populacji wskazują, że w grupie WIL+INS wzrost średniej masy ciała po 24 tyg. leczenia był istotnie statystycznie większy w porównaniu do grupy PLA+INS (MD=0,70 kg [95% CI: 0,63; 0,77], p<0,00001).
  - W badaniu Kothny 2013 obserwowano niewielki wzrost średniej masy ciała w grupie WIL+INS±MET oraz redukcję w grupie PLA+INS±MET, jednak dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej dla różnicy na poziomie 0,5 kg pomiędzy grupami.
- w gospodarce lipidowej:
  - W badaniu Fonseca 2007 w grupie WIL+INS obserwowano redukcję stężenia cholesterolu całkowitego, natomiast w grupie PLA+INS - wzrost, co dało istotne statystycznie różnice na korzyść WIL+INS (MD=-4,0±1,8%, p=0,026).



Podobnie, w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS obserwowano istotną statystycznie redukcję cholesterolu LDL ( $-5,8 \pm 2,9\%$ ,  $p=0,048$ ) oraz cholesterolu nie-HDL ( $-5,5 \pm 2,5\%$ ,  $p=0,026$ ). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu triacyloglicerolu, cholesterolu HDL oraz VLDL w grupie WIL+INS oraz PLA+INS.

- w zakresie zmiany średniej dobowej dawki insuliny:
  - Zgodnie z danymi autorów badania Fonseca 2007, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS pod względem zmiany średniej dobowej dawki insuliny po 24 tyg. leczenia, podczas gdy oszacowania w programie Revman na podstawie danych z raportu wskazują, że w grupie WIL+INS wzrost średniej dobowej dawki insuliny po 24 tyg. leczenia był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu do grupy PLA+INS (MD=-2,33 j./d [95% CI: -2,89; -1,77],  $p<0,00001$ ). W badaniu Kothny 2013 obserwowano większą redukcję średniej dobowej dawki insuliny w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (MD=-0,91 j./d), jednak dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej.
- w zakresie zmiany średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS pod względem zmiany średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny po 24 tyg. leczenia.
- w stosowaniu leków doraźnych:
  - W badaniu Kothny 2013 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w odsetku chorych, którzy stosowali leczenie doraźne po 24 tyg. obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa wildagliptyny w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do insuliny i metforminy lub insuliny bez metforminy, po 24 tygodniach obserwacji wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych powodujących dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku, zgonów, zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych o określonym ryzyku, klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych w obszarze narządów wewnętrznych oraz innych istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych.
  - Wykazano trend w kierunku mniejszej częstości występowania klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=0,09 [95% CI: 0,01; 1,69],  $p=ns$ , RD=-0,03 [95% CI: -0,06; -0,002],  $p=0,04$ , NNH=na).
- hipoglikemia:

- W badaniu Fonseca 2007 łącznie odnotowano 113 zdarzeń hipoglikemii (w tym 0 ciężkich) w grupie WIL+INS i 185 zdarzeń hipoglikemii (w tym 6 ciężkich) w grupie PLA+INS, co daje częstość hipoglikemii na poziomie odpowiednio 1,95 (0,00) oraz 2,96 (0,10) zdarzeń na pacjenta rocznie -  $p < 0,001$  ( $p = 0,032$ ) - różnice istotne statystycznie na korzyść grupy WIL+INS. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS w odsetku chorych, u których wystąpił  $\geq 1$  epizod potwierdzonej lub poważnej hipoglikemii.
- W badaniu Kothny 2013 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS $\pm$ MET oraz PLA+INS $\pm$ MET w odsetku chorych, u których wystąpiły  $\geq 1$ , 1, 2,  $>2$  epizody hipoglikemii, jak również epizody hipoglikemii powodujące przerwanie leczenia, 2. stopnia, z podejrzeniem 2. stopnia oraz ciężkie epizody hipoglikemii.
- poszczególne zdarzenia niepożądane:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS $\pm$ MET oraz PLA+INS $\pm$ MET w częstości występowania nadpotliwości, zawrotów głowy, drżenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, astenii, spadku cukru we krwi, bólu głowy, grypy, biegunki, nudności.
- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:
  - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały istotnie statystycznie częściej w grupie WIL+INS $\pm$ MET w porównaniu do grupy PLA+INS $\pm$ MET (OR=2,29 [95% CI: 1,47; 3,57],  $p = 0,0002$ , RD=0,09 [95% CI: 0,02; 0,17]\*,  $p = 0,01^*$ , NNH<sub>24 tyg.</sub>=10 [95% CI: 7; 22]).
  - Zakażenia i zarażenia pasożytnicze występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS w badaniu Fonseca 2007 (OR=0,54 [95% CI: 0,34; 0,88],  $p = 0,01$ , RD=-0,14 [95% CI: -0,25; -0,03],  $p = 0,01$ , NNH<sub>24 tyg.</sub>=na), natomiast zupełnie odwrotną zależność zaobserwowano w badaniu Kothny 2013 (OR=1,71 [95% CI: 1,05; 2,79],  $p = 0,03$ , RD=0,08 [95% CI: 0,01; 0,15],  $p = 0,03$ , NNH<sub>24 tyg.</sub>=12 [95% CI: 6; 118]).
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS $\pm$ MET oraz PLA+INS $\pm$ MET w częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w podziale na kategorie wg MedDRA występujących z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji.

#### Badania efektywności praktyczne]

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla porównania wildagliptyny z pochodną sulfonylomocznika w monoterapii, wildagliptyny z insuliną w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, wildagliptyny z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz wildagliptyny w skojarzeniu z insuliną z intensyfikacją insulinoaterapii lub placebo.

## Wnioski

### WIL vs SU

W populacji *per protocol* nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w redukcji HbA<sub>1c</sub>, jednak kryterium wymagane do potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* nie zostało osiągnięte. Podobnie, wyniki w populacji ITT na podstawie danych z raportu wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie SU w porównaniu do grupy WIL. Wyjściowe wartości HbA<sub>1c</sub> były wyższe w grupie SU w porównaniu do grupy WIL, co mogło wpłynąć na większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie SU - zależność wskazującą na większą redukcję HbA<sub>1c</sub> u chorych z wyższym wyjściowym poziomem HbA<sub>1c</sub> potwierdzono w badaniu. **Stosowanie pochodnej sulfonilomocznika związane było jednak z istotnie statystycznie większym przyrostem masy ciała w stosunku do wartości początkowej oraz z istotnie statystycznie większą częstością występowania hipoglikemii w porównaniu do WIL. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach, jedynie astenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie SU.**

### WIL+SU vs INS+SU

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> po 24 tygodniach leczenia u chorych przyjmujących insulinę bazową, przy większym odsetku chorych ze wzrostem masy ciała  $\geq 3\%$  oraz zwiększonej częstości występowania hipoglikemii, tym samym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania pierwszorzędownego, złożonego punktu końcowego, składającego się z odsetka chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$  bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała  $\geq 3\%$ . Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach, wykazano trend w kierunku większej częstości występowania nadciśnienia i zaburzeń naczyniowych w grupie WIL, jednak wyniki OR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

### WIL+MET+SU vs INS+MET+SU

Zbliżoną skuteczność pod względem redukcji HbA<sub>1c</sub> wykazano również w przypadku wildagliptyny i insuliny glargine w terapii trzylekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, jedynie w przypadku redukcji FPG osiągnięto istotną statystycznie przewagę na korzyść insuliny glargine. Stosowanie WIL+MET+SU powodowało mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do GLA+MET+SU, jednak dostępne na dane nie pozwoliły na ocenę poziomu istotności statystycznej.

Zdarzenia niepożądane łącznie, w tym zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia i poważne zdarzenia niepożądane, jak również hipoglikemia występowały z porównywalną częstością w grupie wildagliptyny i insuliny glargine. Zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania występowały istotnie statystycznie częściej w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy insuliny glargine, jednak nie są to poważne zaburzenia i ich większa częstość występowania nie powinna istotnie wpływać na stosunek korzyści do ryzyka stosowania wildagliptyny.

### WIL + INS $\pm$ MET vs PLA + INS $\pm$ MET

**W badaniach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść wildagliptyny w zakresie kontroli glikemii, tj. zmiany HbA<sub>1c</sub>, przy czym należy pamiętać, że wildagliptyna porównywana jest z placebo, a nie intensyfikacją insulinoterapii - z dużym**

prawdopodobieństwem można przyjąć, że zwiększenie dobowej dawki insuliny w ramieniu komparatora zniwelowałoby różnice pomiędzy grupami w redukcji HbA<sub>1c</sub>. W badaniach nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których występowały epizody hipoglikemii. Zgodnie z danymi autorów badania Fonseca 2007, nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany masy ciała (obliczenia własne wskazujące na przewagę PLA są ograniczone ze względu na założenia dotyczące liczebności populacji), a w badaniu Kothny 2013 dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej dla różnicy na poziomie 0,5 kg pomiędzy grupami. Dodatkowo, **wykazano korzystny wpływ wildagliptyny na stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C oraz nie-HDL-C**. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach, jedynie zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały istotnie statystycznie częściej, natomiast zakażenia i zarażenia pasożytnicze istotnie statystycznie rzadziej w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy placebo.

#### Opracowania wtórne

Wnioski z włączonych do przeglądu opracowań wtórnych wskazują na **większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii i wzrostu masy ciała u chorych przyjmujących pochodną sulfonilomocznika**. W opracowaniach wskazano na brak różnic pod względem ryzyka wystąpienia nowotworu i zapalenia trzustki oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, niewydolności serca i zgonu u chorych leczonych wildagliptyną i pochodną sulfonilomocznika. **Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa znacząco kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia. Dodanie inhibitorów DPP-4 do insuliny związane jest również z redukcją dawki insuliny**, bez istotnego wpływu na zmianę masy ciała czy ryzyko hipoglikemii.

#### Podsumowanie

Na podstawie zebranych w ramach przeglądu systematycznego dowodów naukowych, można wnioskować o porównywalnej skuteczności w zakresie kontroli glikemii wildagliptyny i pochodnych sulfonilomocznika oraz wildagliptyny i insuliny, jedynie w przypadku porównania wildagliptyny i insuliny w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika redukcja HbA<sub>1c</sub> była większa w grupie insuliny, kosztem większego ryzyka wzrostu masy ciała i większego ryzyka wystąpienia hipoglikemii. W przypadku porównania z pochodną sulfonilomocznika **wildagliptynę charakteryzuje korzystny wpływ na masę ciała oraz profil bezpieczeństwa, w szczególności w zakresie hipoglikemii**. W przypadku porównania z insuliną wildagliptynę dodatkowo charakteryzuje możliwość odsunięcia w czasie kosztownej i budzącej obawy wśród pacjentów insulinoterapii.

Wildagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 dostępna jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Obecnie żaden lek z grupy inhibitorów DPP-4 nie jest objęty refundacją w Polsce we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym. Wprowadzenie finansowania preparatów wildagliptyny, refundowanych „szeroko” już w wielu krajach na świecie, pozwoli na wdrożenie terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwie. Stosowanie wildagliptyny, jako inhibitora DPP-4, jest zalecane m.in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2022 r. zarówno w monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy), jak również na

kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trzylekowej, w wytycznych NICE 2022 - w terapii dwu- i trzylekowej oraz kiedy metformina jest niewskazana, w wytycznych AACE/ACE 2020 - na 2, 3 oraz 4 etapie leczenia przeciwcukrzycowego i innych (ESC/EASD 2019, ACP 2017, SIGN 2017).

W wyniku wprowadzenia refundacji wildagliptyny spodziewany jest **wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej**, zwłaszcza u chorych z dużą masą ciała i wysokim ryzykiem hipoglikemii, która pozwoli wydłużyć czas trwania znacznie tańszej i wygodniejszej dla pacjentów terapii doustnej w porównaniu do insulinoterapii.

Uwzględniając ugruntowaną pozycję analizowanych leków w terapii cukrzycy typu 2 nie należy spodziewać się przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych w analizowanym problemie decyzyjnym.

## Słowa kluczowe

wildagliptyna, cukrzyca typu 2, analiza kliniczna

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Glypviso® (ChPL Glypviso).

Wildagliptyna należy do grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Jest to lek podawany doustnie w postaci tabletek. Po raz pierwszy został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicine Agency*) we wrześniu 2007 roku, jako produkt leczniczy wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy glikemii (ChPL Galvus).

**Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym** dla preparatu Glypviso® - obejmuje stosowanie wildagliptyny, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 (ChPL Glypviso):

- w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem obowiązującego od 1 września 2022 r. wskazania refundacyjnego dla wildagliptyny (*„W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)”*), stąd w raporcie uwzględniono jedynie składowe rozszerzające obowiązujące obecnie wskazanie refundacyjne (Obwieszczenie MZ).

**Wnioskowane rozszerzenie aktualnie obowiązującego wskazania refundacyjnego dla wildagliptyny polega zatem na:**

1. możliwości leczenia chorych, u których stosowanie metforminy jest nieodpowiednie z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;
2. możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (innego niż metformina);
3. możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych;
4. możliwości leczenia chorych uzupełniająco w stosunku do insuliny.

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy, wynikającą z wytycznych klinicznych oraz dostępności leków refundowanych w Polsce, jak również zakres projektowanego wskazania refundacyjnego, w niniejszym raporcie uwzględniono następujące populacje chorych:

- chorzy wcześniej nieleczeni (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją),
- chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją),
- chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika,

- chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Glypviso) wildagliptyna wskazana jest również w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, gdy leki te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii, jednak mając na uwadze brak refundacji i/lub niskie zużycie w Polsce pozostałych leków przeciwcukrzycowych (np. tiazolidynodiony - chorzy leczeni pioglitazonem stanowią ok. [REDAKTED] chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub pioglitazonem, a sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. [REDAKTED] sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika łącznie<sup>1</sup>; akarboza - 0,8% udział w rynku refundowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych w 2021 roku na podstawie liczby sprzedanych DDD (DGL 2021)), zdecydowano o nie uwzględnianiu innych wskazań w raporcie.

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym wytyczne kliniczne i dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych wcześniej nieleczonych (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją): **pochodną sulfonilomocznika**,
- u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją): **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną** (w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii - dopuszczalne włączenie badań kontrolowanych placebo).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz ich charakterystykę przedstawiono w osobnym dokumencie (patrz: [REDAKTED]  
*Wildagliptyna (Glypviso®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022*).

---

<sup>1</sup> Na podstawie danych sprzedażowych pioglitazonu (dane Wnioskodawcy) oraz danych sprzedażowych metforminy i pochodnych sulfonilomocznika (dane NFZ: raport NFZ z 2019 r. i Komunikat DGL 2021).



## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO(S), przedstawiono w odrębnym dokumencie: ██████████

██████████ *Wildagliptyna (Glypviso®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.* Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa wildagliptyny według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1 Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz: <ul style="list-style-type: none"> <li>• u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;</li> <li>• pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;</li> <li>• metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika;</li> <li>• insuliny w ustalonej dawce (z metforminą lub bez metforminy).</li> </ul>
Interwencja (I)	Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wildagliptyna;</li> <li>• wildagliptyna + pochodna sulfonilomocznika;</li> <li>• wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika;</li> <li>• wildagliptyna+insulina±metformina.</li> </ul>
Komparator (C)	Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodna sulfonilomocznika;</li> <li>• insulina bazowa + pochodna sulfonilomocznika;</li> <li>• insulina bazowa + metformina + pochodna sulfonilomocznika;</li> <li>• intensyfikacja insulinoterapii±metformina<sup>†</sup>.</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrola glikemii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowych;</li> <li>○ roczna procentowa zmiana HbA<sub>1c</sub>;</li> <li>○ odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie;</li> <li>○ odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7%;</li> <li>○ odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%;</li> <li>○ odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7% bez hipoglikemii;</li> <li>○ odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7% bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała;</li> <li>○ redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥1%, ≥0,7%, ≥0,5%;</li> <li>○ zmiana FPG od wartości początkowych;</li> </ul> </li> <li>• zmiana masy ciała od wartości początkowych;</li> <li>• odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne;</li> <li>• zmiany w gospodarce lipidowej;</li> <li>• zmiana parametrów oceniających funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmiana poziomu insuliny na czczo w osoczu;</li> </ul> </li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmiana poziomu proinsuliny na czczo w osoczu;</li> <li>○ stosunek proinsulina/insulina;</li> <li>○ HOMA-IR;</li> <li>○ HOMA-B;</li> <li>● czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie;</li> <li>● poposiłkowe stężenie parametrów cukrzycowych;</li> <li>● zmiana wyniku kwestionariusza TSQM-9;</li> <li>● zmiana średniej dobowej dawki insuliny;</li> <li>● zmiana średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny;</li> <li>● jakość życia.</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● zdarzenia niepożądane łącznie;</li> <li>● zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;</li> <li>● zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>● poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>● zgony;</li> <li>● inne istotne klinicznie zdarzenia niepożądane;</li> <li>● hipoglikemia;</li> <li>● poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością <math>\geq 5\%</math> w którejkolwiek z grup;</li> <li>● zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością <math>\geq 5\%</math> w którejkolwiek z grup.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Badania randomizowane z grupą kontrolną;</li> <li>● opracowania wtórne;</li> <li>● badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>

\* w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii - dopuszczalne włączenie badań kontrolowanych placebo.

## 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Cukrzyca jest chorobą społeczną - na świecie chorobowość przekracza 1% i stale rośnie. Według prognoz przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie ~360 mln osób chorych na cukrzycę, a w 2040 r. - ~ 640 mln. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a najbardziej u osób w średnim wieku (45-64 lat). Zjawiskowo to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku, a nie jak dotychczas - zwiększenia chorobowości wraz z wiekiem. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nieznaną (nierozpoznana). ONZ uznała cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną (Szczeklik 2019).

Chorobowość w **cukrzycy typu 2** w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima i niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność w Polsce szacuje się na ~200 na 100 000 osób na rok. Wiek zachorowania: na ogół >30 r.ż., zapadalność

zwiększa się z wiekiem do 75 r.ż., później się zmniejsza. Umieralność: w Polsce ~15 na 100 000 osób (> 75. r.ż. ->120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych (Szczeklik 2019).

Zgodnie z danymi NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) w Polsce w latach 1980-2014 stale wzrastała liczba chorych na cukrzycę. W 2018 roku w naszym kraju było prawie 2,9 mln chorych na cukrzycę powyżej 18 r.ż., co odpowiada 9,1% populacji dorosłych. Szczegółowe dane o liczbie chorych na cukrzycę we wspomnianych latach przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ) (NFZ 2019).

Rok	Liczba chorych w tys. - ogółem	% populacji dorosłych	Współczynnik chorobowości na 1000 dorosłych - ogółem	Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych - ogółem
2013	2 485	7,9%	78,9	77,6
2014	2 550	8,1%	80,9	78,2
2015	2 613	8,3%	82,9	78,9
2016	2 709	8,6%	85,9	80,5
2017	2 794	8,9%	88,7	81,9
2018	2 864	9,1%	91,0	82,9

## 2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się 9 grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy (Obwieszczenie MZ):

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich;
- 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insulin;
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina;
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika;
- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza;
- 85.0, Hormony trzustki - glukagon;
- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny;
- 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1;
- 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4.

**Od 1 września 2022 r. rozpoczęto refundację inhibitorów DPP-4 (leki oryginalne dla wildagliptyny, sitagliptyny i leku złożonego sitagliptyna/metofrmina) w ramach grupy limitowej 258.0 u chorych z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli**

glikemii - wartość HbA1c >7% (przez co najmniej 3 miesiące). Na wykazie nie znalazł się natomiast lek złożony wildagliptyna/metformina.

Glypviso® nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych i nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych (Obwieszczenie MZ).

W tabeli poniżej umieszczono zestawienie aktualnie refundowanych grup leków wraz ze wskazaniami objętymi refundacją.

Tab. 3. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu cukrzycy, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.

Numer grupy	Nazwa grupy	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
14.1	Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca (z wyjątkiem niektórych leków, zawierających <i>Insulinum aspartum</i> , które są refundowane tylko w cukrzycy typu 1)	-
14.3	Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	Cukrzyca typu I u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq$ 8% oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	-
15.0	Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	Cukrzyca*	Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy
16.0	Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	Cukrzyca	-
17.0	Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	Cukrzyca	-
85.0	Hormony trzustki - glukagon	Cukrzyca	-
251.0	Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq$ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub	-

Numer grupy	Nazwa grupy	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
		retinopatię, lub 3)obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, $\geq$ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość**	
252.0	Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq$ 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, $\geq$ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu	-
258.0	258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c>7% (przez co najmniej 3 miesiące).	-

\* niektóre preparaty metforminy wskazane są także w leczeniu nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi oraz w leczeniu zespołu policystycznych jajników; \*\* dapagliflozyna i empagliflozyna refundowane są również w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, a dapagliflozyna dodatkowo w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Ponadto, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są także leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd), inhibitory DPP-4 (saksagliptyna, linagliptyna), glinidy (pochodne metyglinidu i fenyloalaniny) - repaglinid oraz pochodna sulfonylomocznika - glikwidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rozyglitazon - lek będący przedstawicielem glitazonów (pochodne tiazolidynodionu). Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynodionu - pioglitazon.

Informacje dotyczące substancji aktualnie refundowanych w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* ( [REDACTED] )

██████████ *Wildagliptyna (Glypviso®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022).*

## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie wildagliptyny w monoterapii, wildagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz wildagliptyny w skojarzeniu z insuliną i metforminą lub insuliną bez metforminy z wybranymi komparatorami. W pierwszej kolejności do analizy włączano prace, w których porównywano analizowane interwencje bezpośrednio z komparatorami (badania *head-to-head*), a w przypadku ich braku poszukiwano również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego za pośrednictwem wspólnego komparatora.

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja (P):

Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą:

- diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
- pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
- metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika;
- insuliny w ustalonej dawce (z metforminą lub bez metforminy).

##### Interwencja (I):

- monoterapia: wildagliptyna<sup>2</sup>;
- terapia dwulekowa: wildagliptyna<sup>3</sup> + pochodna sulfonilomocznika<sup>4</sup>;
- terapia trzylekowa: wildagliptyna<sup>2</sup> + metformina<sup>4</sup> + pochodna sulfonilomocznika<sup>4</sup>
- terapia dwu- lub trzylekowa: wildagliptyna<sup>2</sup> + insulina bazowa<sup>4</sup> ± metformina<sup>4</sup>.

##### Komparatory (C):

- monoterapia: pochodna sulfonilomocznika<sup>4</sup>;
- terapia dwulekowa: insulina bazowa<sup>4</sup> + pochodna sulfonilomocznika<sup>4</sup>;
- terapia trzylekowa: insulina bazowa<sup>4</sup> + metformina<sup>4</sup> + pochodna sulfonilomocznika<sup>4</sup>

---

<sup>2</sup> W dawce 50 mg/2xd.

<sup>3</sup> W dawce 50 mg/d.

<sup>4</sup> W dawce zgodnej z ChPL.

- terapia dwu- lub trzylekowa: intensyfikacja insulinoterapii ± metformina (w przypadku braku badań bezpośrednich umożliwiono porównanie z placebo + insulina bazowa<sup>4</sup> ± metformina<sup>4</sup>).

Punkty końcowe (O):

W ramach analizy skuteczności:

- kontrola glikemii
  - zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych;
  - roczna procentowa zmiana HbA<sub>1c</sub>;
  - odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie;
  - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7%;
  - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%;
  - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% bez hipoglikemii;
  - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała;
  - redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥1%, ≥0,7%, ≥0,5%;
  - zmiana FPG;
- zmiana masy ciała;
- odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne;
- zmiany w gospodarce lipidowej;
- zmiana parametrów oceniających funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność:
  - zmiana poziomu insuliny na czczo w osoczu;
  - zmiana poziomu proinsuliny na czczo w osoczu;
  - stosunek proinsulina/insulina;
  - HOMA-IR;
  - HOMA-B.
- czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie;
- poposiłkowe stężenie parametrów cukrzycowych;
- zmiana wyniku kwestionariusza TSQM-9;
- zmiana średniej dobowej dawki insuliny;
- zmiana średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny;
- jakość życia.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniano:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane związane z terapią;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zgony;
- inne klinicznie istotne zdarzenia niepożądane;
- hipoglikemia;



- poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup;
- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg kryteriów MedDRA występujące z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup.

#### Rodzaje badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne;
- randomizowane;
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie wildagliptyny w monoterapii, wildagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz wildagliptyny w skojarzeniu z insuliną i metforminą lub insuliną bez metforminy w analizowanych populacjach chorych w leczeniu cukrzycy typu 2.

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (spośród MEDLINE, EMBASE, Cochrane) oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo wildagliptyny w monoterapii, wildagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz wildagliptyny w skojarzeniu z insuliną i metforminą lub insuliną bez metforminy w analizowanych populacjach chorych w leczeniu cukrzycy typu 2.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

### **3.1.2 Kryteria wykluczenia**

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków;
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- badania dotyczące populacji w wieku  $< 18$  roku życia;
- badania przeprowadzone w populacji, gdzie chorzy rasy kaukaskiej stanowili  $< 50\%$ ;
- badania przeprowadzone w populacji chorych w trakcie ramadanu;
- badania dostępne jedynie w formie doniesień konferencyjnych;
- badania dotyczące specyficznym zawężonej populacji chorych (np. pacjenci w podeszłym wieku, kobiety);

- pacjenci z chorobami współistniejącymi (np. niewydolność nerek, choroby serca, nadciśnienie, przeszczep);
- liczebność populacji <50 chorych w przypadku badań RCT i <1 000 chorych w przypadku badań efektywności praktycznej.

## 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 5 września 2022 roku;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 5 września 2022 roku;
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 5 września 2022 roku;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 5 września 2022 roku.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 5 września 2022 roku), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych;
- wyszukiwarek internetowych;
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

## 3.3 Strategia wyszukiwania badań

### Przegląd badań dla wildagliptyny

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 5 września 2022 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych komparatorów, punktów końcowych ani języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania wildagliptyny zgodnie ze schematem PICO(S) niniejszej analizy.

W związku z dużą ilością trafień w bazie EMBASE zastosowano dodatkowy filtr na typ poszukiwanych badań oraz na badania przeprowadzone u ludzi, a nie u zwierząt.

**Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 05.09.2022 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [Mesh]	160 872
#2	diabetes [tw]	716 799
#3	#1 OR #2	716 799
#4	Vildagliptin [Mesh]	734
#5	vildagliptin [tw] or NVP-LAF237 [tw]	1 258
#6	#4 OR #5	1 258
#8	#3 AND #6	992

**Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 05.09.2022 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	309 777
#2	'diabetes'	1 392 530
#3	#1 OR #2	1 392 530
#4	'vildagliptin'/exp	4 427
#5	vildagliptin	4 638
#6	#4 OR #5	4 638
#7	#3 AND #6	4 032
#8	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	2 152 320
#9	'review'/exp OR ((literature NEAR/3 review*):ab,ti) OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	3 374 373
#10	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	399 815
#11	#9 AND #10	318 413
#12	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta	495 121

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	analysis':ab,ti OR metaanal':ab,ti OR metanal':ab,ti	
#13	#11 OR #12	592 847
#14	'real world':ab,ti OR practic':ab,ti OR effectiveness:ab,ti OR retrospective:ab,ti	3 456 180
#15	#8 OR #13 OR #14	5 574 564
#16	#7 AND #15	1 751
#17	'animal'/exp NOT 'human'/exp	5 833 778
#18	#16 NOT #17	1 715
#19	#18 AND [embase]/lim	1 690

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	20 214
#2	diabetes	99 548
#3	#1 OR #2	99 548
#4	MeSH descriptor: [Vildagliptin] explode all trees	339
#5	vildagliptin or NVP-LAF237	778
#6	#4 OR #5	778
#7	#3 AND #6	723
#8	#7 in Cochrane Reviews	13
#9	#7 in Trials	704
#10	#7 in Clinical Answers	6

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wildagliptyny w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 05.09.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH DESCRIPTOR Diabetes Mellitus, Type 2 EXPLODE ALL TREES	1 217
#2	diabetes	3 944
#3	#1 OR #2	3 944
#4	MeSH DESCRIPTOR Vildagliptin EXPLODE ALL TREES	0
#5	Vildagliptin OR NVP-LAF237	32
#6	#4 OR #5	32
#7	#3 AND #6	32

Przegląd badań dla insuliny

W ramach wyszukiwania badań dla wildagliptyny nie odnaleziono badań dla terapii trójlekowej w skojarzeniu z dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (MET+SU), w związku z czym przeprowadzono osobno przegląd dla badań kontrolowanych z randomizacją dotyczących insuliny w skojarzeniu z MET i SU w leczeniu cukrzycy typu 2.

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 5 września 2022 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ██████████. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE i *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W przypadku bazy *the Cochrane Library* w związku z ilością trafień (<1000) nie było potrzeby zawężania wyników do typu poszukiwanych badań. W związku z dużą ilością trafień w bazie EMBASE zastosowano dodatkowo filtr na badania przeprowadzone u ludzi, a nie u zwierząt.

**Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań z randomizacją dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa INS+MET+SU w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 05.09.2022 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [mh]	160 870
#2	"type 2 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 2"[tw]	180 766
#3	#1 OR #2	180 954
#4	insulin[mh]	1955 368
#5	insulin[tw]	448 648
#6	#4 OR #5	448 648
#7	metformin[mh]	16 743
#8	metformin[tw]	27 596
#9	#7 OR #8	27 596
#10	sulfonylurea compounds[mh]	19 757
#11	sulfonylurea[tw]	11 036
#12	#10 OR #11	23 126
#13	<u>#3 AND #6 AND #9 AND #12</u>	<u>1 387</u>
#14	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 563 444
#15	<b>#13 AND #14</b>	<b>593</b>

Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań z randomizacją dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa INS+MET+SU w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	309 777
#2	'diabetes mellitus, type 2' or 'type 2 diabetes mellitus'	89 697
#3	#1 OR #2	320 131
#4	'insulin'/exp	380 968
#5	insulin:ab,ti	530 832
#6	#4 OR #5	631 082
#7	'metformin'/exp	78 062
#8	metformin:ab,ti	42 802
#9	#7 OR #8	80 995
#10	'sulfonylurea'/exp	17 126
#11	sulfonylurea:ab,ti	8 611
#12	#10 OR #11	21 680
#13	<u>#3 AND #6 AND #9 AND #12</u>	<u>6 850</u>
#14	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR 'randomized':ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	2 152 320
#15	#13 AND #14	2 024
#16	'animal'/exp NOT 'human'/exp	5 833 778
#17	#15 NOT #16	2 020
#18	#17 AND [embase]/lim	2 006

Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań z randomizacją dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa INS+MET+SU w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	20 214
#2	'type 2 diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, type 2'	60 150
#3	#1 OR #2	60 151
#4	MeSH descriptor: [Insulins] in all MeSH products	15 366
#5	(insulin):ti,ab	52 033
#6	#4 OR #5	53 702
#7	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	4 526
#8	(metformin):ti,ab	11 307
#9	#7 OR #8	11 649
#10	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees	1 738

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	(sulfonylurea):ti,ab	1 479
#12	#10 OR #11	2 790
#13	#3 AND #6 AND #9 AND #12	704

### 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy ██████████.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) oraz COCHRANE (Higgins 2011), a badania wtórne oceniano przy pomocy skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 13.1, 13.2, 13.3).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,

- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

W aneksie 13.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania;
- charakterystyka populacji badanych;
- wyniki zdrowotne;
- zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi.

W badaniach włączonych do przeglądu, wyniki dla zmiennych dychotomicznych przedstawiono w postaci odsetków chorych, u których wystąpiło zdarzenie. W przypadku zmiennych ciągłych wyniki przedstawiono w postaci średniej i miary rozrzutu oraz mediany i rozstępu międzykwartylowego.

W ramach przeprowadzonej analizy jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2$  powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). W przypadku, gdy  $I^2 > 75\%$  wyniki analizowano w podgrupach.

W celu porównania pośredniego wildagliptyny z insuliną wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.4, Bucher 1997).

W przypadku braku podanej wartości SD obliczono ją na podstawie SE lub 95%CI.



Dodatkowe obliczenia wykonywano w programie Excel na platformie Microsoft 365 oraz RevMan wersja 5.4., gdzie również wygenerowano metaanalizy.

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących porównania wildagliptyny z pochodną sulfonylomocznika w monoterapii, wildagliptyny z insuliną w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, wildagliptyny z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz wildagliptyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z intensyfikacją insulinoaterapii lub placebo, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA bądź opracowań oceniających raporty HTA. Wyszukiwania prowadzono w bazach: Medline (dostęp przez PubMed), Embase, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 5 września 2022 r. (patrz rozdz. 3.3) oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (patrz rozdz. 3.2).

Z uwagi na ilość artykułów spełniających kryteria włączenia, a także na wielokrotnie powtarzające się wyniki tych samych badań pierwotnych w odnalezionych przeglądach systematycznych, zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy jedynie najbardziej aktualnych opracowań wtórnych, tj. opublikowanych po 2018 roku.

Odnaleno łącznie 76 publikacji, z których 68 nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 13.6). Ostatecznie uwzględniono 8 opracowań wtórnych.

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Wnioski z włączonych do przeglądu opracowań wtórnych wskazują na większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii i wzrostu masy ciała u chorych przyjmujących pochodną sulfonylomocznika. W opracowaniach wskazano na brak różnic pod względem ryzyka wystąpienia nowotworu i zapalenia trzustki oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, niewydolności serca i zgonu u chorych leczonych wildagliptyną i pochodną sulfonylomocznika. Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa znacząco kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia. Dodanie inhibitorów DPP-4 do insuliny związane jest również z redukcją dawki insuliny, bez istotnego wpływu na zmianę masy ciała czy ryzyko hipoglikemii.

Diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.6.

Tab. 11. Podsumowanie włączonych opracowań wtórnych.

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
Dicembri ni 2020a	Przegląd systematyczny i metaanaliza oceniające wpływ stosowania inhibitorów DPP-4 na częstość występowania nowotworów.	Medline, Embase, Cochrane z datą odcięcia 30 września 2019 r.	RCTs trwające $\geq 24$ tyg.	Chorzy z cukrzycą typu 2.	DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, omarygliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, trelagliptyna, anagliptyna, linagliptyna, gemigliptyna, ewogliptyna, teneligliptyna) vs placebo lub inny lek.	Ryzyko wystąpienia nowotworu: <u>WIL+INS vs PLA+INS</u> Fonseca 2007 OR=2,70 [95% CI: 0,52; 14,13], p=ns.	Dostępne dane nie potwierdziły wpływu stosowania inhibitorów DPP-4 na częstość występowania nowotworów, z wyjątkiem raka okrężnicy i odbytnicy, gdzie wykazano korzystny wpływ inhibitorów DPP-4.
Dicembri ni 2020b	Przegląd systematyczny i metaanaliza oceniające wpływ stosowania inhibitorów DPP-4 na częstość występowania zapalenia i raka trzustki.	Medline, Embase, Cochrane z datą odcięcia 30 września 2019 r.	RCTs trwające $\geq 24$ tyg.	Chorzy z cukrzycą typu 2.	DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, omarygliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, trelagliptyna, anagliptyna, linagliptyna, gemigliptyna, ewogliptyna, teneligliptyna) vs placebo lub inny lek.	Ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki: <u>WIL+SU vs INS+SU</u> Forst 2015: OR=2,89 [95% CI: 0,12; 72,02], p=ns; <u>WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET</u> Kothny 2013: OR=0,97 [95% CI: 0,14; 6,94], p=ns; Brak wyników dla raka trzustki dla analizowanych porównań.	Dostępne dane nie potwierdziły wpływu stosowania inhibitorów DPP-4 na częstość występowania raka trzustki. Stosowanie wildagliptyny nie ma również wpływu na częstość występowania zapalenia trzustki.
Farah 2019	Przegląd systematyczny i	PubMed, Embase -	RCTs	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2.	Inhibitory DPP-4 w monoterapii:	W publikacji przedstawiono	Stosowanie inhibitorów DPP-

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
	metaanaliza, których celem było porównanie bezpieczeństwa i tolerancji inhibitorów DPP-4 oraz SU w leczeniu cukrzycy typu 2.	artykuły opublikowane do lipca 2017.			wildagliptyna, sitagliptyna, gemigliptyna, anagliptyna, alogliptyna. Pochodne sulfonilomocznika w monoterapii: gliklazyd, glibenklamid, glimepiryd, glipizyd. Inhibitory DPP-4 w kombinacji z metforminą: wildagliptyna, sitagliptyna, omarigliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna. Pochodne sulfonilomocznika w kombinacji z metforminą: gliklazyd, glimepiryd, glipizyd, glibenklamid.	wyniki badania Foley 2009 włączonego do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w rozdz. 5 i 6.	4 powoduje mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym hipoglikemii i wzrostu masy ciała, w porównaniu do SU.
Jia 2019	Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa, których celem było porównanie	PubMed, Web of Science, ScienceDirect, the Cochrane Library, EMBASE,	RCTs raportujące wyniki dotyczące HbA <sub>1c</sub> i/lub FPG.	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 dotychczas nieleczeni.	Wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, repaglinid, nateglinid, metformina,	Zmiana HbA <sub>1c</sub> (%), MD[95% CI], p: WIL vs GLIK: 0,72 [0,00; 1,44] WIL vs GLIM:	Repaglinid i metformina są najbardziej skuteczne w monoterapii w I linii leczenia

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
	skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwcukrzycowych stosowanych w monoterapii w I linii leczenia cukrzycy typu 2.	clinicaltrial.gov z datą odcięcia 8 stycznia 2018 r.			glibenklamid, glipizyd, glimepiryd, gliklazyd, dapagliflozyna vs placebo lub aktywny komparator.	0,33 [-0,13; 0,79] WIL vs GLIP: 0,19 [-0,40; 0,78] WIL vs GLIB: 0,33 [-0,41; 1,06] <u>Zmiana FPG (%)</u> , <u>MDI[95% CI], p:</u> WIL vs GLIK: 0,04 [-1,24; 1,23] WIL vs GLIM: 0,33 [-0,57; 1,54] WIL vs GLIP: 0,52 [-0,52; 1,51] WIL vs GLIB: 0,52 [-0,71; 1,75]	cukrzycy typu 2. Zgodnie z rankingiem wildagliptyna uplasowała się na 8 miejscu (HbA <sub>1c</sub> i FPG), natomiast gliklazyd, glimepiryd, glibenklamid i glipizyd odpowiednio na 2, 4, 5 i 6 (HbA <sub>1c</sub> ) oraz 7, 5, 4 i 3 miejscu (FPG).
Mannucci 2021	Ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów u chorych leczonych inhibitorami DPP-4 z powodu cukrzycy typu 2.	Medline, Cochrane, Embase, clinicaltrials.gov z data odcięcia 1 stycznia 2020 r.	RCTs trwające co najmniej 24 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2.	Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, omarygliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, trelagliptyna, anagliptyna, linagliptyna, gemigliptyna, evogliptyna, teneligliptyna) vs placebo lub aktywny komparator.	W publikacji przedstawiono wyniki badań Foley 2009, Forst 2015, Lukashevich 2014, Fonseca 2007 i Kothny 2013 włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w rozdz. 5 i 6.	Stosowanie inhibitorów DPP-4 nie powoduje zmiany częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonów i niewydolności serca.
Wang 2019	Przegląd systematyczny z metaanalizą,	PubMed, Cochrane	Randomizowane badania kliniczne	Pacjenci z potwierdzoną cukrzycą typu 2.	Inhibitory DPP-4 lub placebo/brak aktywnego leczenia	W publikacji przedstawiono wyniki badań	Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
	którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu z placebo/brakiem leczenia jako terapii dodanej do insuliny u chorych z cukrzycą typu 2.	<i>Library</i> i Embase			w terapii dodanej do insuliny w połączeniu lub nie z OAD. Inhibitory DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, teneligliptyna.	Fonseca 2007 i Kothny 2013, włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w rozdz. 5 i 6.	insuliną zwiększa znacząco kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia. Dodanie inhibitorów DPP-4 do insuliny związane jest również z redukcją dawki insuliny, bez istotnego wpływu na zmianę masy ciała czy ryzyko hipoglikemii.
Yang 2020	Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu z placebo/brakiem leczenia jako terapii dodanej do insuliny u	PubMed, <i>Cochrane Library</i> i Embase	Randomizowane badania kliniczne	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2.	Inhibitory DPP-4 lub placebo/brak aktywnego leczenia w terapii dodanej do insuliny lub terapia insuliną w połączeniu lub nie z OAD. Inhibitory DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna, teneligliptyna, alogliptyna, linagliptyna.	W publikacji przedstawiono wyniki badań Fonseca 2007 i Kothny 2013, włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w rozdz. 5 i 6.	Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa kontrolę glikemii i zmniejsza dzienną dawkę insuliny, bez zwiększania ryzyka hipoglikemii i masy ciała w porównaniu do analizowanych

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
	chorych z cukrzycą typu 2.						grup kontrolnych.
Zhang 2021	Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa, których celem była ocena wpływu leków przeciwcukrzycowych na ryzyko złamań.	Embase, Medline, ClinicalTrials.gov, Cochrane CENTRAL z datą odcięcia 1 maja 2021 r.	RCTs trwające $\geq 12$ mies przedstawiające wyniki dla złamań.	Chorzy z cukrzycą typu 2	Leki przeciwcukrzycowe: inhibitory DPP-4 (w tym wildagliptyna), SGLT-2, agoniści GLP-1, meglitynidy, inhibitory $\alpha$ -glukozydazy, tiazolidynediony, biguanidy, insulina, pochodne sulfonilomocznika, bromokryptyna QR, placebo.	Ryzyko złamań, RR [95% CI], WIL vs: Glipizyd: 1,74 [0,50; 6,15], p=ns; Glimepiryd: 2,56 [0,96; 7,23], p=ns; Glibenklamid: 1,18 [0,51; 2,87], p=ns; Gliklazyd: 1,55 [0,15; 20,06], p=ns; Insulina: 1,72 [0,57; 5,43], p=ns.	Wyniki metaanalizy wskazują na tendencję w kierunku wzrostu ryzyka złamań u chorych przyjmujących wildagliptynę w porównaniu do SU i insuliny, jednak żaden wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

### 4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badanie wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Wszystkie opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się niską (6 badań) lub krytycznie niską (2 badania) jakością według skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz nieuwzględnieniem ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu podczas omawiania wyników, jak również brakami w innych, niekrytycznych domenach, np. brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych czy brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu. Szczegółową ocenę przedstawiono w Tab. 12. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.



Tab. 12. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Dicembrini 2020a	Dicembrini 2020b	Farah 2019	Jia 2019	Mannucci 2021	Wang 2019	Yang 2020	Zhang 2021
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak**
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak*	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Dicembrini 2020a	Dicembrini 2020b	Farah 2019	Jia 2019	Mannucci 2021	Wang 2019	Yang 2020	Zhang 2021
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Tak	Tak	Tak*	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<b>Ogólna ocena</b>	<b>Niska</b>	<b>Niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Niska</b>	<b>Niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Niska</b>	<b>Niska</b>

\* ocenę ryzyka błędu w poszczególnych badaniach wg Cochrane Collaboration oraz ocenę ryzyka błędu publikacji na podstawie wykresu lejkowego przedstawiono w załącznikach, do których nie odnaleziono dostępu (wskazane w publikacji linki nie działają); \*\* przyjęto, że selekcja/ekstrakcja zostały powtórzone, skoro publikacja ma  $\geq 2$  autorów i podano, że 1 z tych czynności, tj. selekcja lub ekstrakcja zostały powtórzone.

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Mając na uwadze przedstawione w rozdz. 3.1 predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy, poszukiwano następujących randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny:

- w monoterapii u chorych, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
- w terapii dwulekowej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika u chorych, u których zastosowanie pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii, a stosowanie metforminy jest przeciwwskazane lub nietolerowane;
- w terapii trójlekowej u chorych, u których zastosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii;
- w połączeniu z insuliną i metforminą lub insuliną bez metforminy u chorych, u których zastosowanie insuliny nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii.

Stosując strategię (opisaną w rozdz. 3.3) poszukiwano również badań, oceniających efektywność praktyczną (patrz rozdz. 7) wildagliptyny w analizowanej populacji oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Spośród doniesień odnalezionych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz, wyeliminowano powtórzenia. Następnie pozostałe publikacje oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem niniejszego raportu. Zidentyfikowano łącznie 106 prac (105 dla WIL + 1 dla INS), które następnie oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram według QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej), przedstawiono na poniższej rycinie (Ryc. 1).

Do przeglądu włączono:

- 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące WIL vs SU (Foley 2009);
- 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące WIL+SU vs INS+SU (Forst 2015);
- 2 badania RCT umożliwiające pośrednie porównanie WIL+MET+SU vs INS+MET+SU (Lukashevich 2014 i LEAD-5);
- 2 badania RCT bezpośrednio porównujące WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET (Fonseca 2007 i Kothny 2013).

W ramach przeszukiwania literatury szarej na stronie internetowej firmy Novartis odnaleziono raporty z badań Foley 2009, Forst 2015, Lukashevich 2014, Fonseca 2007 i Kothny 2013, którymi uzupełniono niewystarczający opis metodyki i wyników dostępny w publikacjach pełnotekstowych. Nie zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy danymi przedstawionymi w raportach i publikacjach (z wyjątkiem badania Fonseca 2007, które opisano w dalszej części raportu).

Zgodnie z kryteriami włączenia do przeglądu, terapie WIL vs SU w monoterapii powinny być porównane w grupie chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy, podczas

gdy w badaniu Foley 2009 pacjenci w ogóle nie byli pod tym kątem badani, co więcej - metformina mogła być stosowana doraźnie w przypadku nagłego wzrostu glukozy we krwi. Niemniej uznano, że przeciwwskazania/nietolerancja metforminy lub ich brak u pacjenta nie powinny mieć wpływu na wyniki leczenia wildagliptyną lub pochodną sulfonylomocznika, a tym bardziej na ich porównanie w takiej samej grupie pacjentów, w związku z czym zdecydowano włączyć to badanie do analizy.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie wildagliptyny z insuliną w terapii trzylekowej w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. W związku z tym, do przeglądu włączono 2 badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera za pomocą wspólnego komparatora - PLA+MET+SU:

- Lukashevich 2014: WIL+MET+SU vs PLA+MET+SU;
- LEAD-5: GLA+MET+SU vs PLA+MET+SU.

Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie wildagliptyny z insuliną NPH w terapii trzylekowej w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. W oparciu o rekomendację AOTM z 2013 roku dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH (AOTM 2013). Na podstawie wspomnianej rekomendacji można uznać, że insulina glargine jest lekiem co najmniej porównywalnym do insuliny NPH. W związku z powyższym założono, że wyższość kliniczna wildagliptyny nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH.

Insulina glargine została umieszczona w tej samej grupie limitowej razem z insuliną detemir i insuliną degludec (14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin), co oznacza, że nie zidentyfikowano pomiędzy nimi istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie, co potwierdza również treść wydanej w 2016 roku rekomendacji dla Tresiby (AOTMiT 2016). W związku z tym założono, że wyższość kliniczna wildagliptyny nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem innych długodziałających analogów insulin, tj. detemir i degludec.

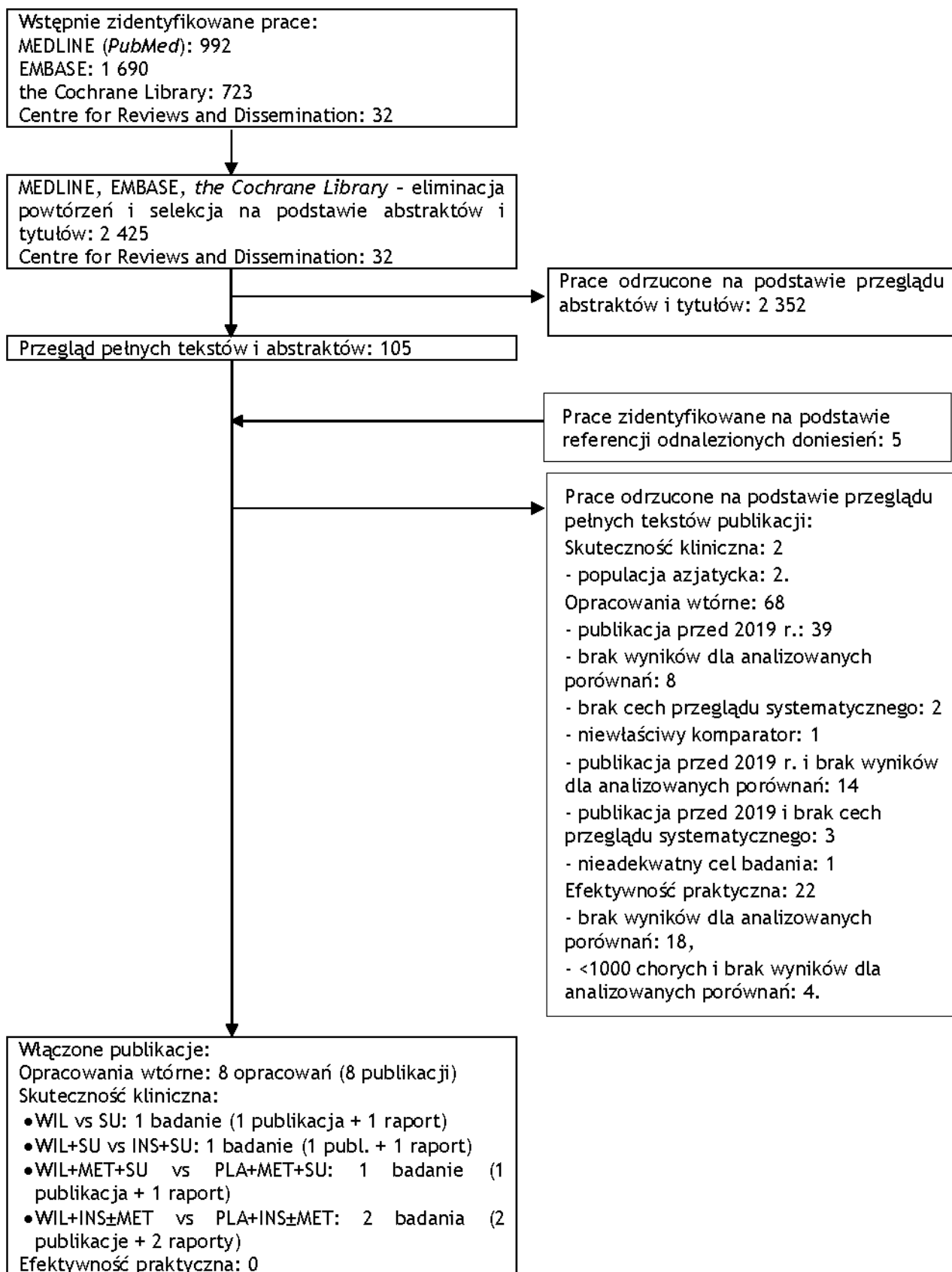
Zgodnie z wytycznymi PTD 2022 w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii wskazana jest intensyfikacja insulinoterapii, jednak nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii. Mając na uwadze często występujące w praktyce klinicznej odsuwanie w czasie intensyfikacji insulinoterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoterapii przed jej intensyfikacją i zdecydowano o włączeniu badań Fonseca 2007 i Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLA+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoterapii w ramieniu komparatora.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

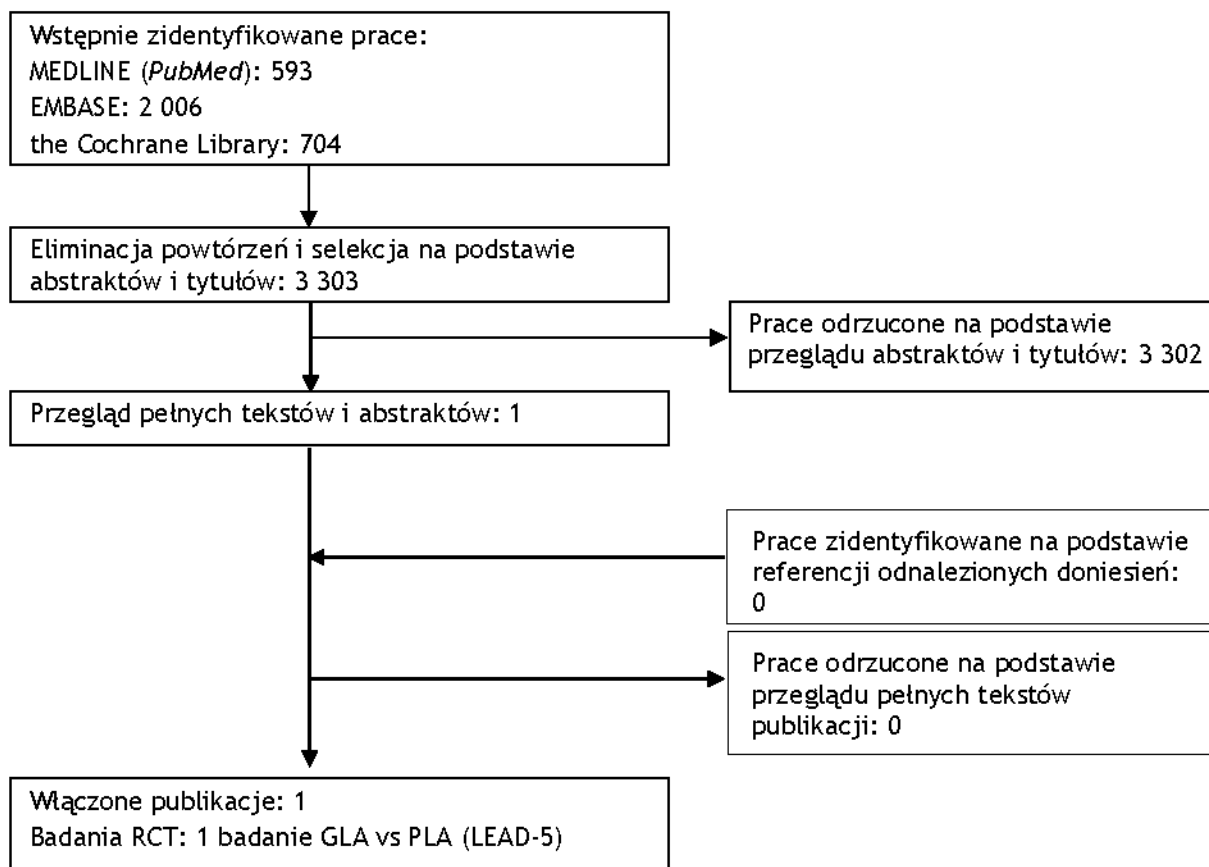
Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.6.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (diagram QUOROM/PRISMA).



Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji dotyczących badań dla insuliny bazowej w porównaniu z placebo, po nieskuteczności terapii metforminą i pochodną sulfonylomocznika (diagram QUOROM/PRISMA).



## 4.2.1 Metody badań randomizowanych

### WIL vs SU

Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie WIL oraz SU w monoterapii u nieleczonych chorych z cukrzycą typu 2 - Foley 2009.

Badanie Foley 2009 było międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównano wildagliptynę w dawce 50 mg/2xd i gliklazyd w dawce do 320 mg u chorych nieleczonych, doraźnie możliwe było zastosowanie metforminy w obu grupach. Okres obserwacji wynosił 104 tygodnie. Do badania randomizowano 1092 chorych, po 546 pacjentów w każdej grupie, przy czym analizę skuteczności przeprowadzono w populacjach ITT oraz *per protocol*:

- ITT (ang. *intention to treat*) - zgodnie z zaplanowanym leczeniem - pacjenci randomizowani, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i mieli  $\geq 1$  pomiar HbA<sub>1c</sub>, FPG, stężenia lipidów na czczo, masy ciała, stężenia proinsuliny na czczo, stężenia insuliny na czczo, stosunku proinsuliny do insuliny na czczo oraz HOMA-IR oprócz początkowego, co nie jest zgodne z powszechnie stosowaną definicją populacji ITT. Dodatkowo, ocena skuteczności w czasie stosowania leków doraźnych nie była brana pod uwagę.
- PP (*per protocol*) - pacjenci ITT (definicja powyżej) w jednej z poniższych kategorii:
  - ukończyli  $\geq 96$  tyg. leczenia bez leków doraźnych i znacznych odstępstw od protokołu i mieli ocenę HbA<sub>1c</sub> w ciągu 7 dni od podania ostatniej dawki leku;
  - ukończyli 24 tyg. leczenia bez leków doraźnych i znacznych odstępstw od protokołu oraz mieli ocenę HbA<sub>1c</sub> w ciągu 7 dni od podania ostatniej dawki leku, a następnie rozpoczęli stosowanie leków doraźnych z powodu braku skuteczności.
  - ukończyli 24 tyg. leczenia bez leków doraźnych i znacznych odstępstw od protokołu oraz mieli ocenę HbA<sub>1c</sub> w ciągu 7 dni od podania ostatniej dawki leku, a następnie przerwali leczenie z powodu braku skuteczności.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

### WIL + SU vs INS + SU

Porównanie WIL+SU vs INS+SU w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych za pomocą monoterapii SU, z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy, przeprowadzono na podstawie 1 badania RCT - Forst 2015.

Badanie Forst 2015 było randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem klinicznym fazy IV, które przeprowadzono w 47 ośrodkach w Niemczech. W badaniu Forst 2015 porównano stosowanie wildagliptyny w dawce 50 mg/1xd oraz insuliny NPH w dawce 0,3-0,4 mg/kg mc. (możliwość zwiększania dawki), jako terapii dodanych do glimepirydu w dawce 4 mg/d lub maksymalnej tolerowanej. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu Forst 2015 przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

#### WIL + MET + SU vs GLA + MET + SU

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie wildagliptyny ze stosowaniem insuliny jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. Odnaleziono publikacje umożliwiające porównanie pośrednie poprzez następujące badania:

- WIL+MET+SU vs PLA+MET+SU (Lukashevich 2014);
- GLA+MET+SU vs PLA+MET+SU (LEAD-5).

Badanie Lukashevich 2014 było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo wildagliptyny oraz placebo, w terapii dodanej do metforminy i glimepirydu. W badaniu udział wzięło 318 chorych, a okres obserwacji wynosił 24 tyg.

Badanie LEAD-5 było międzynarodowym, randomizowanym badaniem klinicznym, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo liraglutynu z placebo i insuliną glargine, w terapii dodanej do metforminy i glimepirydu. Porównanie insuliny glargine i placebo miało charakter otwarty. Okres obserwacji wynosił 26 tygodni.

W badaniu Lukashevich 2014 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej chorych randomizowanych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i mieli  $\geq 1$  pomiar skuteczności oprócz pomiaru początkowego.

W badaniu LEAD-5 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Bezpieczeństwo w badaniach Lukashevich 2014 i LEAD-5 oceniono u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

#### WIL + INS $\pm$ MET vs PLA + INS $\pm$ MET

W celu pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoterapii przed jej intensyfikacją, zdecydowano o włączeniu 2 badań RCT, Fonseca 2007 i Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS $\pm$ MET było PLA+INS $\pm$ MET.

W obu badaniach analizę skuteczności przeprowadzono w populacji chorych randomizowanych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku oraz dla których dostępny był co najmniej 1 pomiar skuteczności oprócz pomiaru wyjściowego.

W obu publikacjach brakuje definicji populacji chorych, w której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa. W badaniu Fonseca 2007 wszyscy chorzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę leku, w związku z czym analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych, natomiast w badaniu Kothny 2013 w tabeli z wynikami w ramieniu WIL + INS  $\pm$  MET brakuje 1 pacjenta, co sugeruje, że analizę przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 24 tygodnie.

W badaniu Fonseca 2007 w ogóle nie stosowano metforminy, a średnia dawka insuliny wynosiła 82 j./d, natomiast w badaniu Kothny 2013 61,5% pacjentów stosowało metforminę, a średnia dawka insuliny wynosiła 41 j./d. W obu badaniach możliwa była modyfikacja dawki insuliny w zależności od potrzeby, przy czym w badaniu Fonseca 2007 wprowadzono margines odchylenia od wyjściowej dawki insuliny nie większy niż 25%, natomiast w badaniu Kothny



2013 - 10%, chyba że względy bezpieczeństwa wymagały bardziej radykalnego dostosowania dawki insuliny. W badaniu Fonseca 2007 ok. 1/3 pacjentów stosowała insulinę glargine, pozostali - różne połączenia insuliny NPH i zwykłej, dodatkowo niemal połowa pacjentów codziennie stosowała krótkodziałające insuliny apasart lub lispro, podczas gdy w badaniu Kothny 2013 pacjenci stosowali długodziałające analogi, insuliny o pośrednim czasie działania lub gotowe mieszanki insulinowe. W badaniu Fonseca 2007 średni czas trwania choroby był o niemal 2 lata dłuższy niż w badaniu Kothny 2013.

Wskazane powyżej różnice pomiędzy badaniami dotyczyły głównie leczenia podstawowego, tj. insuliny i metforminy, które nie powinny mieć wpływu na różnice pomiędzy grupami WIL oraz PLA w poszczególnych badaniach, w związku z czym zdecydowano o przeprowadzeniu metaanaliz.

Charakterystykę badań włączonych do analizy, a także zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy czy też testowanej hipotezy oraz inne parametry przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 13. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
<b>WIL vs SU</b>							
Foley 2009	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	Równoległe	151 ośrodków w 16 krajach Europy, Ameryki Łacińskiej i Południowej Afryki	1092	104 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 dotychczas nieleczeni.	WIL 50 mg/2xd, N=546 GLIK do 320 mg/d, N=546
<b>WIL + SU vs INS + SU</b>							
Forst 2015	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne fazy IV.	Równoległe	47 ośrodków w Niemczech	161**	24 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania pochodnej sulfonilomocznika, u których metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana.	WIL 50 mg/1xd, N=82 Insulina NPH 0,3-0,4 j./kg mc., N=79
<b>WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>							
Lukashevich 2014	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	Równoległe	40 ośrodków w 11 krajach	318	24 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania metforminy w monoterapii lub połączenia metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, tiazolidynedionu lub glinidu.	WIL 50 mg/2xd, N=158 PLA, N=160

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
<b>GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>							
LEAD-5*	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia względem GLA	Równoległe	107 ośrodków w 17 krajach	349*	26 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy i glibepirydu jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii.	GLA średnia 24 j., N=234 PLA, N=115
<b>WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET</b>							
Fonseca 2007	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	Równoległe	68 ośrodków w Niemczech (10), Finlandii (5), Hiszpanii (4) i USA (49)	296	24 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie insuliny w monoterapii jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii.	WIL 50 mg/2xd + INS, N=144 PLA + INS, N=152
Kothny 2013	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	Równoległe	67 ośrodków w 11 krajach	449	24 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie insuliny w monoterapii lub w połączeniu z metforminą jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii.	WIL 50 mg/2xd + INS ± MET, N=228 PLA + INS ± MET, N=221

GLA - insulina glargine; GLIB - glibenklamid; GLIK - gliklazyd; GLIM - glibepiryd; MET - metformina; PLA - placebo; SU - pochodna sulfonilomocznika; WIL - wildagliptyna; \* dane dotyczą wyłącznie porównania GLA vs PLA (w badaniu LEAD-5 była jeszcze grupa liraglutynu, której nie uwzględniono w niniejszym przeglądzie); \*\* nie uwzględniono 1 pacjenta w grupie WIL+SU, który zmarł na zawał serca zanim otrzymał pierwszą dawkę leku.

Tab. 14. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>WIL vs SU</b>						
Foley 2009	Tak	Opisane	Novartis	Nie*	<i>Non-inferiority</i> (vs glikazyd)	Nie
<b>WIL + SU vs INS + SU</b>						
Forst 2015	Tak	Opisane	Novartis Pharma GmbH Nürnberg, Germany	Nie**	<i>Superiority</i> (vs insulina NPH)	Tak
<b>WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>						
Lukashevich 2014	Tak	Opisane	Novartis Pharmaceuticals	Nie*	<i>Superiority</i> (vs placebo)	Tak
<b>GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>						
LEAD 5	Tak	Opisane	Novo Nordisk A/S	Nie**	Brak***	Tak
<b>WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET</b>						
Fonseca 2007	Tak	Opisane	Novartis Pharmaceuticals	Nie*	<i>Superiority</i> (vs placebo)	Nie
Kothny 2013	Tak	Opisane	Novartis Pharmaceuticals	Nie*	<i>Superiority</i> (vs placebo)	Nie

GLA - insulina glargine; MET - metformina; PLA - placebo; SU - pochodna sulfonylomocznika; WIL - wildagliptyna.

\* populacja ITT obejmowała pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę leku oraz mieli  $\geq 1$  pomiar skuteczności oprócz pomiaru wyjściowego, przy czym większość wyników skuteczności w publikacji Foley 2009 przedstawiono w populacji PP (*per protocol*);

\*\* populacja ITT obejmowała pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę leku;

\*\*\* w badaniu LEAD-5 testowano 2 hipotezy: *superiority* (LIR vs PLA) i *non-inferiority* (LIR vs GLA), jednak żadna z nich nie dotyczyła porównania uwzględnionego w niniejszym przeglądzie, tj. GLA vs PLA.

Tab. 15. Dawki leczenia podstawowego stosowane w badaniach RCT włączonych do przeglądu.

Badanie	Metformina	Glimepiryd	Gliklazyd	Glibenklamid	Insulina
<b>WIL vs SU</b>					
Foley 2009	-	-	-	-	-
<b>WIL + SU vs INS + SU</b>					
Forst 2015	-	Do 4 mg/d	-	-	-
<b>WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>					
Lukashevich 2014	≥1500 mg/d	Do 4 mg/d	-	-	-
<b>GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>					
LEAD-5	Do 2000 mg/d	Do 4 mg/d	-	-	-
<b>WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET</b>					
Fonseca 2007	-	-	-	-	82 j./d
Kothny 2013	≥1500 mg/d	-	-	-	41 j./d

GLA - insulina glargine; MET - metformina; PLA - placebo; SU - pochodna sulfonylomocznika; WIL - wildagliptyna.

## 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Zgodnie ze skalą Jadad badanie Kothny 2013 otrzymało 4 punkty (brak opisu metod randomizacji), badania Foley 2009, Lukashovich 2014 i Fonseca 2007 otrzymały 3 punkty (brak opisu metod randomizacji i zaślepienia), badanie LEAD-5 otrzymało 3 punkty (badania otwarte), natomiast badanie Forst 2015 otrzymało 2 punkty (brak opisu metod randomizacji, badanie otwarte).

Zestawienie oceny jakości badań włączonych do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 16. Ocena jakości badań RCT włączonych do przeglądu wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Rando- mizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
<b>WIL vs SU</b>					
Foley 2009	1	1	1	3	IIA
<b>WIL + SU vs INS + SU</b>					
Forst 2015	1	0	1	2	IIA
<b>WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>					
Lukashevich 2014	1	1	1	3	IIA
<b>GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>					
LEAD 5	2	0*	1	3	IIA
<b>WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET</b>					
Fonseca 2007	1	1	1	3	IIA
Kothny 2013	2	1	1	4	IIA

\* dane w tabeli dotyczą wyłącznie porównania GLA vs PLA (w badaniu LEAD-5 była jeszcze zaślepiena grupa liraglutynu, której nie uwzględniono w niniejszej analizie).

Zgodnie ze skalą Cochrane ryzyko związane z randomizacją i ukryciem kodu alokacji uznano jako nieznanne w badaniach Foley 2009, Forst 2015, Lukashovich 2014, Fonseca 2007 (brak opisu metod randomizacji), ryzyko związane z zaślepieniem uznano jako nieznanne w badaniach Foley 2009, Lukashovich 2014, Fonseca 2007 i Kothny 2013 (brak opisu metod zaślepienia) i wysokie w badaniach Forst 2015 i LEAD-5 (badania otwarte), ryzyko związane z niekompletnością wyników uznano jako wysokie w badaniu Forst 2015 (różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów

niezbilansowane pomiędzy grupami), ryzyko związane z innymi czynnikami było nieznane we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu (finansowanie przez firmę farmaceutyczną w pozostałych badaniach). Jedynie ryzyko związane z selektywnym raportowaniem uznano za niskie we wszystkich badaniach.

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach wg Cochrane.

Podsumowując, niemal wszystkie włączone do przeglądu randomizowane badania kliniczne charakteryzowały się wysoką lub umiarkowaną jakością, jedynie badanie Forst 2015 charakteryzowało się niską jakością.

Tab. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do przeglądu wg Cochrane (Higgins, 2011).

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
<b>WIL vs SU</b>							
Foley 2009	Nieznane <sup>#</sup>	Nieznane <sup>#</sup>	Nieznane <sup>#</sup>	Nieznane <sup>#</sup>	Niskie	Niskie	Nieznane <sup>**</sup>
<b>WIL+SU vs INS + SU</b>							
Forst 2015	Nieznane <sup>#</sup>	Nieznane <sup>#</sup>	Wysokie <sup>##</sup>	Wysokie <sup>##</sup>	Wysokie <sup>*</sup>	Niskie	Nieznane <sup>**</sup>
<b>WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>							
Lukashevich 2014	Nieznane <sup>#</sup>	Nieznane <sup>#</sup>	Nieznane <sup>#</sup>	Nieznane <sup>#</sup>	Niskie	Niskie	Nieznane <sup>**</sup>
<b>GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>							
LEAD 5	Niskie	Niskie	Wysokie <sup>##</sup>	Wysokie <sup>##</sup>	Niskie	Niskie	Nieznane <sup>**</sup>
<b>WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET</b>							
Fonseca 2007	Nieznane <sup>#</sup>	Nieznane <sup>#</sup>	Nieznane <sup>#</sup>	Nieznane <sup>#</sup>	Niskie	Niskie	Nieznane <sup>**</sup>
Kothny 2013	Niskie	Niskie	Nieznane <sup>#</sup>	Nieznane <sup>#</sup>	Niskie	Niskie	Nieznane <sup>**</sup>

<sup>#</sup> brak opisu metod randomizacji, ukrycia kodu alokacji lub zaślepienia; <sup>##</sup> badanie otwarte, w przypadku badania LEAD-5 dane dotyczą wyłącznie porównania GLA vs PLA (w badaniu LEAD-5 była jeszcze zaslepiona grupa liraglutylu, której nie uwzględniono w niniejszej analizie); <sup>\*</sup> różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami <sup>\*\*</sup> badanie finansowane przez firmę farmaceutyczną.



### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Nie obserwowano istotnych różnic w kryteriach włączenia i wykluczenia do badań Lukashovich 2014 i LEAD-5, których wyniki porównano pośrednio metodą Buchera.

Różnice w kryteriach włączenia pacjentów do badań Fonseca 2007 i Kothny 2013 dotyczyły głównie leczenia podstawowego, tj. stosowania metforminy oraz dawki i rodzaju insuliny, które nie powinny mieć wpływu na wyniki porównania WIL vs PLA.

**Tab. 18. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach RCT włączonych do przeglądu.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>WIL vs SU</b>		
Foley 2009	Mężczyźni i kobiety w wieku $\geq 18$ lat z cukrzycą typu 2, HbA <sub>1c</sub> na poziomie 7,5-11,0% (FPG $< 15$ mmol/l [270 mg/dl]) i BMI na poziomie 22-45 kg/m <sup>2</sup> dotychczas nieleczeni (nie przyjmowali OADs przez co najmniej 12 tygodni przed wizytą przesiewową i przez $> 3$ kolejne miesiące w przeszłości).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>• cukrzyca typu 1 w wywiadzie;</li> <li>• uszkodzenie trzustki;</li> <li>• wtórne formy cukrzycy;</li> <li>• objawowa neuropatia autonomiczna;</li> <li>• ostre infekcje;</li> <li>• zastoinowa niewydolność serca III lub IV klasy wg NYHA;</li> <li>• nieprawidłowości w EKG;</li> <li>• marskość wątroby;</li> <li>• przewlekłe aktywne zapalenie wątroby.</li> </ul>
<b>WIL + SU vs INS + SU</b>		
Forst 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku 18-85 lat z cukrzycą typu 2, BMI na poziomie 21-45 kg/m<sup>2</sup>, z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA<sub>1c</sub> 7,0-8,5%) pomimo stosowania SU w monoterapii, którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję MET.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie OADs innych niż SU w ciągu ostatnich 12 tygodni;</li> <li>• ostre powikłania metaboliczne w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• klinicznie istotny stan medyczny (poważna choroba serca lub wątroby);</li> <li>• przyjmowanie SU przez ponad 5 lat przed badaniem przesiewowym.</li> </ul>
<b>WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>		
Lukashovich 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku 18-80 lat z cukrzycą typu 2, BMI na poziomie 22-45 kg/m<sup>2</sup>, z niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania stabilnej dawki OADs przez <math>\geq 12</math> tyg. przed wizytą przesiewową.</li> <li>• Akceptowalne terapie przed włączeniem do badania obejmowały metforminę w monoterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FPG <math>\geq 15,0</math> mmol/l;</li> <li>• istotne klinicznie choroby wątroby, nerek lub sercowo-naczyniowe;</li> <li>• istotne nieprawidłowości laboratoryjne;</li> <li>• kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	w dawce $\geq 1500$ mg ( $HbA_{1c}$ 8,5-11%) lub połączenie metforminy w dawce $\geq 1500$ mg oraz SU, TZD lub glinidu ( $HbA_{1c}$ 7,5-11%).	
<b>GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>		
LEAD 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: 18-80 lat</li> <li>• cukrzyca typu 2 leczona OAD przez minimum 3 miesiące</li> <li>• BMI <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• <math>HbA_{1c}</math>: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (&gt;1 OAD)</li> <li>• stosowanie metforminy 2g/d + glimepirydu 4 mg/d przez minimum 3 tyg. i FPG: 7,5-12,8 mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insulinoterapia przez okres 3 miesięcy przed badaniem (wyjątek stanowi krótkotrwała terapia wdrożona ze względu na chorobę współistniejącą)</li> <li>• stosowanie leków innych niż OAD, które mogą mieć wpływ na poziom glukozy we krwi</li> <li>• niewydolność wątroby lub nerek</li> <li>• choroba nowotworowa</li> <li>• klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa</li> <li>• retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki</li> <li>• nadciśnienie tętnicze (<math>\geq 180/100</math> mmHg)</li> <li>• nawracające epizody hipoglikemii w wywiadzie lub nieświadomość hipoglikemii</li> <li>• obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV</li> <li>• ciąża</li> </ul>
<b>WIL + INS <math>\pm</math> MET vs PLA + INS <math>\pm</math> MET</b>		
Fonseca 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mężczyźni i kobiety (niepłodne lub stosujące medycznie zatwierdzoną metodę antykoncepcji) w wieku 18-80 lat z cukrzycą typu 2 z BMI 22-45 kg/m<sup>2</sup> nieskutecznie leczeni (<math>HbA_{1c}</math> 7,5-11,0%, FPG <math>&lt; 15</math> mmol/l) za pomocą insuliny w monoterapii, którą przyjmowali od <math>\geq 3</math> mies. w dawce <math>\geq 30</math> IU/d przez <math>\geq 4</math> tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z cukrzycą typu 1, cukrzycą wywołaną uszkodzeniem trzustki lub cukrzycą wtórną (zespół Cushinga i akromegalia) w wywiadzie;</li> <li>• ostre powikłania metaboliczne cukrzycy w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• poważny stan sercowy;</li> <li>• istotna klinicznie choroba wątroby;</li> <li>• ALT lub AST <math>&gt; 3 \times</math> GGN;</li> <li>• bilirubina bezpośrednia <math>&gt; 1,3 \times</math> GGN;</li> <li>• stężenie kreatyniny we krwi <math>&gt; 220</math> <math>\mu</math>mol/l;</li> <li>• stężenie triacyloglicerolu na czczo <math>&gt; 7,9</math> mmol/l.</li> </ul>
Kothny 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku 18-80 lat z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni stałymi dawkami insuliny <math>\leq 1</math> j./kg/d (długodziałającymi, o pośrednim czasie działania lub gotowymi mieszkankami) w połączeniu z metforminą w stałej dawce <math>\geq 1500</math> mg lub maksymalnej tolerowanej przez <math>\geq 12</math> tygodni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostre powikłania metaboliczne (np. kwasica ketonowa);</li> <li>• ostra lub przewlekła choroba wątroby;</li> <li>• zawał serca, operacja pomostowania tętnic wieńcowych, przeszskórna interwencja wieńcowa, udar lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>• aktualna diagnoza niewydolności serca (klasa III lub IV wg NYHA).</li> </ul>

ADA - *American Diabetes Association*; ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; BMI - wskaźnik masy ciała; FPG - stężenie glukozy na czczo; GGN - górna granica normy; HbA<sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana; NYHA - *New York Heart Association*; OADs - doustne leki przeciwcukrzycowe; SU - pochodna sulfonylomocznika; TSH - hormon tyreotropowy; TZD - tiazolidynedion.

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

Średnia wieku pacjentów w badaniach RCT włączonych do przeglądu wynosiła od 54,3 do 67,6 lat, odsetek mężczyzn oscylował w granicach 45-61%, większość pacjentów była rasy kaukaskiej (w publikacji Lukashovich 2014 wskazano na ok. 73% rasy azjatyckiej, przy czym w ramach rasy azjatyckiej uwzględniono głównie mieszkańców Indii, gdzie większość zaliczana jest do rasy kaukaskiej). Średni czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił od 2 do niemal 15 lat. Średnie BMI wynosiło od 27,9 do 33,3 kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> od 7,6 do 8,8%, FPG od 8,7 do 10,8 mmol/l.

Czas trwania cukrzycy był najkrótszy w badaniu Foley 2009 (chorzy dotychczas nieleczeni) i najdłuższy w badaniach z udziałem chorych leczonych insuliną, co odzwierciedla zalecany w wytycznych klinicznych schemat leczenia cukrzycy typu 2.

Pacjenci w badaniu LEAD-5 w porównaniu do badania Lukashovich 2014 byli starsi o ponad 2 lata, z dłuższym czasem trwania choroby o ponad 2 lata, jednak wyjściowy poziom kontroli glikemii, tj. HbA<sub>1c</sub> i FPG, był porównywalny w obu badaniach.

Średni czas trwania cukrzycy w badaniu Fonseca 2007 był dłuższy o niemal 2 lata w porównaniu do badania Kothny 2013, większy odsetek chorych w badaniu Fonseca 2007 był rasy kaukaskiej (o ok. 20%) z wyższym BMI (33 vs 29 kg/m<sup>2</sup>), ale lepiej wyrównaną glikemią (HbA<sub>1c</sub> 8,4% vs 8,8%, FPG 9,0 vs 9,3 mmol/l).

Nie obserwowano istotnych różnic w charakterystyce wyjściowej chorych pomiędzy grupami w poszczególnych badaniach.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach RCT włączonych do przeglądu, cz. 1.

Badanie	Grupa	Liczba chorych	Wiek, lata, średnia (SD)	Wiek ≥65 lat, n (%)	Mężczyźni, n (%)	Rasa kaukaska, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Hiszpanie /Latynosi, n (%)	Inna rasa, n (%)	Czas trwania cukrzycy, lata, średnia (SD)
<b>WIL vs SU</b>											
Foley 2009	WIL	546	55,2 (10,6)	120 (22,0)	321 (58,8)	405 (74,2)	12 (2,2)	19 (3,5)	82 (15,0)	28 (5,1)	2,4 (4,3)
	GLIK	546	54,3 (10,4)	101 (18,5)	288 (52,7)	401 (73,4)	13 (2,4)	18 (3,3)	82 (15,0)	32 (5,9)	1,9 (3,1)
<b>WIL + SU vs INS + SU</b>											
Forst 2015	WIL	82	65,9 (9,8)	47 (57,3)	46 (56,1)	79 (96,3)	bd	3 (3,7)	bd	0 (0)	7,3 (4,4)
	INS	79	67,6 (11,9)	49 (62,0)	48 (60,8)	79 (100,0)	bd	0 (0,0)	bd	0 (0)	8,6 (5,8)
<b>WIL + MET +SU vs PLA + MET + SU</b>											
Lukashevich 2014	WIL	158	55,3 (10,2)	29 (18,4)	80 (50,6)	34 (21,5)	bd	116 (73,4) <sup>#</sup>	bd	8 (5,1)	7,1 (6,2)
	PLA	160	55,0 (11,1)	38 (23,8)	72 (45,0)	38 (23,8)	bd	116 (72,5) <sup>#</sup>	bd	6 (3,8)	7,5 (6,1)
<b>INS + MET +SU vs PLA + MET + SU</b>											
LEAD-5	GLA	234	57,5 (10,5)	bd	140 (60)	bd	bd	bd	bd	bd	9,7 (6,4)
	PLA	115	57,5 (9,6)	bd	56 (49)	bd	bd	bd	bd	bd	9,4 (6,2)
<b>WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET</b>											
Fonseca 2007	WIL	144	59,6 (10,3)	bd	69 (47,9)	101 (70,1)	22 (15)	bd	17 (11,8)	4 (2,8)	14,4 (8,6)
	PLA	152	58,9 (10,8)	bd	83 (54,6)	110 (72,4)	17 (11)	bd	22 (14,5)	3 (2,0)	14,9 (8,4)
Kothny 2013	WIL	228	59,3 (9,9)	68 (29,8)	109 (47,8)	116 (50,9)	bd	87 (38,2)	25 (11,0)	25 (11,0)	12,9 (6,9)
	PLA	221	59,1 (10,1)	67 (30,3)	115 (52,0)	116 (52,5)	bd	86 (38,9)	24 (10,9)	19 (8,6)	13,2 (7,9)

<sup>#</sup>w grupie WIL+MET+SU oraz PLA+MET+SU odpowiednio 51,3% oraz 48,1% chorych pochodziło z Indii, gdzie większość mieszkańców zaliczana jest do rasy kaukaskiej.

Tab. 20. Charakterystyka populacji chorych w badaniach RCT włączonych do przeglądu, cz. 2.

Badanie	Grupa	Liczba chorych	Masa ciała, kg, średnia (SD)	BMI, kg/m <sup>2</sup>			HbA <sub>1c</sub> , % średnia (SD)	FPG, mmol/l średnia (SD)	EGFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup>			
				średnia (SD)	≥30, n (%)	≥35, n (%)			>80	50-80	≥30 do <50	
<b>WIL vs SU</b>												
Foley 2009	WIL	546	84,2 (16,3)	30,6 (5,0)	276 (50,5)	105 (19,2)	8,6 (1,0)	10,8 (2,9)	394 (72,2)	143 (26,2)	9 (1,6)	
	GLIK	546	84,3 (17,6)	30,8 (5,5)	272 (49,8)	120 (22,0)	8,7 (1,1)	10,8 (2,9)	389 (71,2)	154 (28,2)	3 (0,5)	
<b>WIL + SU vs INS + SU</b>												
Forst 2015	WIL	82	85,5 (14,9)	29,7 (4,5)	bd	bd	7,6 (0,5)	bd	bd	bd	bd	
	INS	79	89,9 (16,2)	31,4 (5,2)	bd	bd	7,7 (0,5)	bd	bd	bd	bd	
<b>WIL + MET +SU vs PLA + MET + SU</b>												
Lukashevich 2014	WIL	158	bd	27,9 (4,6)	bd	bd	8,7 (0,9)	9,3 (2,4)	99 (62,7)	55 (34,8)	4 (2,5)	
	PLA	160	bd	28,0 (4,5)	bd	bd	8,8 (0,9)	9,5 (2,1)	104 (65,0)	50 (31,3)	6 (3,8)	
<b>INS + MET +SU vs PLA + MET + SU</b>												
LEAD-5	GLA	234	85,0 (17,9)	30,3 (5,3)	bd	bd	8,2 (0,9)	9,1 (2,0)	bd	bd	bd	
	PLA	115	85,7 (16,7)	31,3 (5,0)	bd	bd	8,3 (0,9)	9,4 (2,0)	bd	bd	bd	
<b>WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET</b>												
Fonseca 2007	WIL	144	bd	33,3 (5,2)	bd	bd	8,4 (1,0)	9,3 (3,1)	bd	bd	bd	
	PLA	152	bd	32,9 (5,9)	bd	bd	8,4 (1,1)	8,7 (3,1)	bd	bd	bd	
Kothny 2013	WIL	228	77,9 (16,2)	28,9 (4,4)	90 (39,5)	23 (10,1)	8,8 (1,0)	9,6 (2,6)	bd	bd	bd	
	PLA	221	78,9 (16,7)	29,0 (4,6)	82 (37,1)	28 (12,7)	8,8 (1,0)	9,1 (2,5)	bd	bd	bd	

## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

W większości badań pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowych do końca badania (lub ostatniego pomiaru). Wyjątek stanowi badanie Forst 2015, gdzie wskazano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe, tj. złożony punkt końcowy: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii lub wzrostu masy ciała ≥3% na końcu badania oraz roczna częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii.

Prawie we wszystkich badaniach oceniano następujące drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności: odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> ≥7% lub >6,5%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% lub ≤6,5% na końcu badania, zmiana FPG, masy ciała i stężenia lipidów od wartości początkowych, parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano zdarzenia niepożądane łącznie, w tym poważne zdarzenia niepożądane i hipoglikemię (wyjątkowo w badaniu Forst 2015 częstość występowania hipoglikemii była częścią analizy skuteczności, a nawet jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych).

Tab. 21. Zestawienie punktów końcowych w badaniach RCT włączonych do przeglądu.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>WIL vs SU</b>		
Foley 2009	Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana masy ciała;</li> <li>zmiana FPG;</li> <li>zmiana stężenia lipidów na czczo;</li> <li>zmiana stężenia proinsuliny na czczo;</li> <li>zmiana stężenia insuliny na czczo;</li> <li>zmiana stosunku proinsulina/insulina na czczo;</li> <li>HOMA-IR;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>WIL + SU vs INS + SU</b>		
Forst 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7% bez potwierdzonej hipoglikemii (stężenie glukozy we krwi &lt; 3,9 mmol/l) lub wzrostu masy ciała ≥3% na końcu badania;</li> <li>częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7% bez potwierdzonej hipoglikemii;</li> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych do 24 tyg.</li> <li>ocena satysfakcji z leczenia wg TSQM-9;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>		
Lukashevich 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych do 24 tyg. lub do ostatniej wizyty.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana FPG od wartości wyjściowych do 24 tyg.;</li> <li>odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &lt;7% i ≤6,5%;</li> <li>zdarzenia niepożądane;</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>wyniki badań biochemicznych i hematologicznych, elektrokardiogram, parametry życiowe.</li> </ul>
<b>INS + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>		
LEAD-5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowych do 26 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana masy ciała;</li> <li>zmiana obwodu talii;</li> <li>zmiana FPG;</li> <li>zmiana PPG;</li> <li>zmiana funkcji komórek B (stosunek proinsuliny do C-peptydu);</li> <li>zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi;</li> <li>częstość rytmu serca;</li> <li>zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii.</li> </ul>
<b>WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET</b>		
Fonseca 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana FPG,</li> <li>średnia dobową dawką insuliny;</li> <li>średnia dobową liczbą wstrzyknięć insuliny;</li> <li>częstość odpowiedzi na leczenie;</li> <li>zmiana stężenia lipidów na czczo;</li> <li>zmiana masy ciała;</li> <li>hipoglikemia;</li> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>parametry życiowe, elektrokardiogram.</li> </ul>
Kothny 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych w subpopulacji chorych przyjmujących insulinę z metforminą oraz bez metforminy;</li> <li>zmiana FPG;</li> <li>częstość odpowiedzi na leczenie;</li> <li>częstość występowania hipoglikemii;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

\* czas od początkowej odpowiedzi (najniższy poziom HbA<sub>1c</sub>, który został osiągnięty przez pacjenta w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia) do wzrostu o >0,3% w stosunku do początkowej odpowiedzi.

BMI - wskaźnik masy ciała; FPG - stężenie glukozy na czczo; FPI - stężenie insuliny na czczo; FPPr - stężenie proinsuliny na czczo; HbA<sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana; HDL-C - cholesterol-lipoproteina o wysokiej gęstości; LDL-C - cholesterol-lipoproteina o niskiej gęstości, PPG - stężenie glukozy po posiłku; r - oporność; RBP-4 - białko wiążące retinol typu 4; TC - cholesterol całkowity; TG - trójglicerydy; TSQM-9 - *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*.

#### **4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia**

W badaniu Forst 2015 różnica pomiędzy grupami w odsetku chorych, którzy przerwali badanie wyniosła >10%, przy czym główną przyczyną tej dysproporcji był brak satysfakcjonującego efektu w grupie WIL+SU w porównaniu do INS+SU.

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach RCT włączonych do przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.



Tab. 22. Liczebność chorych, którzy nie ukończyli poszczególnych badań RCT włączonych do przeglądu.

Badanie	Grupa	Randomizowani	Ukończenie badania, n	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny nieukończenia badania									
					Zgon	ZN	Brak skuteczności	Nieprawidłowe wyniki laboratoryjne	Nieprawidłowe wyniki procedur /inne	Brak potrzeby podawania leku	Odstępstwa od protokołu	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Problemy administracyjne
<b>WIL vs SU</b>														
Foley 2009	WIL	546	409 (75)	137 (25)	6	32	28	1	0	0	8	41	17	4
	GLIK	546	402 (74)	144 (26)	9	35	27	1	0	1	9	42	13	7
<b>WIL + SU vs INS + SU</b>														
Forst 2015	WIL	82	57 (70)	25 (30)	1	4	14	0	0	0	4	1	1	0
	INS	79	70 (89)	9 (11)	1	1	2	0	0	0	0	4	1	0
<b>WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>														
Lukashovich 2014	WIL	158	144	14 (9)	0	1	0	1	0	0	2	7	2	1
	PLA	160	155	5 (3)	1	1	0	0	0	0	0	2	1	0
<b>INS + MET + SU vs PLA + MET + SU</b>														
LEAD-5	INS	232	219 (94)	13 (6)	0	0	0	5 (2)	0	5 (2)	1 (<1)	2 (1)	0	0
	PLA	114	96 (83)	18 (16)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	13 (11)	3 (3)	0	0
<b>WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET</b>														
Fonseca 2007	WIL	144	114 (79)	30 (21)	1	9	1	0	1	0	0	11	4	3
	PLA	152	124 (82)	28 (18)	1	1	5	0	0	0	7	11	0	3
Kothny 2013	WIL	228	208 (91)	20 (9)	0	9	0	0	0	0	2	8	0	1
	PLA	221	191 (86)	30 (14)	1	4	0	0	0	0	5	12	7	1

\* Leczenia w ogóle nie otrzymało 7 pacjentów w grupie WIL i 10 pacjentów w grupie GLIM; \*\* hipoglikemia.

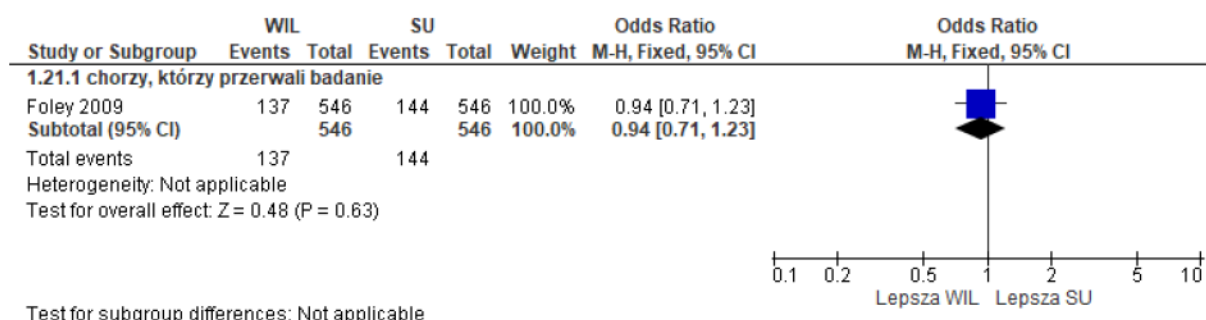
WIL vs SU

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, którzy przerwali badanie pomiędzy grupami WIL oraz SU w ciągu 104 tyg. obserwacji.

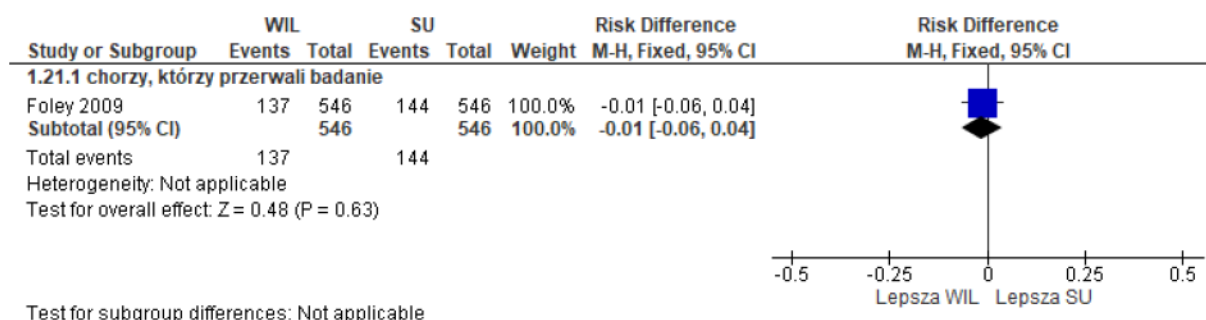
Tab. 23. Chorzy, którzy przerwali badanie Foley 2009. WIL vs SU - 104 tyg. obserwacji.

WIL, N=546	SU, N=546	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
137 (25)	144 (26)	0,94 [0,71; 1,23]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na

Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali badanie Foley 2009. WIL vs SU - 104 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 4. Chorzy, którzy przerwali badanie Foley 2009. WIL vs SU - 104 tyg. obserwacji (RD).



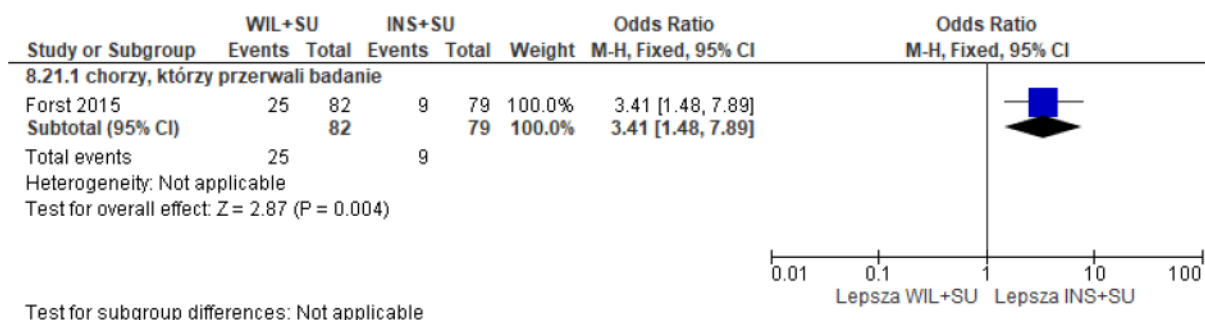
WIL+SU vs INS+SU

W grupie WIL+SU obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy przerwali badanie w porównaniu do grupy INS+SU (OR=3,41 [95% CI: 1,48; 7,89], p=0,004, RD=0,19 [95% CI: 0,07; 0,31], p=0,002, NNH<sub>24 tyg.</sub>=5 [95% CI: 3; 14]).

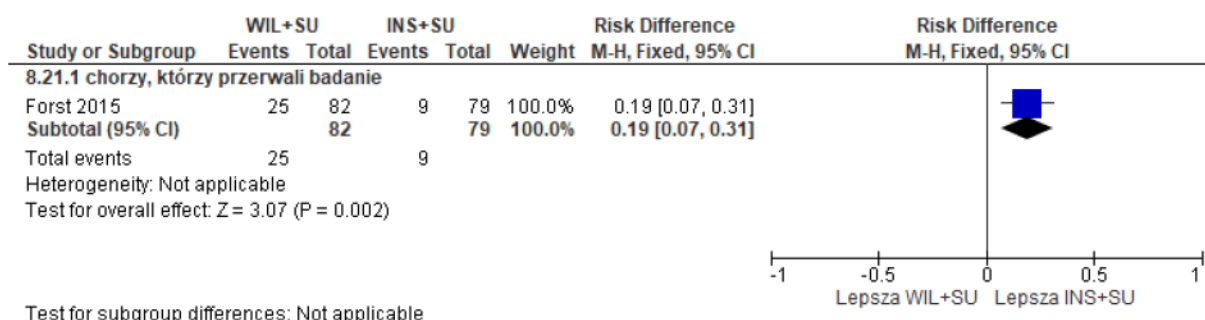
Tab. 24. Chorzy, którzy przerwali badanie Forst 2015. WIL+SU vs INS+SU - 24 tyg. obserwacji.

WIL+SU, N=82	INS+SU, N=79	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
25 (30)	9 (11)	3,41 [1,48; 7,89]	0,004	0,19 [0,07; 0,31]	0,002	5 [3; 14]

Ryc. 5. Chorzy, którzy przerwali badanie Forst 2015. WIL+SU vs INS+SU - 24 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 6. Chorzy, którzy przerwali badanie Forst 2015. WIL+SU vs INS+SU - 24 tyg. obserwacji (RD).



WIL+MET+SU vs INS+MET+SU

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że w grupie WIL+MET+SU istotnie statystycznie większy odsetek chorych nie ukończył badania w porównaniu do grupy GLA+MET+SU w ciągu 24/26 tyg. obserwacji (OR=50,17 [95% CI: 10,22; 246,21], p<0,05, RD=0,16 [95% CI: 0,07; 0,25], p<0,05).

Tab. 25. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 24/26 tyg. obserwacji. WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU.

Interwencja Komparator	N	Interwencja vs Komparator OR i RD [95% CI], p	WIL vs GLA OR i RD [95% CI], p
WIL	158	3,01 [1,06; 8,58], p=0,04	50,17 [10,22; 246,21], p<0,05
PLA	160	0,06 [0,01; 0,11], p=0,03	
GLA	232	0,32 [0,15; 0,67], p=0,003	0,16 [0,07; 0,25], p<0,05
PLA	114	-0,10 [-0,18; -0,03], p=0,006	

WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET

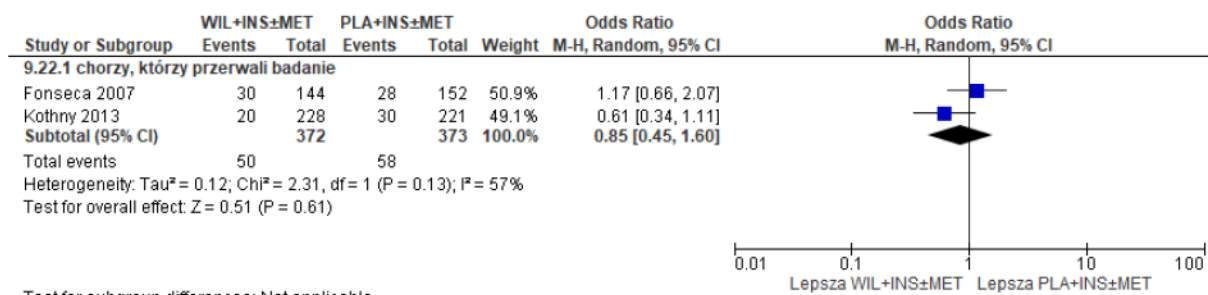
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, którzy przerwali badanie pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w ciągu 24 tyg. obserwacji.

Tab. 26. Chorzy, którzy przerwali badanie. WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET - 24 tyg. obserwacji.

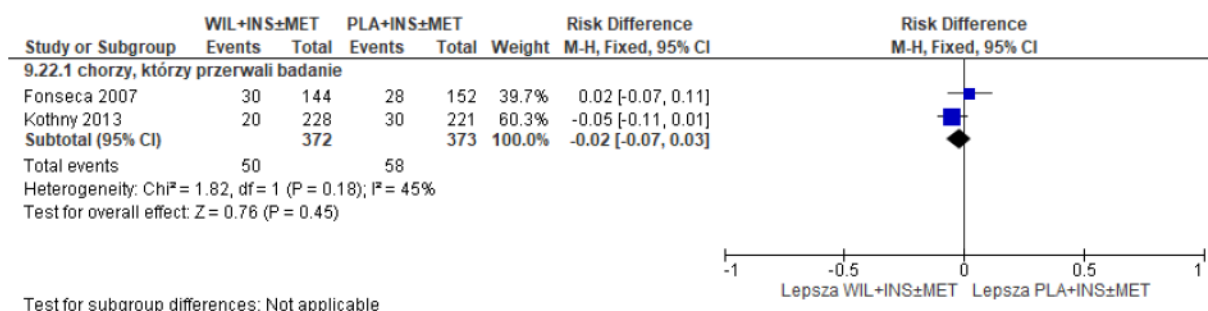
Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
2	372/373	0,85 [0,45; 1,60]*	ns*	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na

\* model efektów losowych.

Ryc. 7. Chorzy, którzy przerwali badanie. WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET - 24 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 8. Chorzy, którzy przerwali badanie. WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET - 24 tyg. obserwacji (RD).



### 4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia dla niniejszego przeglądu. Zastosowano słowa kluczowe „Diabetes Mellitus, Type 2” and „vildagliptin”.

Tab. 27. Wyniki przeglądu badań dostępnych na [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) - data ostatniego przeszukania: 05.09.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
<b>Badania włączone do przeglądu</b>		
NCT00102388	Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Gliclazide in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes	Badanie Foley 2009 włączone do przeglądu
NCT01649466	Safety and Efficacy of Vildagliptin Versus NPH Insulin add-on to Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. (BENEFIT)	Badanie Forst 2015 włączone do przeglądu
NCT01233622	Safety and Efficacy of Galvus as add-on Therapy to Metformin Plus Glimepiride (Vildagliptin)	Badanie Lukashevich 2014 włączone do przeglądu
NCT00099931	Efficacy and Safety of Vildagliptin in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes	Badanie Fonseca 2007 włączone do przeglądu
NCT01224366	Efficacy and Safety of Vildagliptin as add-on Therapy to Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	Badanie Kothny 2013 włączone do przeglądu

Tab. 28. Wyniki przeglądu dostępnych na [ClinicalTrialsregister.eu](http://ClinicalTrialsregister.eu) - data ostatniego przeszukania: 05.09.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
<b>Badania włączone do przeglądu</b>		
2004-000540-24	A multicenter, double-blind, randomized, active controlled study to compare the effect of long term treatment with LAF237 50 mg bid to gliclazide up to 320 mg daily in drug naïve patients with type 2 diabetes.	Badanie Foley 2009 włączone do przeglądu
2012-001143-46	A randomized open-label study to compare safety and efficacy of vildagliptin versus NPH insulin add-on to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus that do not reach adequate glycemic control on their current sulfonylurea monotherapy.	Badanie Forst 2015 włączone do przeglądu
2010-021097-11	A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid as	Badanie Lukashevich 2014 włączone do przeglądu

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
	add-on therapy to metformin plus glimepiride in patients with type 2 diabetes.	
2010-020684-20	A 24-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of vildagliptin 50mg bid as an add-on therapy to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus	Badanie Kothny 2013 włączone do przeglądu

## 5 Analiza skuteczności

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania wildagliptyny z:

- pochodną sulfonilomocznika u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą diety i aktywności fizycznej;
- insuliną u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą pochodnej sulfonilomocznika z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy;
- insuliną bazową (insuliną glargine) u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonilomocznika;
- placebo w połączeniu z insuliną i metforminą lub insuliną bez metforminy u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą insuliny.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- kontrola glikemii:
  - zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowych;
  - odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie;
  - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7%;
  - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% bez hipoglikemii;
  - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała;
  - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%;
  - redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥1%, ≥0,7%, ≥0,5%;
  - zmiana FPG od wartości początkowych;
- zmiana masy ciała;
- odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne;
- zmiany w gospodarce lipidowej;
- parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność:
  - zmiana poziomu insuliny na czczo w osoczu;
  - zmiana poziomu proinsuliny na czczo w osoczu;
  - stosunek proinsulina/insulina;
  - HOMA-IR;
- zmiana wyniku kwestionariusza TSQM-9;
- zmiana średniej dawki dobowej insuliny;
- zmiana średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny.

## 5.1 WIL vs SU (monoterapia)

Do badania Foley 2009 randomizowano 1092 chorych, po 546 pacjentów w każdej grupie, jednak analizę skuteczności przeprowadzono w mniejszych populacjach chorych:

- ITT (ang. *intention to treat*) - zgodnie z zaplanowanym leczeniem - pacjenci randomizowani, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i mieli  $\geq 1$  pomiar HbA<sub>1c</sub>, FPG, stężenia lipidów na czczo, masy ciała, stężenia proinsuliny na czczo, stężenia insuliny na czczo, stosunku proinsuliny do insuliny na czczo oraz HOMA-IR oprócz początkowego, co nie jest zgodne z powszechnie stosowaną definicją populacji ITT. Dodatkowo, ocena skuteczności w czasie stosowania leków doraźnych nie była brana pod uwagę.
- PP (*per protocol*) - pacjenci ITT (definicja powyżej) w jednej z poniższych kategorii:
  - ukończyli  $\geq 96$  tyg. leczenia bez leków doraźnych i znacznych odstępstw od protokołu i mieli ocenę HbA<sub>1c</sub> w ciągu 7 dni od podania ostatniej dawki leku;
  - ukończyli 24 tyg. leczenia bez leków doraźnych i znacznych odstępstw od protokołu oraz mieli ocenę HbA<sub>1c</sub> w ciągu 7 dni od podania ostatniej dawki leku, a następnie rozpoczęli stosowanie leków doraźnych z powodu braku skuteczności.
  - ukończyli 24 tyg. leczenia bez leków doraźnych i znacznych odstępstw od protokołu oraz mieli ocenę HbA<sub>1c</sub> w ciągu 7 dni od podania ostatniej dawki leku, a następnie przerwali leczenie z powodu braku skuteczności.

Okres obserwacji w badaniu Foley 2009 wynosił 104 tygodnie.

### 5.1.1 Kontrola glikemii

#### 5.1.1.1 Zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowych

W populacji PP nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU po względem redukcji HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych do końca badania, natomiast w populacji ITT wykazano istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych do końca badania w grupie SU w porównaniu do grupy WIL (MD=0,20% [95% CI: 0,01; 0,39], p=0,04). W obu populacjach górna granica przedziału ufności była wyższa niż predefiniowany próg 0,3% - nie potwierdzono hipotezy *non-inferiority*. Wyjściowe wartości HbA<sub>1c</sub> były wyższe w grupie SU (8,70% w populacji PP i 8,69% w populacji ITT) w porównaniu do grupy WIL (8,53% w populacji PP i 8,60% w populacji ITT), co mogło wpłynąć na większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie SU i nieznaczne przekroczenie wartości górnej granicy przedziału ufności niezbędnej do potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* (zależność wskazującą na większą redukcję HbA<sub>1c</sub> u chorych z wyższym wyjściowym poziomem HbA<sub>1c</sub> potwierdzono w badaniu).

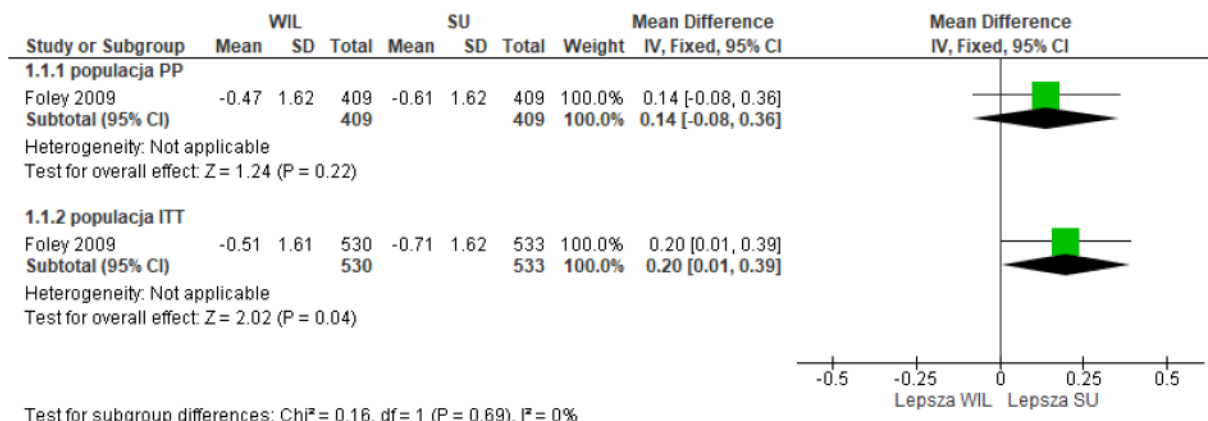
Tab. 29. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych po 104 tyg. obserwacji.

Populacja	Ni/Nk	WIL, średnia (SD)	SU, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95% CI], p	
				ANCOVA	Revman
PP	409/409	-0,47 (1,62)	-0,61 (1,62)	0,13 [-0,06; 0,33]	0,14 [-0,08; 0,36], ns

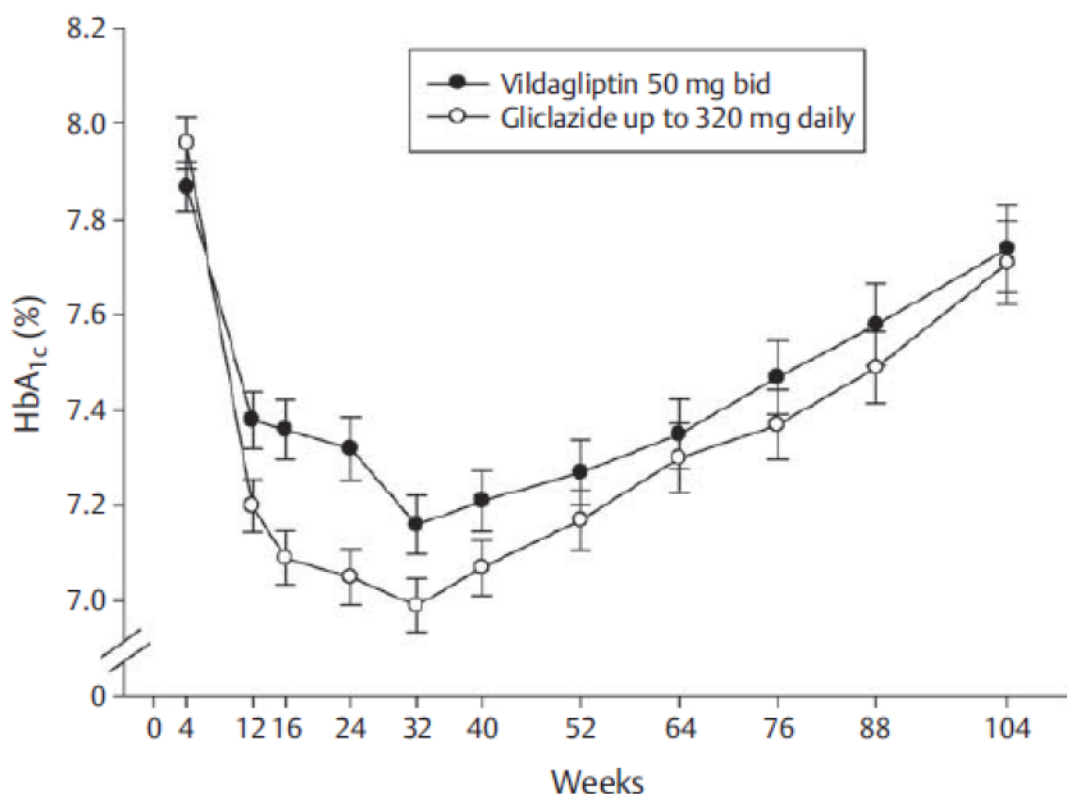


Populacja	Ni/Nk	WIL, średnia (SD)	SU, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95% CI], p	
				ANCOVA	Revman
ITT	530/533	-0,51 (1,61)	-0,71 (1,62)	0,19 [0,02; 0,36]	0,20 [0,01; 0,39], 0,04

Ryc. 9. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych po 104 tyg. obserwacji.



Ryc. 10. Zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych do 104 tyg. (średnia ± SE) w grupie WIL oraz SU w badaniu Foley 2009 - populacja PP.



### 5.1.1.2 Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie

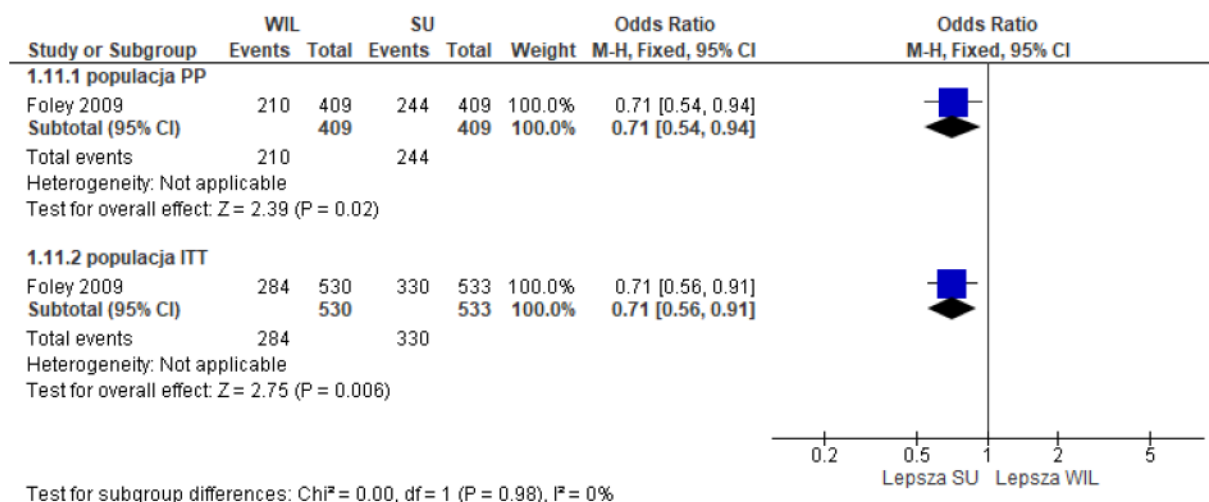
Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako osiągnięcie poziomu HbA<sub>1c</sub> <7% lub redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥0,5% po 104 tyg. leczenia.

Odpowiedź na leczenie osiągnął istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie WIL w porównaniu do grupy SU w obu analizowanych populacjach, tj. PP oraz ITT (odpowiednio: OR=0,71 [95% CI: 0,54; 0,94], p=0,02, RD=-0,08 [95% CI: -0,15; -0,02], p=0,02, NNT=na oraz OR=0,71 [95% CI: 0,56; 0,91], p=0,006, RD=-0,08 [95% CI: -0,14; -0,02], p=0,006, NNT=na).

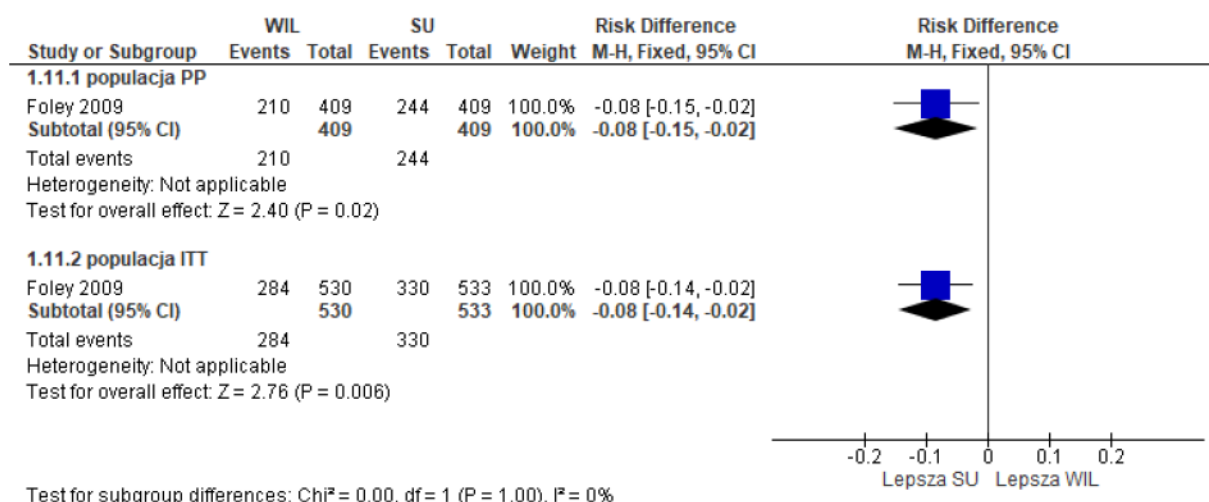
Tab. 30. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 104 tyg. obserwacji.

Populacja	WIL	SU	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PP	210/409 (51,3)	244/409 (59,7)	0,71 [0,54; 0,94]	0,02	-0,08 [-0,15; -0,02]	0,02	na
ITT	284/530 (53,6)	330/533 (61,9)	0,71 [0,56; 0,91]	0,006	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,006	na

Ryc. 11. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 104 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 12. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 104 tyg. obserwacji (RD).



### 5.1.1.3 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7%

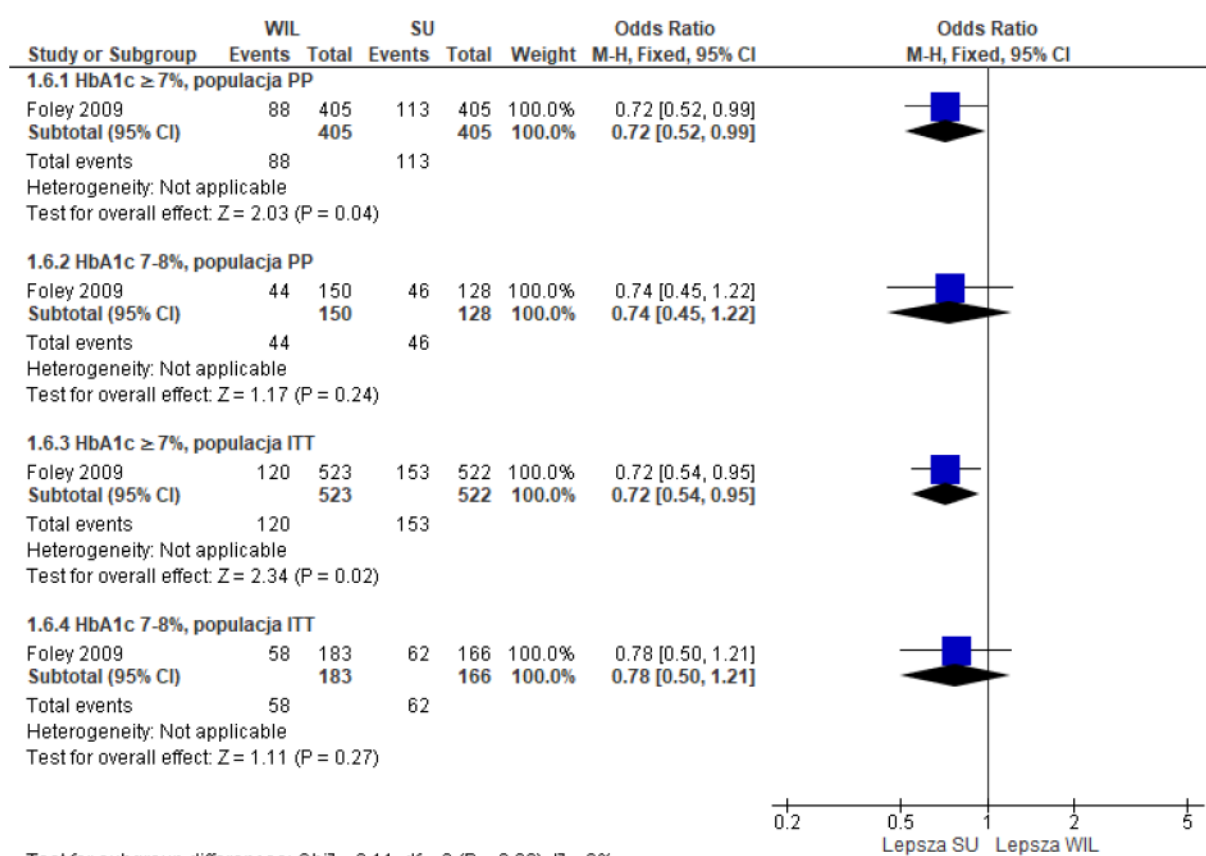
W grupie SU w porównaniu do grupy WIL obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> ≥7%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% po 104 tyg. leczenia w obu populacjach, tj. PP oraz ITT (odpowiednio: OR=0,72 [95% CI: 0,52; 0,99], p=0,04, RD=-0,06 [95% CI: -0,12; -0,00], p=0,04, NNT=na oraz OR=0,72 [95% CI: 0,54; 0,95], p=0,02, RD=-0,06 [95% CI: -0,12; -0,01], p=0,02, NNT=na).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w odsetku chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> 7-8%, którzy osiągnęli poziom HbA<sub>1c</sub> <7% po 104 tyg. leczenia.

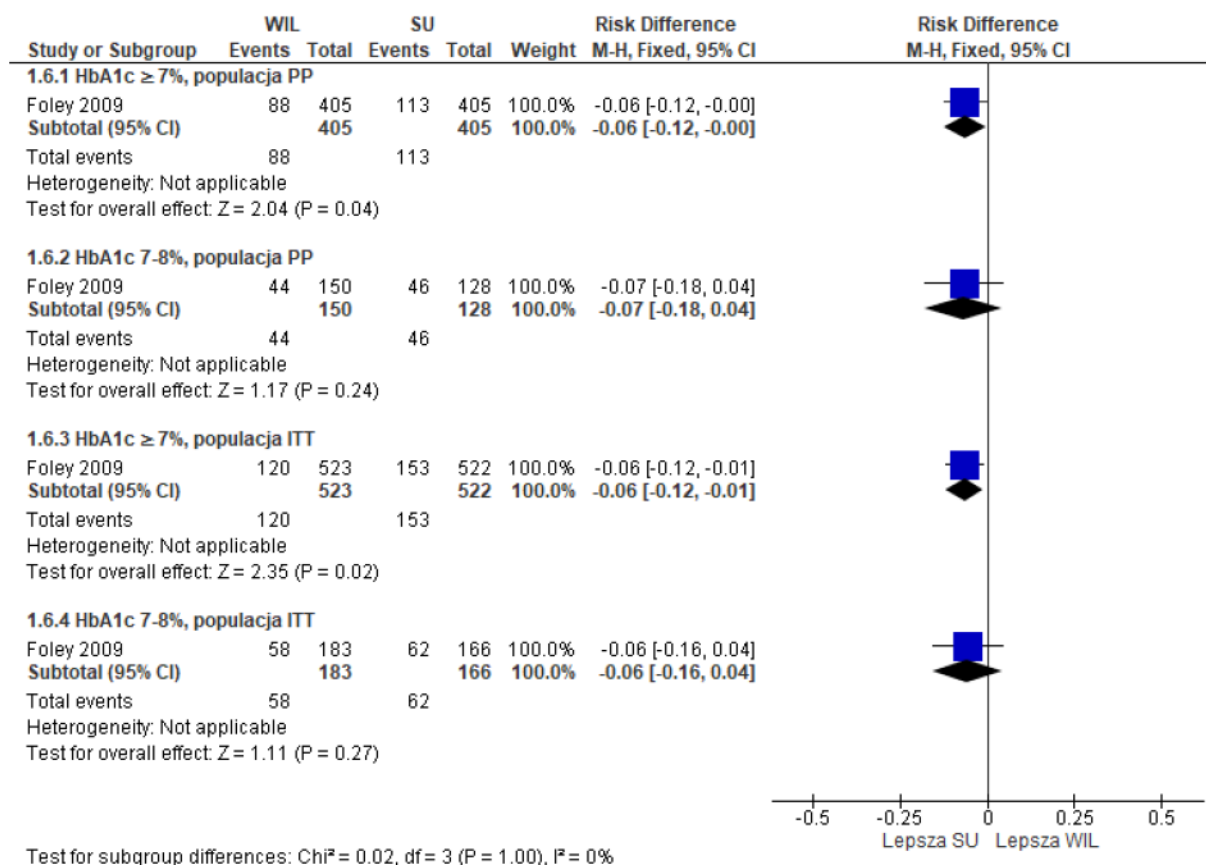
Tab. 31. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> <7% po 104 tyg. leczenia.

Subpopulacja	WIL	SU	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
≥7%, PP	88/405 (21,7)	113/405 (27,9)	0,72 [0,52; 0,99]	0,04	-0,06 [-0,12; -0,00]	0,04	na
7-8%, PP	44/150 (29,3)	46/128 (35,9)	0,74 [0,45; 1,22]	ns	-0,07 [-0,18; 0,04]	ns	na
≥7%, ITT	120/523 (22,9)	153/522 (29,3)	0,72 [0,54; 0,95]	0,02	-0,06 [-0,12; -0,01]	0,02	na
7-8%, ITT	58/183 (31,7)	62/166 (37,3)	0,78 [0,50; 1,21]	ns	-0,06 [-0,16; 0,04]	ns	na

Ryc. 13. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> <7% po 104 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 14. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> <7% po 104 tyg. leczenia (RD).



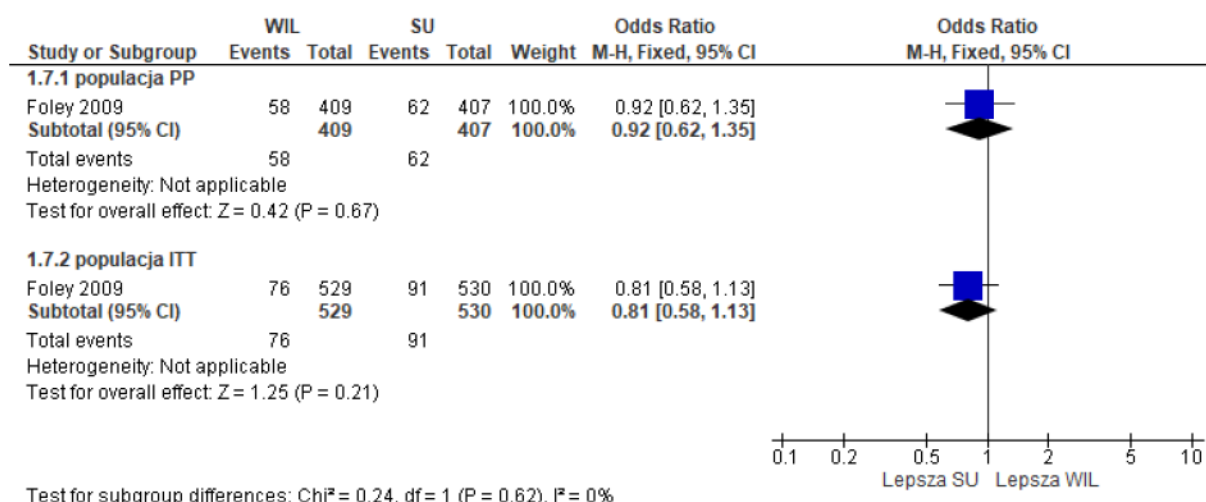
#### 5.1.1.4 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w odsetku chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> >6,5%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% po 104 tyg. leczenia.

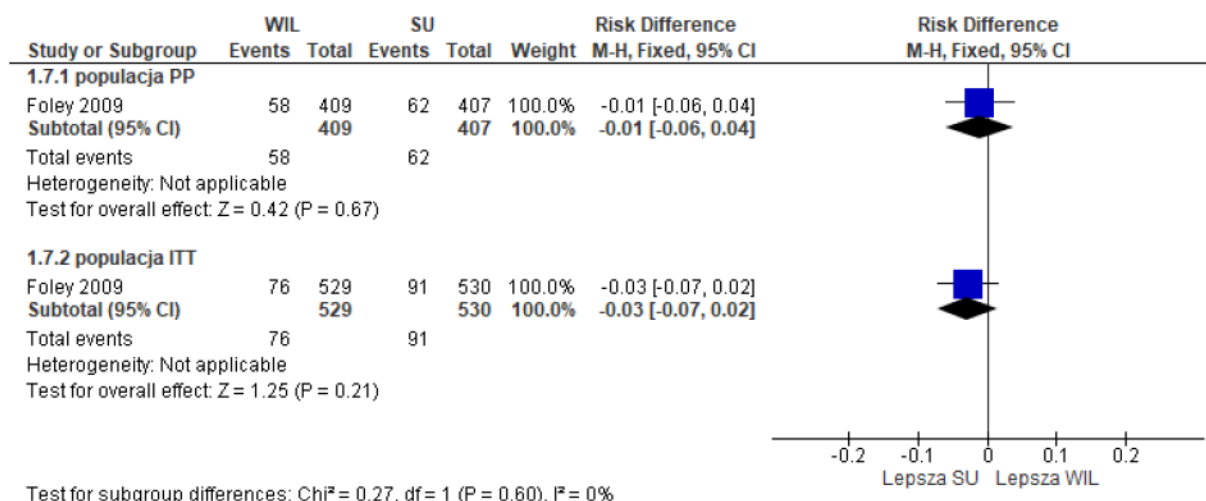
Tab. 32. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> >6,5%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% po 104 tyg. leczenia.

Populacja	WIL	SU	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PP	58/409 (14,2)	62/407 (15,2)	0,92 [0,62; 1,35]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
ITT	76/529 (14,4)	91/530 (17,2)	0,81 [0,58; 1,13]	ns	-0,03 [-0,07; 0,02]	ns	na

Ryc. 15. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> >6,5%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% po 104 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 16. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> >6,5%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% po 104 tyg. leczenia (RD).



### 5.1.1.5 Redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥1%

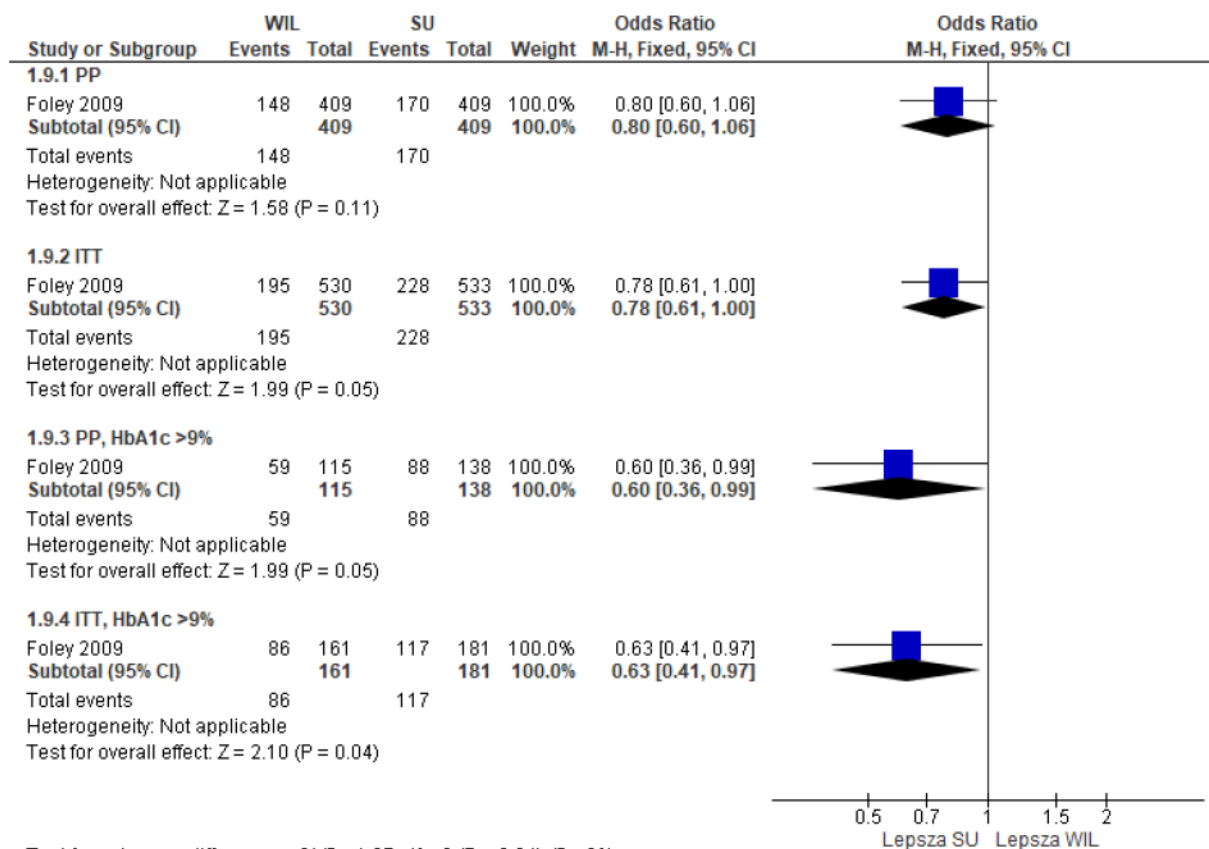
Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie SU w porównaniu do grupy WIL osiągnął redukcję HbA<sub>1c</sub> o ≥1% po 104 tyg. leczenia w całej populacji ITT (OR=0,78 [95% CI: 0,61; 0,998], p=0,05, RD=-0,06 [95% CI: -0,12; -0,001], p=0,05, NNT=na), w populacji PP z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> >9% (OR=0,60 [95% CI: 0,36; 0,99], p=0,05, RD=-0,12 [95% CI: -0,25; -0,00], p=0,04, NNT=na) oraz w populacji ITT z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> >9% (OR=0,63 [95% CI: 0,41; 0,97], p=0,04, RD=-0,11 [95% CI: -0,22; -0,01], p=0,03, NNT=na).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w odsetku chorych, którzy osiągnęli redukcję HbA<sub>1c</sub> o ≥1% w populacji PP.

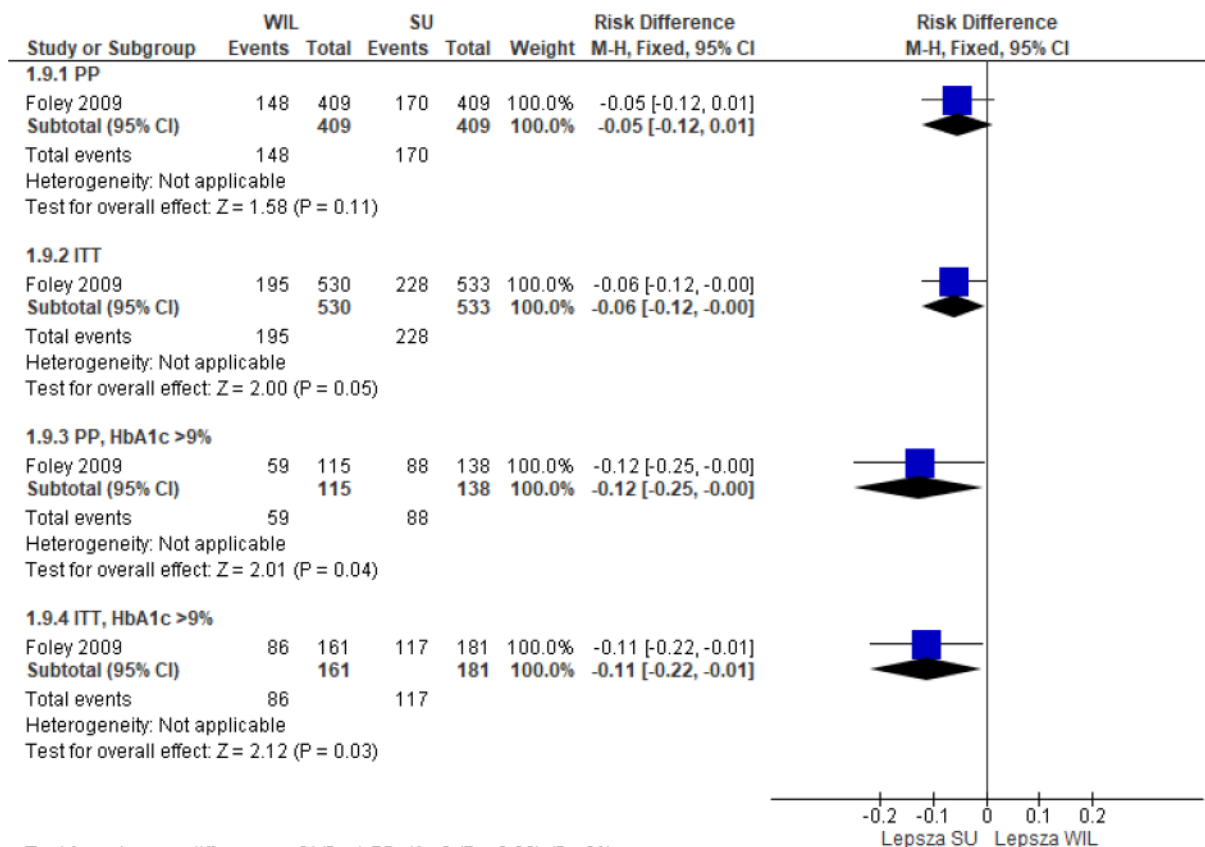
Tab. 33. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥1% po 104 tyg. leczenia.

Subpopulacja	WIL	SU	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PP	148/409 (36,2)	170/409 (41,6)	0,80 [0,60; 1,06]	ns	-0,05 [-0,12; 0,01]	ns	na
ITT	195/530 (36,8)	228/533 (42,8)	0,78 [0,61; 0,998]	0,05	-0,06 [-0,12; -0,001]	0,05	na
PP, HbA <sub>1c</sub> >9%	59/115 (51,3)	88/138 (63,8)	0,60 [0,36; 0,99]	0,05	-0,12 [-0,25; -0,00]	0,04	na
ITT, HbA <sub>1c</sub> >9%	86/161 (53,4)	117/181 (64,6)	0,63 [0,41; 0,97]	0,04	-0,11 [-0,22; -0,01]	0,03	na

Ryc. 17. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥1% po 104 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 18. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥1% po 104 tyg. leczenia (RD).



### 5.1.1.6 Redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥0,7%

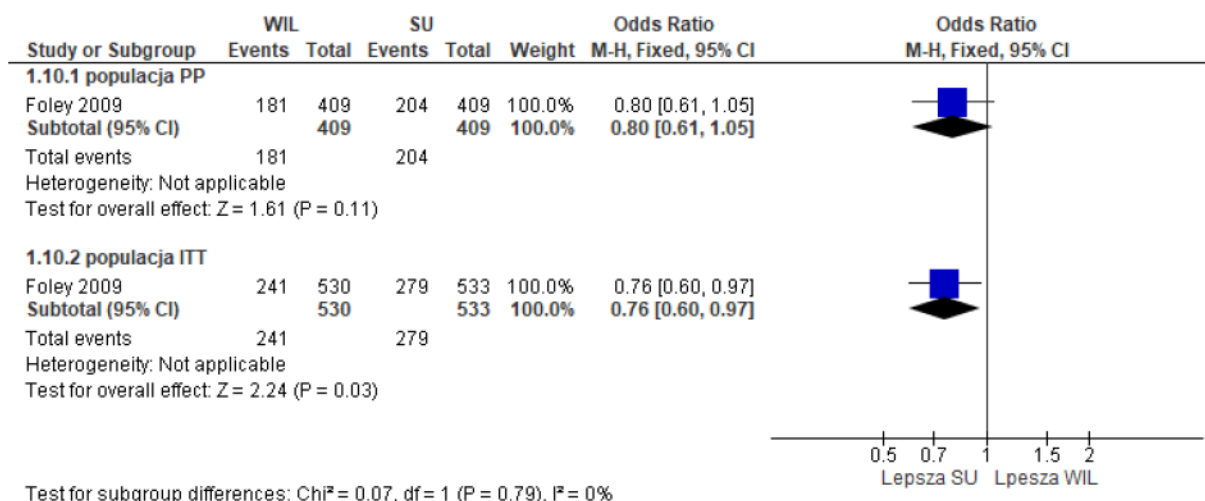
Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie SU w porównaniu do grupy WIL osiągnął redukcję HbA<sub>1c</sub> o ≥0,7% po 104 tyg. leczenia w populacji ITT (OR=0,76 [95% CI: 0,60; 0,97], p=0,03, RD=-0,07 [95% CI: -0,13; -0,01], p=0,02, NNT=na).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w odsetku chorych, którzy osiągnęli redukcję HbA<sub>1c</sub> o ≥0,7% w populacji PP.

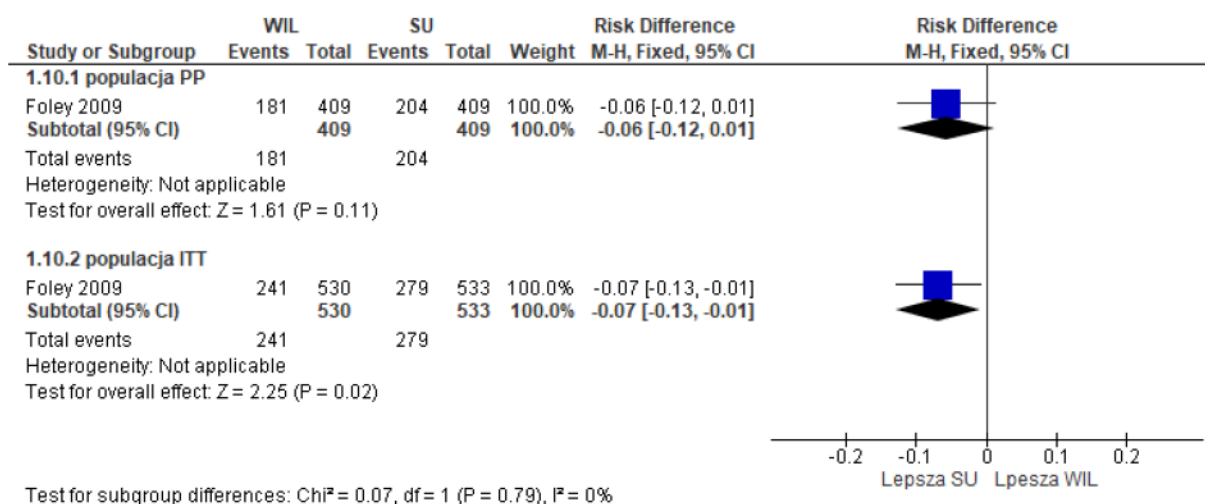
Tab. 34. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥0,7% po 104 tyg. leczenia.

Populacja	WIL	SU	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PP	181/409 (44,3)	204/409 (49,9)	0,80 [0,61; 1,05]	ns	-0,06 [-0,12; 0,01]	ns	na
ITT	241/530 (45,5)	279/533 (52,3)	0,76 [0,60; 0,97]	0,03	-0,07 [-0,13; -0,01]	0,02	na

Ryc. 19. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥0,7% po 104 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 20. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥0,7% po 104 tyg. leczenia (RD).



### 5.1.1.7 Redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥0,5%

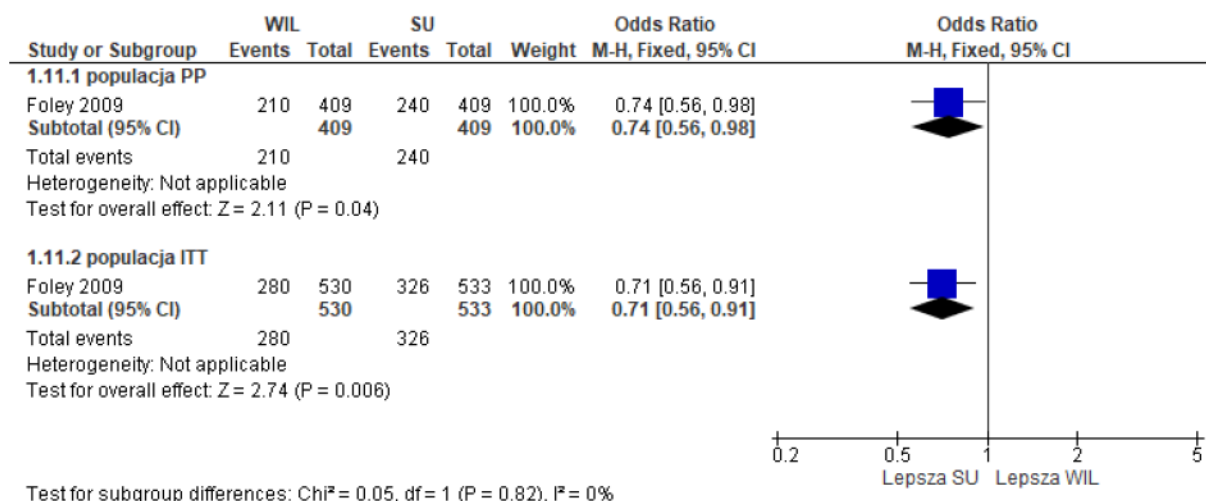
Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie SU w porównaniu do grupy WIL osiągnął redukcję HbA<sub>1c</sub> o ≥0,5% po 104 tyg. leczenia w populacji PP (OR=0,74 [95% CI: 0,56; 0,98], p=0,04, RD=-0,07 [95% CI: -0,14; -0,01], p=0,006, NNT=na) oraz ITT (OR=0,71 [95% CI: 0,56; 0,91], p=0,03, RD=-0,08 [95% CI: -0,14; -0,02], p=0,006, NNT=na).

Tab. 35. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥0,5% po 104 tyg. leczenia.

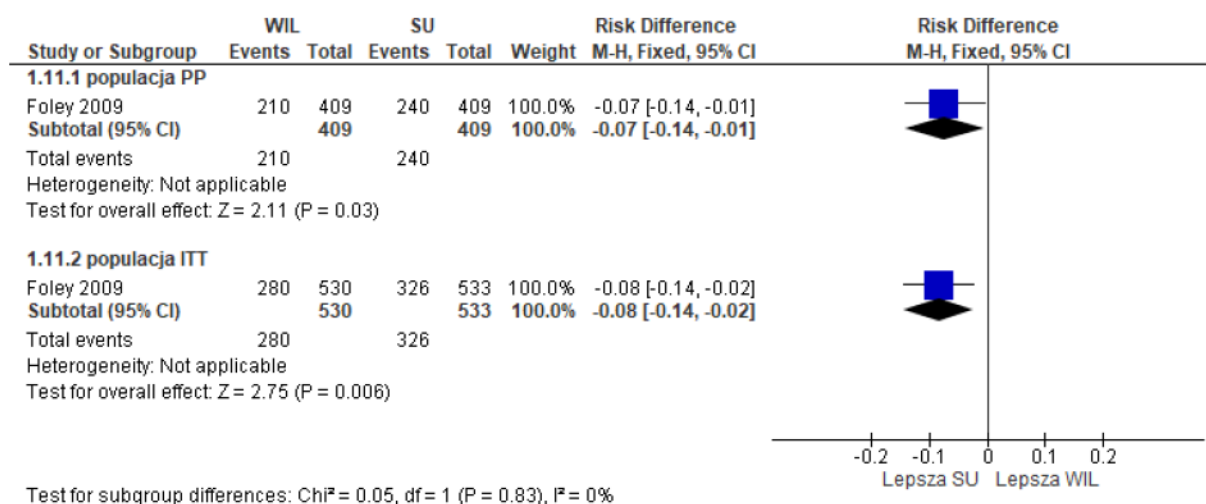
Populacja	WIL	SU	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PP	210/409 (51,3)	240/409 (58,7)	0,74 [0,56; 0,98]	0,04	-0,07 [-0,14; -0,01]	0,006	na
ITT	280/530 (52,8)	326/533 (61,2)	0,71 [0,56; 0,91]	0,03	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,006	na



Ryc. 21. Analiza skuteczności WIL vs SU+. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥0,5% po 104 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 22. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥0,5% po 104 tyg. leczenia (RD).



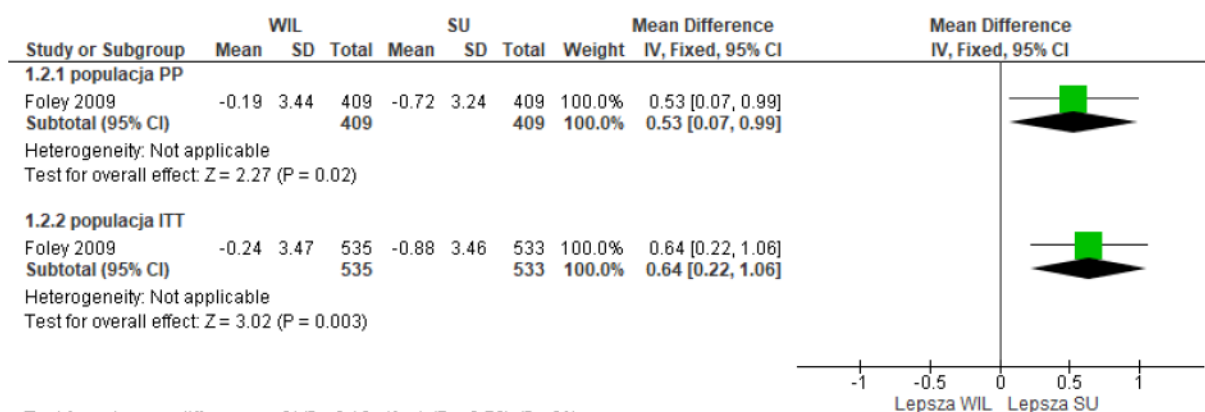
### 5.1.1.8 Zmiana FPG od wartości początkowych

Zarówno w populacji PP, jak i ITT wykazano istotnie statystycznie większą redukcję FPG od wartości wyjściowych do końca badania w grupie SU w porównaniu do grupy WIL (odpowiednio MD=0,53 mmol/l [95% CI: 0,07; 0,99], p=0,02 oraz MD=0,64 mmol/l [95% CI: 0,22; 1,06]).

Tab. 36. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji.

Populacja	Ni/Nk	WIL, średnia (SD)	SU, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95% CI], p	
				ANCOVA	Revman
PP	409/409	-0,19 (3,44)	-0,72 (3,24)	0,53 [0,13; 0,93]	0,53 [0,07; 0,99], 0,02
ITT	535/533	-0,24 (3,47)	-0,88 (3,46)	0,65 [0,29; 1,01]	0,64 [0,22; 1,06], 0,003

Ryc. 23. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji.



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.12, df = 1 (P = 0.73), I<sup>2</sup> = 0%

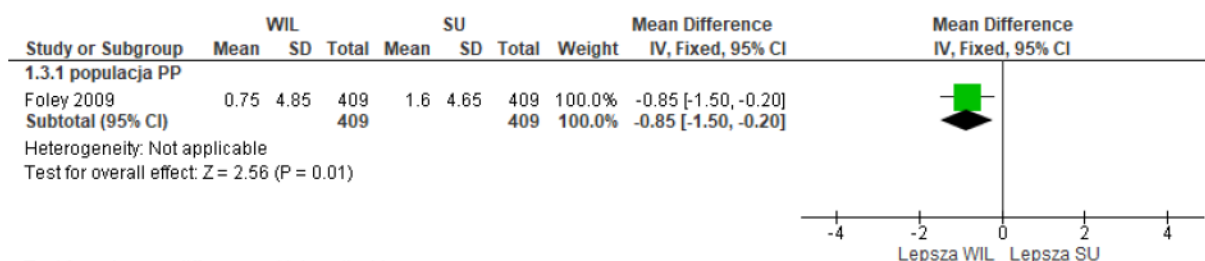
### 5.1.2 Zmiana masy ciała

W grupie WIL obserwowano istotny statystycznie mniejszy wzrost masy ciała w porównaniu do grupy SU (MD=-0,85 [95% CI: -1,50; -0,20], p=0,01).

Tab. 37. Analiza skuteczności WIL vs SU. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji - populacja PP.

Ni/Nk	WIL, średnia (SD)	SU, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95% CI], p			
			ANCOVA	p	Revman	p
409/409	0,75 (4,85)	1,60 (4,65)	-0,85 [-1,42; -0,27]	0,004	-0,85 [-1,50; -0,20]	0,01

Ryc. 24. Analiza skuteczności WIL vs SU. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji.



Test for subgroup differences: Not applicable

### 5.1.3 Gospodarka lipidowa

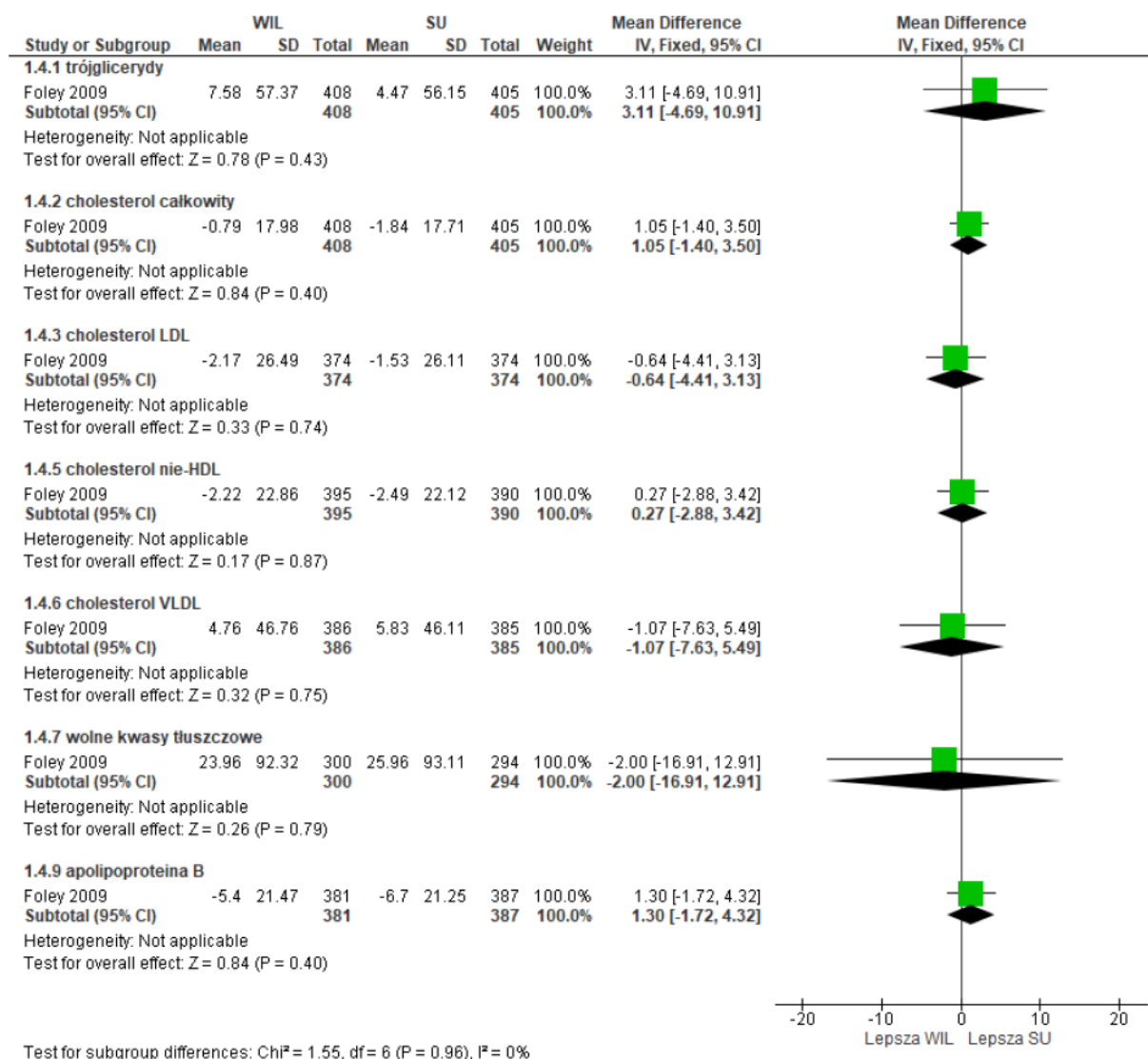
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu lipidów w grupie WIL oraz SU, jedynie w przypadku poziomu apolipoproteiny A w grupie WIL obserwowano wzrost, natomiast w grupie SU - redukcję, co dało istotne statystycznie różnice na korzyść WIL (MD=4,26 [95% CI: 2,25; 6,27], p<0,0001).

Tab. 38. Analiza skuteczności WIL vs SU. Zmiana poziomu lipidów od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji - populacja PP.

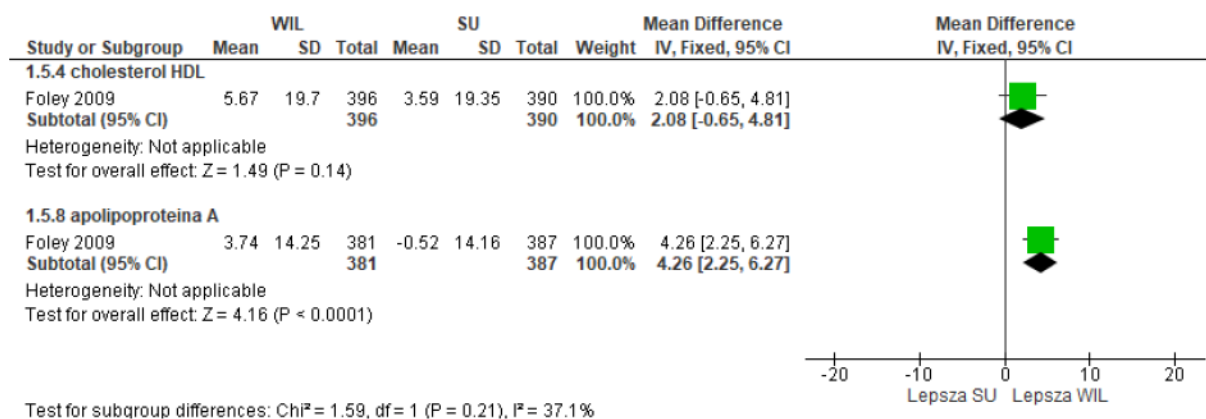
Punkt końcowy	Ni/Nk	WIL, średnia (SD)	SU, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95% CI]			
				ANCOVA	p	Revman	p
trójglicerydy, mmol/l	408/405	7,58 (57,37)	4,47 (56,15)	3,12 [-3,81; 10,05]	ns	3,11 [-4,69; 10,91]	ns
cholesterol całkowity, mmol/l	408/405	-0,79 (17,98)	-1,84 (17,71)	1,05 [-1,12; 3,22]	ns	1,05 [-1,40; 3,50]	ns
cholesterol LDL, mmol/l	374/374	-2,17 (26,49)	-1,53 (26,11)	-0,63 [-3,95; 2,69]	ns	-0,64 [-4,41; 3,13]	ns
cholesterol HDL, mmol/l	396/390	5,67 (19,70)	3,59 (19,35)	2,07 [-0,35; 4,50]	ns	2,08 [-0,65; 4,81]	ns
cholesterol nie-HDL, mmol/l	395/390	-2,22 (22,86)	-2,49 (22,12)	0,27 [-2,52; 3,05]	ns	0,27 [-2,88; 3,42]	ns
cholesterol VLDL, mmol/l	386/385	4,76 (46,76)	5,83 (46,11)	-1,07 [-6,89; 4,75]	ns	-1,07 [-7,63; 5,49]	ns
wolne kwasy tłuszczowe, mmol/l	300/294	23,96 (92,32)	25,96 (93,11)	-1,99 [-11,4; 7,37]	ns	-2,00 [-16,91; 12,91]	ns
apolipoproteina A, mg/dl	381/387	3,74 (14,25)	-0,52 (14,16)	4,27 [2,48; 6,06]	<0,001	4,26 [2,25; 6,27]	<0,0001
apolipoproteina B, mg/dl	381/387	-5,40 (21,47)	-6,70 (21,25)	1,30 [-1,38; 3,99]	ns	1,30 [-1,72; 4,32]	ns

HDL - lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości; nie-HDL - lipoproteiny z wyjątkiem lipoprotein o wysokiej gęstości; SU - pochodna sulfonilomocznika; VLDL-C - lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości; WIL - wildagliptyna.

Ryc. 25. Analiza skuteczności WIL vs SU. Zmiana poziomu lipidów od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji - populacja PP, cz. 1.



Ryc. 26. Analiza skuteczności WIL vs SU. Zmiana poziomu lipidów od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji - populacja PP, cz. 2.



### 5.1.4 Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność

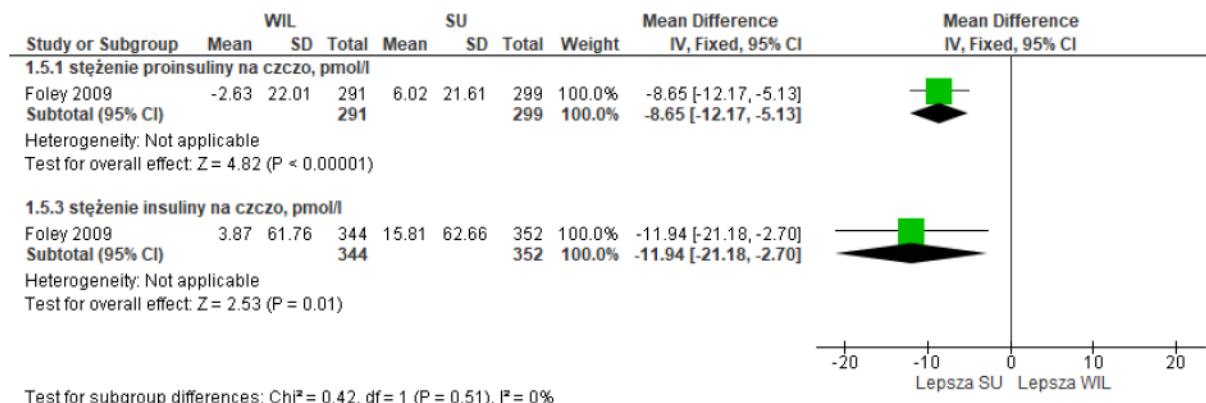
W grupie WIL obserwowano redukcję stężenia proinsuliny na czczo od wartości wyjściowych, natomiast w grupie SU - wzrost, co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść SU (MD=-8,65 [95% CI: -12,17; -5,13],  $p<0,00001$ ). Z kolei redukcja stosunku proinsulina/insulina była istotnie statystycznie większa w grupie WIL w porównaniu do grupy SU (MD=-0,06 [95% CI: -0,12; -0,004],  $p=0,03$ ), co świadczy o lepszym funkcjonowaniu komórek beta w grupie WIL w porównaniu do grupy SU.

W grupie WIL obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost stężenia insuliny na czczo od wartości wyjściowych w porównaniu do grupy SU (MD=-11,94 [95% CI: -21,18; -2,70],  $p=0,01$ ), co świadczy o bardziej korzystnym wpływie SU na insulinooporność. Z drugiej strony, w grupie WIL obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost wskaźnika HOMA-IR w porównaniu do grupy SU (ANCOVA: MD=-0,69 [95% CI: -1,17; -0,22],  $p=0,005$ ; nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej w analizie Revman), wskazując na bardziej korzystny wpływ WIL w porównaniu do SU na insulinooporność.

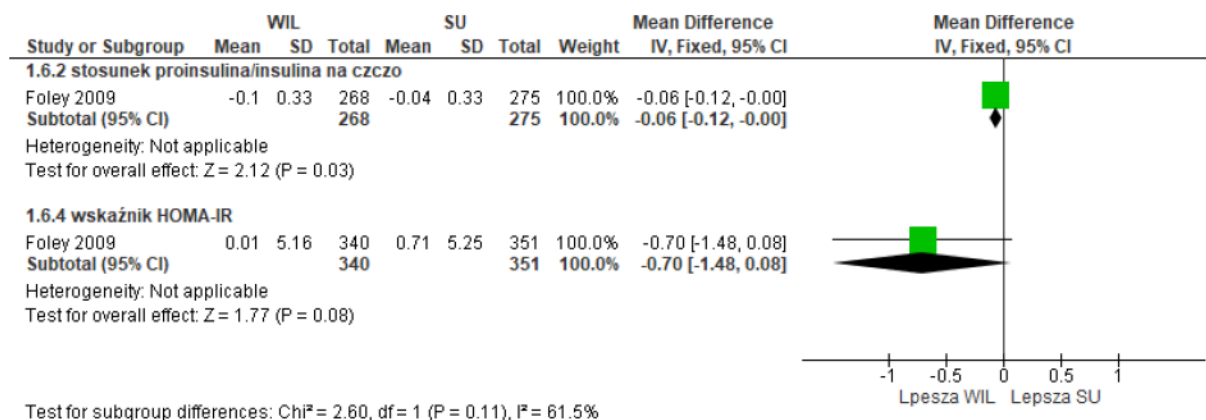
Tab. 39. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana parametrów oceniających funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji - populacja PP.

Punkt końcowy	Ni/Nk	WIL, średnia (SD)	SU, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95% CI]			
				ANCOVA	p	Revman	p
Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta							
Stężenie proinsuliny na czczo, pmol/l	291/299	-2,63 (22,01)	+6,02 (21,61)	-8,65 [-11,7; -5,61]	<0,001	-8,65 [-12,17; -5,13]	<0,00001
Stosunek proinsulina/insulina na czczo	268/275	-0,10 (0,33)	-0,04 (0,33)	-0,06 [-0,10; -0,02]	0,006	-0,06 [-0,12; -0,004]	0,03
Parametry oceniające insulinooporność							
Stężenie insuliny na czczo, pmol/l	344/352	3,87 (61,76)	15,81 (62,66)	-11,9 [-17,6; -6,30]	<0,001	-11,94 [-21,18; -2,70]	0,01
Wskaźnik HOMA-IR	340/351	0,01 (5,16)	0,71 (5,25)	-0,69 [-1,17; -0,22]	0,005	-0,70 [-1,48; 0,08]	ns

Ryc. 27. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana parametrów oceniających funkcjonowanie komórek beta oraz insulinoporność od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji, cz. 1.



Ryc. 28. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana parametrów oceniających funkcjonowanie komórek beta oraz insulinoporność od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji, cz. 2.



## 5.2 WIL + SU vs INS + SU

W badaniu Forst 2015 porównano stosowanie wildagliptyny w dawce 50 mg/1xd oraz insuliny NPH w dawce 0,3-0,4 mg/k mc. (możliwość zwiększania dawki), jako terapii dodanych do glicypirylu w dawce 4 mg/d lub maksymalnej tolerowanej. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Analizę skuteczności w badaniu Forst 2015 przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, tj. w grupie 82 chorych przyjmujących WIL+SU oraz 79 chorych przyjmujących INS+SU.

### 5.2.1 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii i wzrostu masy ciała ≥3%

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU w częstości występowania pierwszorzędnego, złożonego punktu końcowego, zdefiniowanego jako odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała ≥3% po 24 tyg. leczenia. Podobnie, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z HbA<sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii, jak również w odsetku chorych z HbA<sub>1c</sub> <7%.

Brak potwierdzonej hipoglikemii oraz brak wzrostu masy ciała  $\geq 3\%$  występował u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU (odpowiednio: OR=2,65 [95% CI: 1,19; 5,90], p=0,02, RD=0,16 [95% CI: 0,03; 0,28], p=0,01, NNT<sub>24 tyg.</sub>=7 [95% CI: 4; 31] oraz OR=2,39 [95% CI: 1,0005; 5,71], p=0,05, RD=0,12 [95% CI: 0,003; 0,23], p=0,05, NNT<sub>24 tyg.</sub>= 9 [95% CI: 5; 287]).

**Tab. 40. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała  $\geq 3\%$  po 24 tyg. leczenia.**

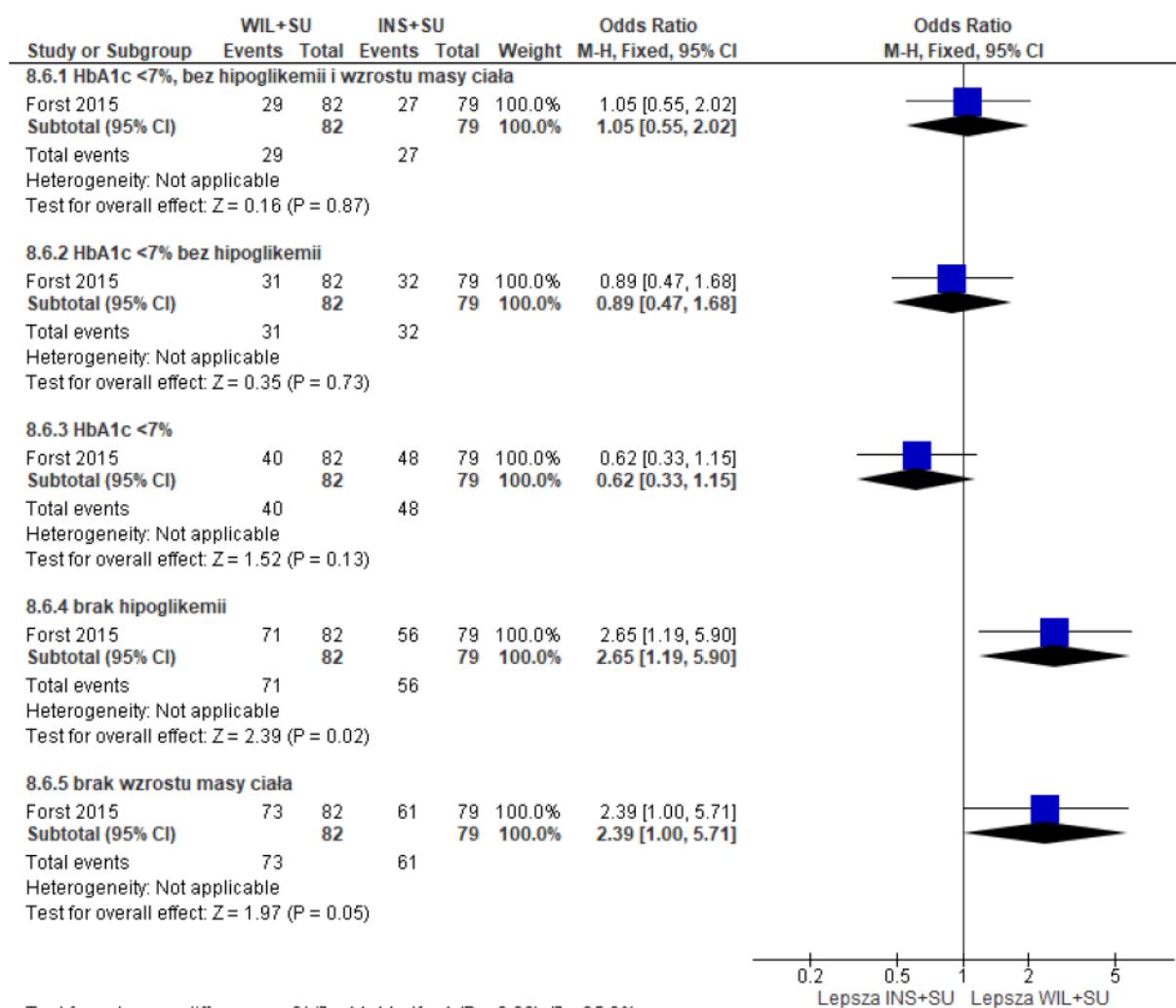
Subpopulacja	WIL+S U, N=82	INS+S U, N=79	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Złożony punkt 1	29 (35,4)	27 (34,2)	1,05 [0,55; 2,02]	ns	0,01 [-0,14; 0,16]	ns	na
Złożony punkt 2	31 (37,8)	32 (40,5)	0,89 [0,47; 1,68]	ns	-0,03 [-0,18; 0,12]	ns	na
HbA <sub>1c</sub> <7%	40 (48,8)	48 (60,8)	0,62 [0,33; 1,15]	ns	-0,12 [-0,27; 0,03]	ns	na
Brak HE	71 (86,6)	56 (70,9)	2,65 [1,19; 5,90]	0,02	0,16 [0,03; 0,28]	0,01	7 [4; 31]
Brak wzrostu masy ciała $\geq 3\%$	73 (89,0)	61 (77,2)	2,39 [1,0005; 5,71]	0,05	0,12 [0,003; 0,23]	0,05	9 [5; 287]

Złożony punkt 1 - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała  $\geq 3\%$ ;

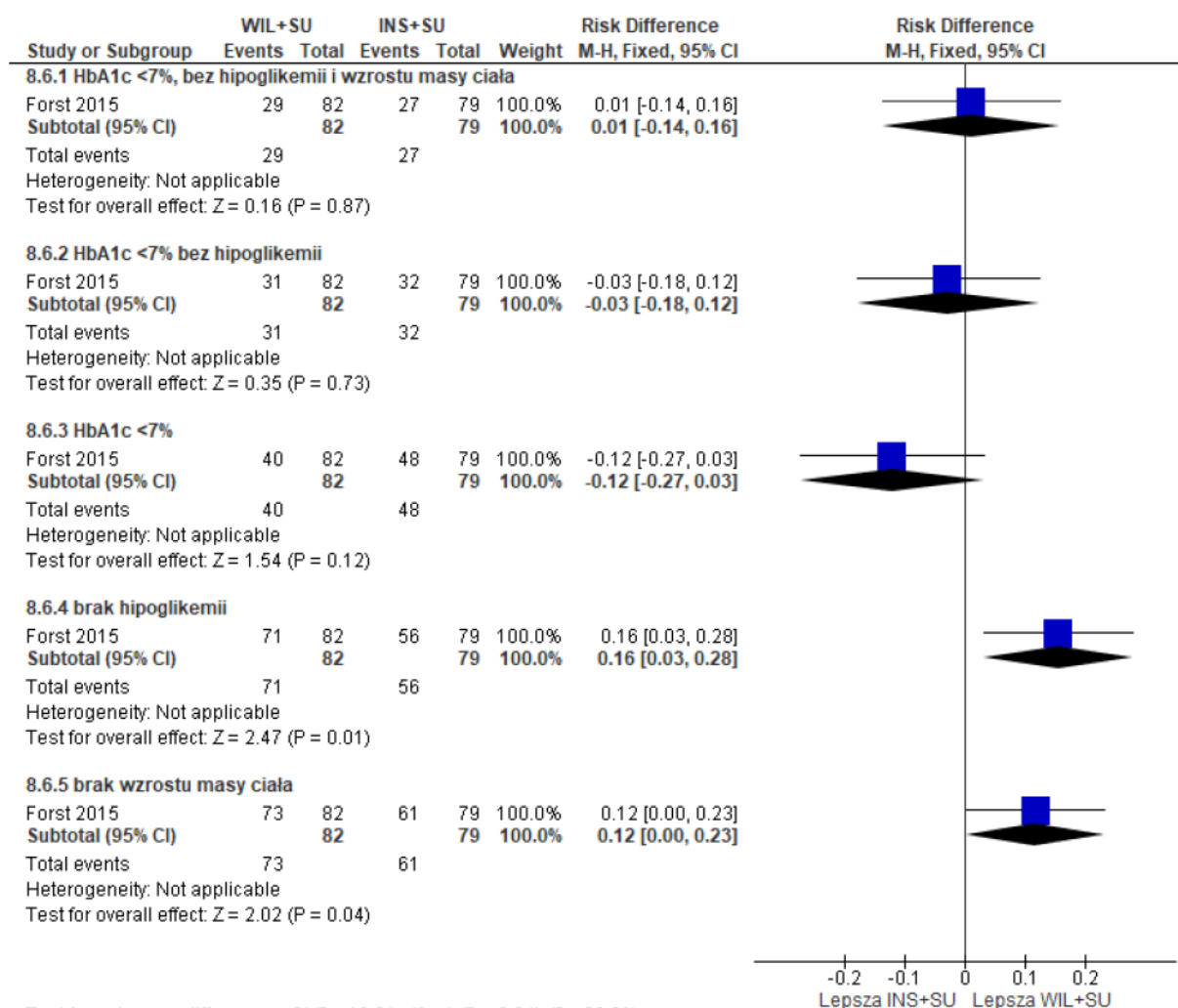
Złożony punkt 2 - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii.



Ryc. 29. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała ≥3% po 24 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 30. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała ≥3% po 24 tyg. leczenia (RD).



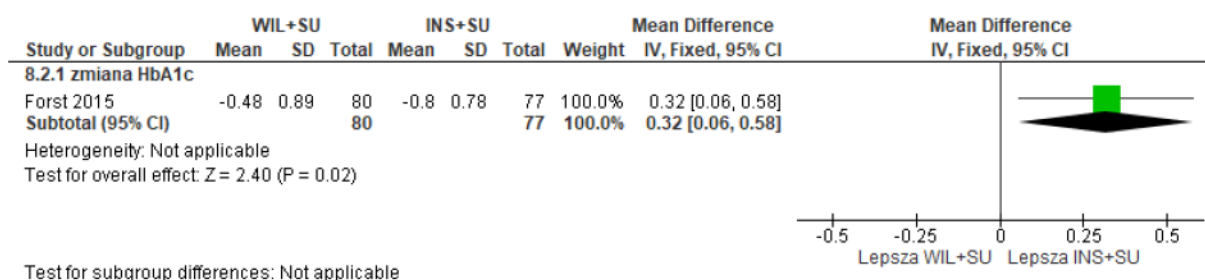
## 5.2.2 Zmiana HbA<sub>1c</sub>

W grupie WIL+SU obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do grupy INS+SU (MD=0,32 [95% CI: 0,06; 0,58], p=0,02).

Tab. 41. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Zmiana HbA<sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych po 24 tyg. obserwacji.

Ni/Nk	WIL+SU, średnia (SD)	INS+SU, średnia (SD)	WIL+SU vs INS+SU, MD [95% CI]	p
80/77	-0,48 (0,89)	-0,80 (0,78)	0,32 [0,06; 0,58]	0,02

Ryc. 31. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Zmiana HbA1c (%) od wartości wyjściowych po 24 tyg. obserwacji (MD).



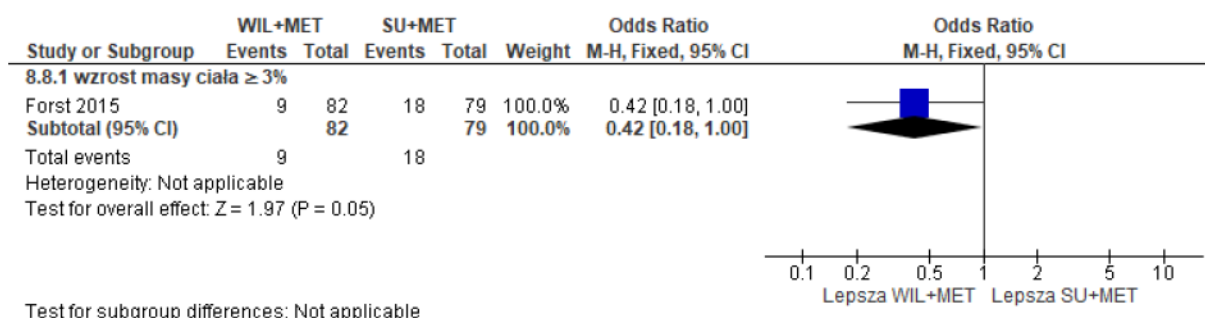
### 5.2.3 Zmiana masy ciała

Odsetek chorych, u których wystąpił  $\geq 3\%$  wzrost masy ciała po 24 tyg. obserwacji był istotnie statystycznie mniejszy w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU (OR=0,42 [95% CI: 0,18; 1,01], p=0,05, RD=-0,12 [95% CI: -0,23; -0,003], p=0,04, NNT<sub>24 tyg.</sub>=9 [95% CI: 5; 287]).

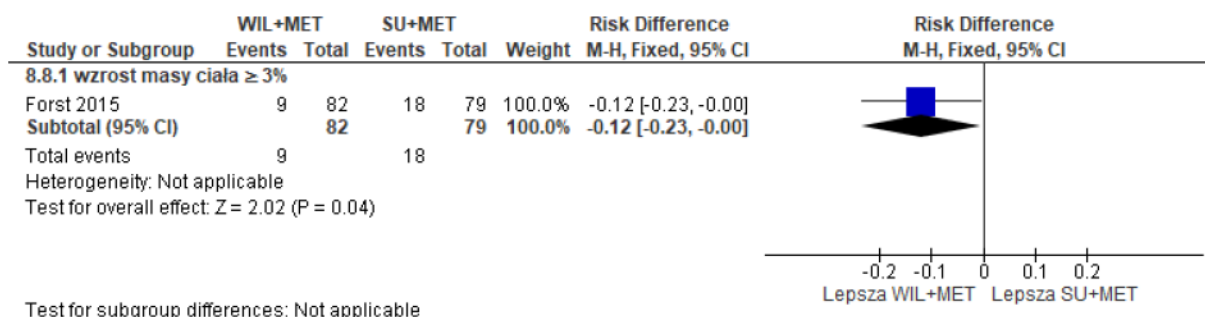
Tab. 42. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, u których wystąpił  $\geq 3\%$  wzrost masy ciała po 24 tyg. obserwacji.

WIL+SU	INS+SU	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
9 (11,0)	18 (22,8)	0,42 [0,18; 1,01]	0,05	-0,12 [-0,23; -0,003]	0,04	9 [5; 287]

Ryc. 32. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, u których wystąpił  $\geq 3\%$  wzrost masy ciała po 24 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 33. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, u których wystąpił  $\geq 3\%$  wzrost masy ciała po 24 tyg. obserwacji (RD).

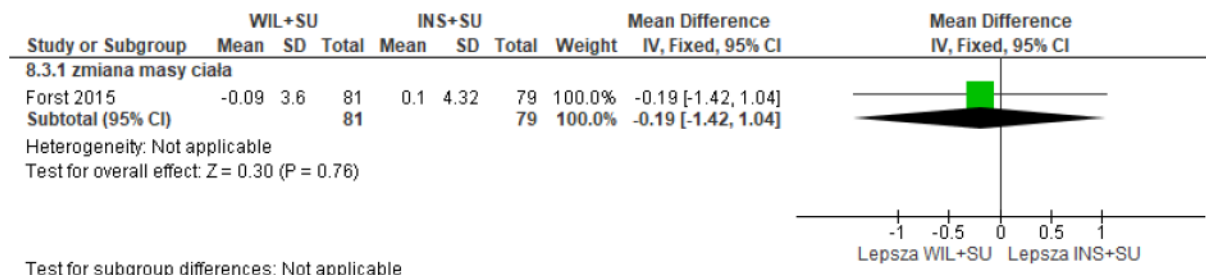


Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU pod względem zmiany masy ciała od wartości wyjściowych po 24 tyg. leczenia.

Tab. 43. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Zmiana masy ciała (kg) od wartości wyjściowych po 24 tyg. obserwacji.

Ni/Nk	WIL+SU, średnia (SD)	INS+SU, średnia (SD)	WIL+SU vs INS+SU, MD [95% CI]	p
81/79	-0,09 (3,60)	+0,10 (4,32)	-0,19 [-1,42; 1,04]	ns

Ryc. 34. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Zmiana masy ciała (kg) od wartości wyjściowych po 24 tyg. obserwacji.



## 5.2.4 Zmiana wyniku kwestionariusza TSQM-9

Kwestionariusz TSQM-9 (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) służy do oceny zadowolenia z leczenia. Kwestionariusz składa się z 9 pytań, po 3 pytania dla każdej z trzech domen: zadowolenie ze skuteczności leczenia, wygoda stosowania, ogólne zadowolenie. Wyniki kwestionariusza TSQM-9 mieszczą się w zakresie od 0 do 100 - wyższy wynik oznacza większe zadowolenie.

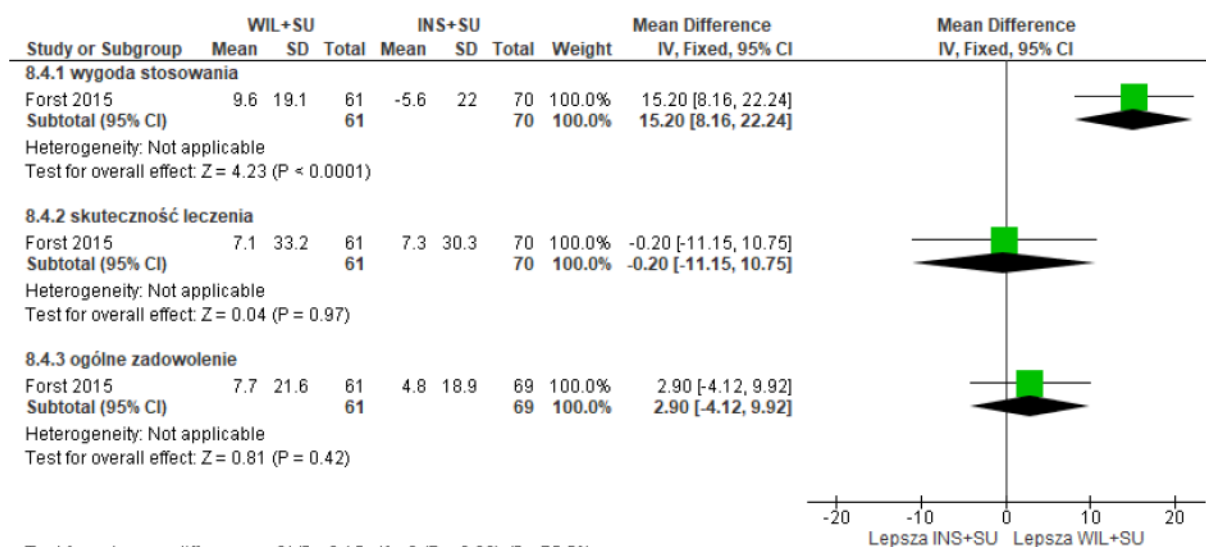
Zadowolenie pacjentów z wygody stosowania było istotnie statystycznie większe w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU (MD=15,20 [95% CI: 8,16; 22,24], p<0,0001).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU pod względem zadowolenia ze skuteczności leczenia oraz ogólnego zadowolenia.

Tab. 44. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Zmiana wyniku kwestionariusza TSQM-9 od wartości wyjściowych po 24 tyg. obserwacji.

Domena	Ni/Nk	WIL+SU, średnia (SD)	INS+SU, średnia (SD)	WIL+SU vs INS+SU, MD [95% CI]	p
Wygoda stosowania	61/70	9,6 (19,1)	-5,6 (22,0)	15,20 [8,16; 22,24]	<0,0001
Skuteczność leczenia	61/70	7,1 (33,2)	7,3 (30,3)	-0,20 [-11,15; 10,75]	ns
Ogólne zadowolenie	61/69	7,7 (21,6)	4,8 (18,9)	2,90 [-4,12; 9,92]	ns

Ryc. 35. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Zmiana masy ciała (kg) od wartości wyjściowych po 24 tyg. obserwacji.



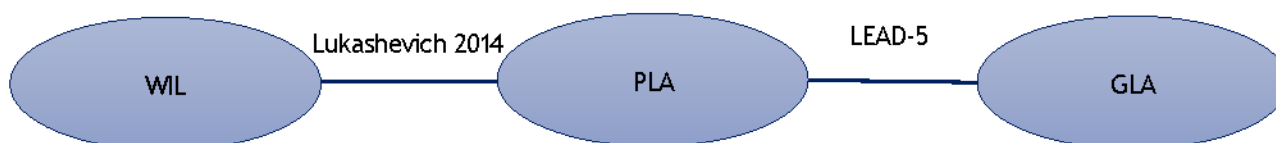
### 5.3 WIL + MET + SU vs GLA + MET + SU

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie WIL+MET+SU z GLA+MET+SU u chorych z cukrzycą typu 2. Porównanie pośrednie możliwe było poprzez badania:

- WIL+MET+SU vs PLA+MET+SU (badanie Lukashevich 2014);
- GLA+MET+SU vs PLA+MET+SU (badanie LEAD-5).

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie wildagliptyny ze stosowaniem insuliny jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonylomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą Buchera zgodnie z poniższym schematem:

Ryc. 36. Schemat porównania pośredniego WIL+MET+SU z GLA+MET+SU.



Okres obserwacji w badaniu Lukashevich 2014 wynosił 24 tyg., natomiast w badaniu LEAD-5 - 26 tyg.

W badaniu Lukashevich 2014 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej chorych randomizowanych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i mieli  $\geq 1$  pomiar skuteczności oprócz pomiaru początkowego.

W badaniu LEAD-5 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Analizę skuteczności przeprowadzono w grupie 390 pacjentów: 158 chorych leczonych WIL+MET+SU oraz 232 chorych leczonych GLA+MET+SU.

Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie wildagliptyny z insuliną NPH w terapii trzylekowej w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W oparciu o rekomendację AOTM z 2013 roku dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH (AOTM 2013). Na podstawie wspomnianej rekomendacji można uznać, że insulina glargine jest lekiem co najmniej porównywalnym do insuliny NPH. W związku z powyższym założono, że wyższość kliniczna wildagliptyny nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH.

Insulina glargine została umieszczona w tej samej grupie limitowej razem z insuliną detemir i insuliną degludec (14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny), co oznacza, że nie zidentyfikowano pomiędzy nimi istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie, co potwierdza również treść wydanej w 2016 roku rekomendacji dla Tresiby (AOTMiT 2016). W związku z tym założono, że wyższość kliniczna wildagliptyny nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem innych długodziałających analogów insuliny, tj. detemir i degludec.

Wyniki porównań WIL vs PLA oraz GLA vs PLA (niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego) w zakresie punktów końcowych umożliwiających porównanie pośrednie przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 45. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim WIL + MET + SU vs GLA + MET + SU.

Punkt końcowy	Populacja	Lukashevich 2014			LEAD-5		
		Ni/Nk	WIL	PLA	Ni/Nk	GLA	PLA
Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowych, %, średnia (SD)	FAS/ITT	152/160	-1,01 (1,11)	-0,25 (1,14)	232/114*	-1,09 (1,37)	-0,24 (1,17)
	PP	144/155	-1,05 (1,08)	-0,25 (1,12)	205/90	-1,10 (1,29)	-0,35 (1,04)
	HbA <sub>1c</sub> ≤8%	44/36	-0,74 (bd)	+0,23 (bd)	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%	HbA <sub>1c</sub> ≥7%	152/160	43 (28,3)	9 (5,6)	232/114*	106 (45,8)	18 (15,5)
	HbA <sub>1c</sub> 7-8%	44/36	17 (38,6)	5 (13,9)	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	HbA <sub>1c</sub> >6,5%	152/160	20 (13,2)	2 (1,3)	232/114*	55 (23,6)	12 (10,9)
Zmiana FPG od wartości wyjściowych, mmol/l, średnia (SD)	FAS/ITT	152/160	-1,11 (2,59)	+0,02 (2,53)	232/114*	-1,79 (3,20 <sup>#</sup> )	+0,53 (2,67 <sup>#</sup> )
	PP	144/155	-1,22 (2,52)	+0,02 (2,49)	bd	bd	bd
Zmiana masy ciała, kg, średnia	bd/ITT	bd	+0,5 (bd)	-0,1 (bd)	232/114	+1,6 (5,03)	-0,42 (4,16)
Stosowanie leków doraźnych, n (%)	RAN	158/160	6 (3,8)	22 (13,8)	bd	bd	bd

FPG - stężenie glukozy na czczo; GLA - insulina glargine; HbA<sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana; MET - metformina; PLA - placebo; SU - pochodna sulfonilomocznika; WIL - wildagliptyna.

\* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy - przyjęto liczebność populacji ITT; <sup>#</sup> NICE STA.

•

### 5.3.1 Kontrola glikemii

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w redukcji HbA<sub>1c</sub> oraz odsetku chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% i HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%.

Stosowanie WIL+MET+SU było związane z **istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG** niż stosowanie GLA+MET+SU: MD=1,19 [95% CI: 0,33; 2,05], p<0,05.

Tab. 46. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Kontrola glikemii.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD/OR i RD [95% CI], p	WIL vs GLA MD/OR i RD [95% CI], p
HbA <sub>1c</sub> , średnia zmiana od wartości początkowej, %				
WIL PLA	FAS	152 160	-0,76 [-1,01; -0,51], p<0,00001	0,09 [-0,29; 0,47], p=ns
GLA PLA	ITT	232 114	-0,85 [-1,13; -0,57], p<0,00001	
HbA <sub>1c</sub> , średnia zmiana od wartości początkowej, %				
WIL PLA	PP	144 155	-0,80 [-1,05; -0,55], p<0,00001	-0,05 [-0,43; 0,33], p=ns
GLA PLA	ITT	205 90	-0,75 [-1,03; -0,47], p<0,00001	
HbA <sub>1c</sub> <7%, OR, RD				
WIL PLA	FAS	152 160	6,62 [3,10; 14,15], p<0,00001 0,23 [0,15; 0,31], p<0,00001	1,47 [0,57; 3,80], p=ns -0,07 [-0,19; 0,05], p=ns
GLA PLA	ITT	232 114	4,49 [2,55; 7,90], p<0,00001 0,30 [0,21; 0,39], p<0,00001	
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, OR, RD				
WIL PLA	FAS	152 160	11,97 [2,75; 52,15], p=0,0009 0,12 [0,06; 0,18], p<0,0001	4,53 [0,9; 22,84], p=ns -0,01 [-0,11; 0,09], p=ns
GLA PLA	ITT	232 114	2,64 [1,35; 5,16], p=0,005 0,13 [0,05; 0,21], p=0,001	
FPG, zmiana od wartości początkowej, mmol/l				
WIL PLA	FAS	152 160	-1,13 [-1,70; -0,56], p<0,0001	1,19 [0,33; 2,05], p<0,05
GLA PLA	ITT	232 114	-2,32 [-2,96; -1,68], p<0,00001	



### 5.3.2 Zmiana masy ciała

Stosowanie WIL+MET+SU powodowało mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do GLA+MET+SU, jednak dostępne na dane nie pozwoliły na ocenę poziomu istotności statystycznej.

Tab. 47. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Zmiana masy ciała od wartości wyjściowych.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD/OR i RD [95% CI], p	WIL vs GLA MD/OR i RD [95% CI], p
WIL PLA	bd	bd	0,60 [bd], bd	1,42 [bd], bd
GLA PLA	ITT	232 114	2,02 [bd], bd	

## 5.4 WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET

Skuteczność stosowania wildagliptyny 50 mg/2xd oraz placebo w połączeniu z insuliną i metforminą lub insuliną bez metforminy oceniono na podstawie danych odpowiednio 372 i 373 pacjentów pochodzących z badań Fonseca 2007 i Kothny 2013. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji chorych randomizowanych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku oraz dla których dostępny był co najmniej 1 pomiar skuteczności oprócz pomiaru wyjściowego, stąd różna liczebność populacji dla każdego punktu końcowego. Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 24 tygodnie.

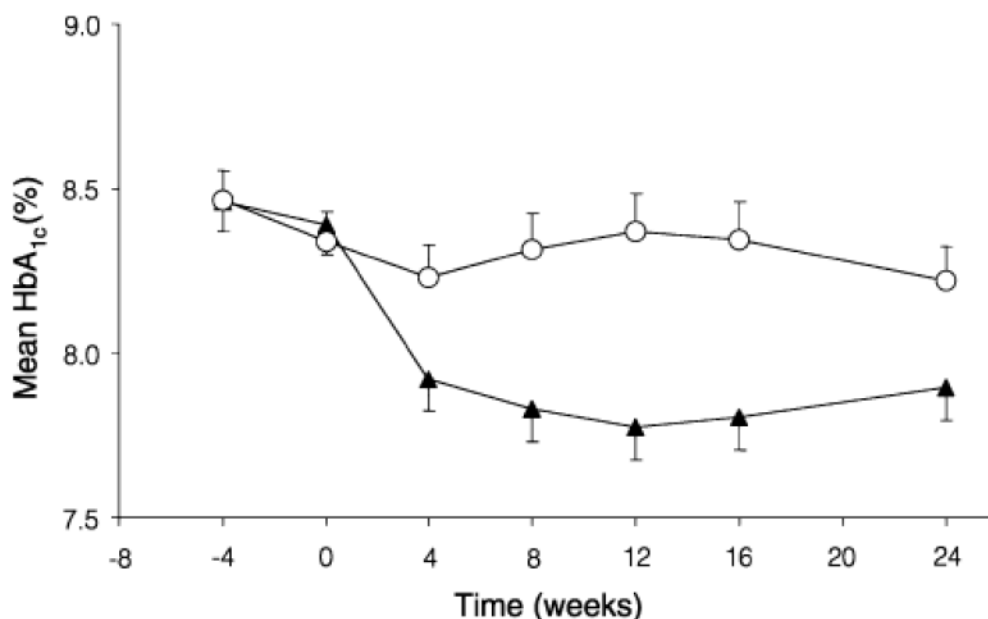
### 5.4.1 Kontrola glikemii

#### 5.4.1.1 Zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowych

Ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami Fonseca 2007 i Kothny 2013 przekraczającą 75% oraz rozbieżności pomiędzy publikacją i raportem w przypadku badania Fonseca 2007, dane dotyczące zmiany HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych analizowano osobno.

W badaniu Fonseca 2007 w grupie WIL+INS średni poziom HbA<sub>1c</sub> spadał stopniowo do 12 tyg. (-0,6±0,1%, największy spadek przez pierwsze 4 tyg. leczenia), a przez kolejne 12 tyg. nieznacznie rósł. W grupie PLA+INS poziom HbA<sub>1c</sub> nieznacznie spadł przez pierwsze 4 tyg. leczenia, następnie wrócił do wartości wyjściowej w 12 tyg., po czym ponownie zaobserwowano niewielki spadek przez kolejne 12 tyg. leczenia - patrz rycina poniżej.

Ryc. 37. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w ciągu 24 tyg. leczenia.



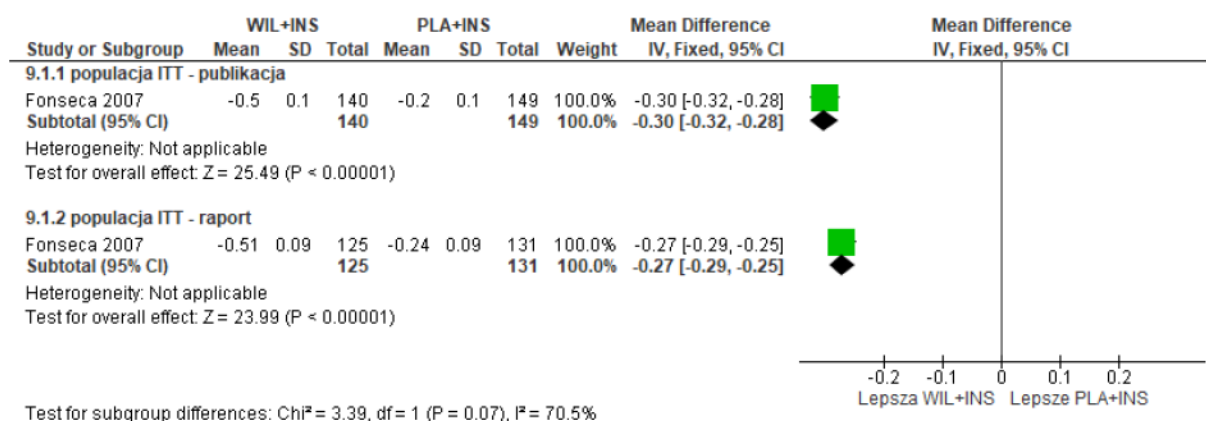
Δ WIL+INS; O PLA+INS.

W publikacji Fonseca 2007 oraz raporcie z badania pojawiły się rozbieżności odnośnie liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, jak również wartości p, w związku z czym osobno opracowano dane z podanych źródeł - w obu przypadkach wykazano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS (odpowiednio: MD=-0,30% [95% CI: -0,32; -0,28], p<0,00001 oraz MD=-0,27% [95% CI: -0,29; -0,25], p<0,00001).

Tab. 48. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Zmiana HbA<sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.

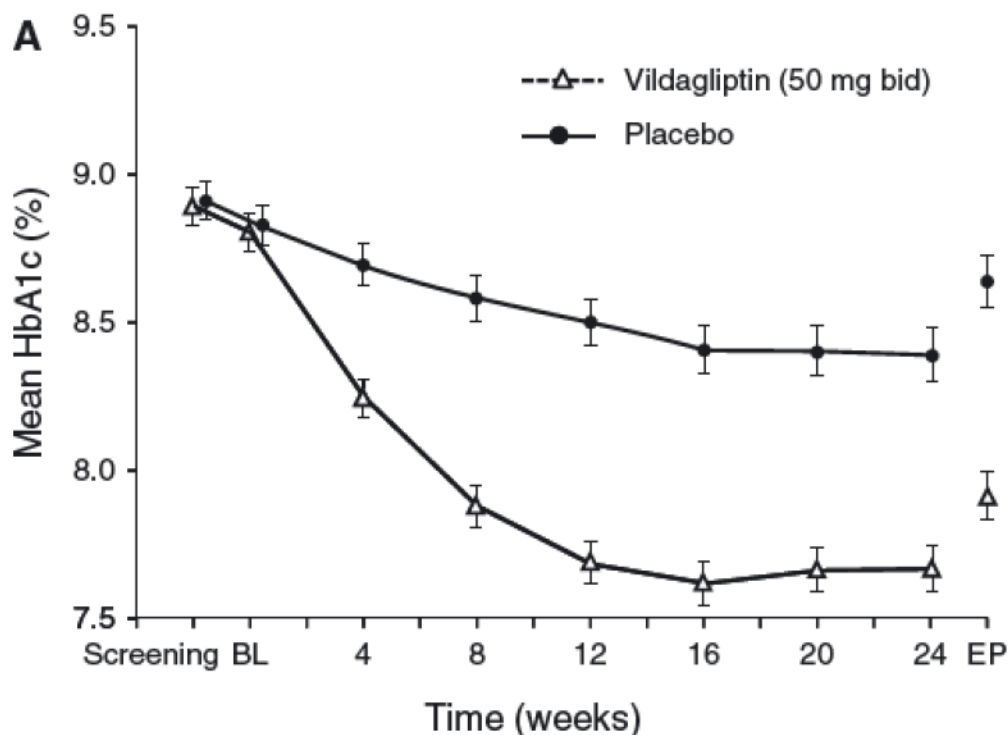
Populacja	Ni/Nk	WIL+INS, średnia (SD)	PLA+INS, średnia (SD)	WIL+INS vs PLA+INS, MD±SD [95% CI], p	
				ANCOVA	Revman
ITT	140/149	-0,5 (0,1)	-0,2 (0,1)	-0,3±0,1, p=0,010	-0,30 [-0,32; -0,28], p<0,00001
pITT	125/131	-0,51 (0,09)	-0,24 (0,09)	p=0,022	-0,27 [-0,29; -0,25], p<0,00001

Ryc. 38. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Zmiana HbA<sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.



W badaniu Kothny 2013 w grupie WIL+INS±MET średni poziom HbA<sub>1c</sub> spadał stopniowo do 16 tyg. (-0,6±0,1%), a przez kolejne 8 tyg. minimalnie wzrósł. W grupie PLA+INS±MET poziom HbA<sub>1c</sub> nieznacznie spadał przez pierwsze 16 tyg. leczenia, następnie utrzymywał się na tym samym poziomie przez kolejne 8 tyg. leczenia - patrz rycina poniżej.

Ryc. 39. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w ciągu 24 tyg. leczenia.

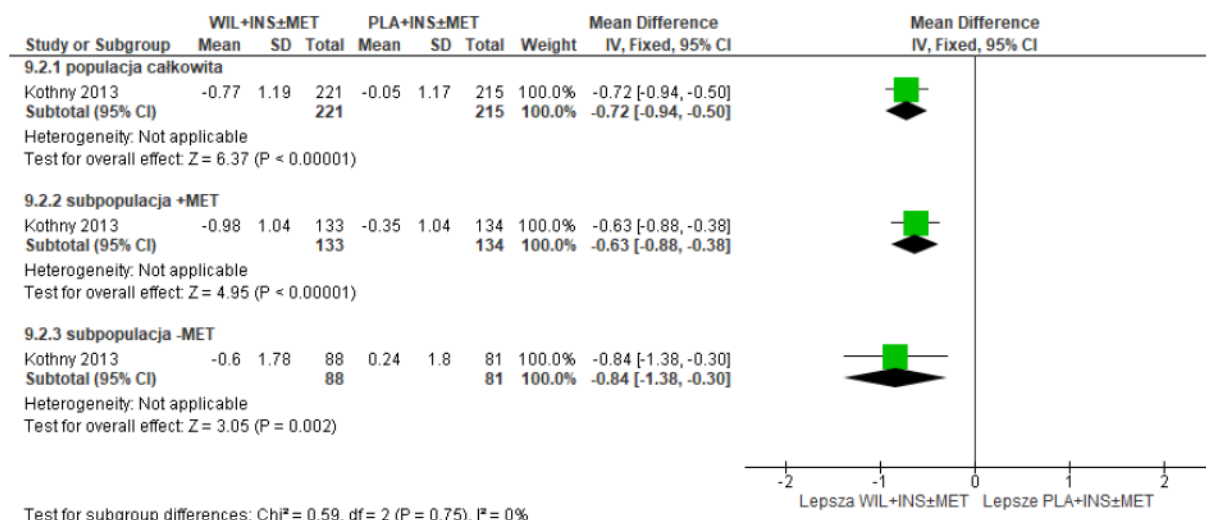


W badaniu Kothny 2013 po 24 tyg. leczenia w grupie WIL+INS±MET obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (MD=-0,72 [95% CI: -0,94; -0,50], p<0,00001).

Tab. 49. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zmiana HbA<sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.

Badanie	Populacja	Ni/Nk	WIL, średnia (SD)	PLA, średnia (SD)	WIL vs PLA, MD (SE) [95% CI], p	
					ANCOVA	Revman
Kothny 2013	ITT	221/215	-0,77 (1,19)	-0,05 (1,17)	-0,72 (0,10) [-0,92; -0,52], p<0,001	-0,72 [-0,94; -0,50], p<0,00001
Kothny 2013	+MET	133/134	-0,98 (1,04)	-0,35 (1,04)	-0,63 (0,12) [-0,86; -0,39], p<0,001	-0,63 [-0,88; -0,38], p<0,00001
Kothny 2013	-MET	88/81	-0,60 (1,78)	0,24 (1,80)	-0,84 (0,19) [-1,21; -0,47], p<0,001	-0,84 [-1,38; -0,30], p=0,002

Ryc. 40. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zmiana HbA<sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.



### 5.4.1.2 Odpowiedź na leczenie

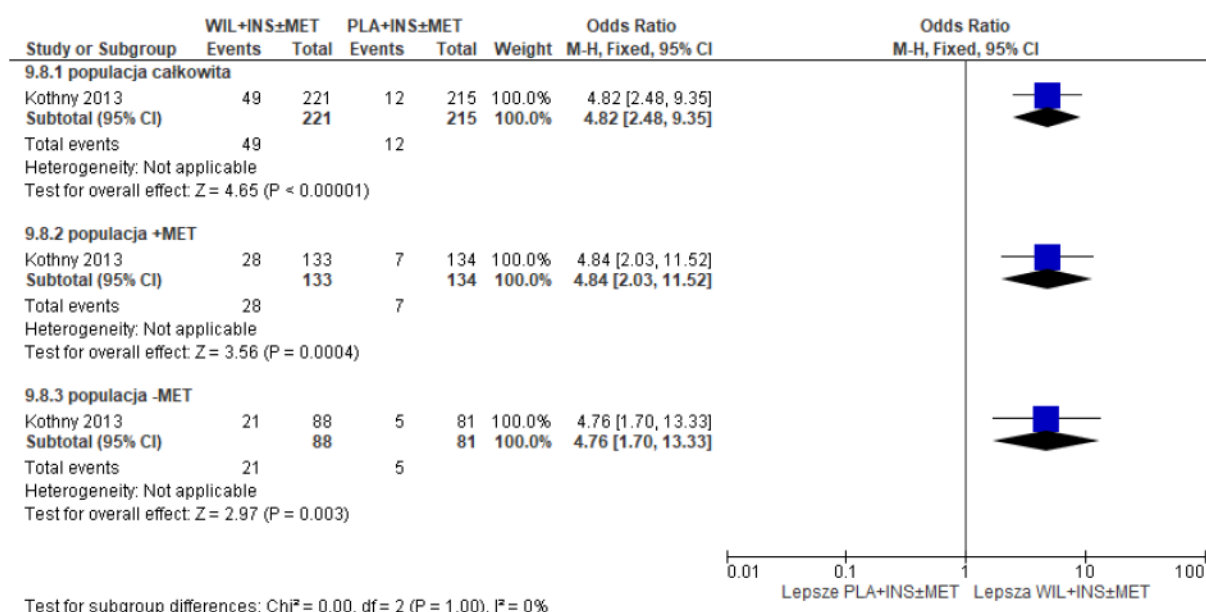
Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako osiągnięcie poziomu HbA<sub>1c</sub> <7% lub redukcja HbA<sub>1c</sub> o ≥0,5% po 24 tyg. leczenia.

W badaniu Kothny 2013 w grupie WIL+INS±MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w porównaniu do grupy PLA+INS±MET po 24 tyg. leczenia zarówno w populacji całkowitej (OR=4,82 [95% CI: 2,48; 9,35], p<0,00001, RD=0,17 [95% CI: 0,10; 0,23], p<0,00001, NNT<sub>24 tyg.</sub>=7 [95% CI: 5; 10]), jak i w subpopulacjach chorych przyjmujących w ramach leczenia podstawowego insulinę w połączeniu z metforminą (OR=4,84 [95% CI: 2,03; 11,52], p=0,0004, RD=0,16 [95% CI: 0,08; 0,24], p<0,0001, NNT<sub>24 tyg.</sub>=7 [95% CI: 5; 13]) oraz insulinę bez metforminy (OR=4,76 [95% CI: 1,70; 13,33], p=0,003, RD=0,18 [95% CI: 0,07; 0,28], p=0,0008, NNT<sub>24 tyg.</sub>=6 [95% CI: 4; 14]).

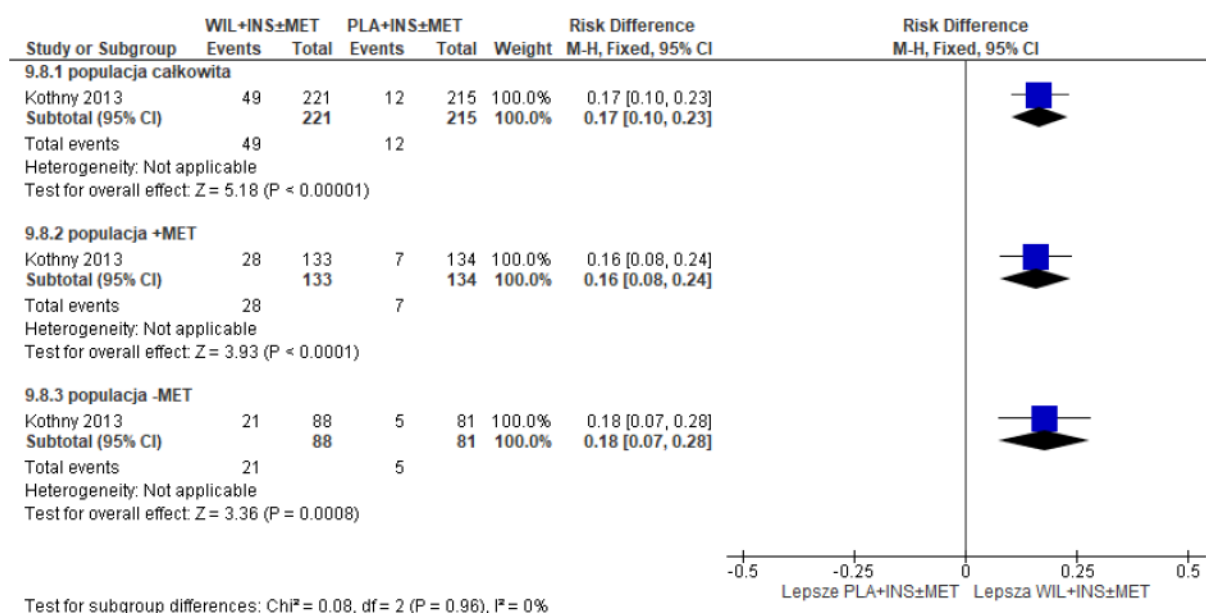
Tab. 50. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 24 tyg. leczenia - badanie Kothny 2013.

Populacja	WIL	PLA	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ITT	49/221 (22,2)	12/215 (5,6)	4,82 [2,48; 9,35]	<0,00001	0,17 [0,10; 0,23]	<0,00001	7 [5; 10]
+MET	28/133 (21,1)	7/134 (5,2)	4,84 [2,03; 11,52]	0,0004	0,16 [0,08; 0,24]	<0,0001	7 [5; 13]
-MET	21/88 (23,9)	5/81 (6,2)	4,76 [1,70; 13,33]	0,003	0,18 [0,07; 0,28]	0,0008	6 [4; 14]

Ryc. 41. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 24 tyg. leczenia - badanie Kothny 2013 (OR).



Ryc. 42. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. z odpowiedzią na leczenie po 24 tyg. leczenia - badanie Kothny 2013 (RD).



### 5.4.1.3 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7%

U chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> ≥7% w populacji całkowitej wynik RD w modelu efektów losowych wskazuje na istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom HbA<sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia (RD=0,12 [95% CI: 0,02; 0,22], p=0,02, NNT<sub>24 tyg.</sub>=8 [95% CI: 6; 13]), jednak ze względu na wysoką heterogeniczność w przypadku miary OR (I<sup>2</sup>=77%) zalecana jest osobna analiza badań.

W badaniu Fonseca 2007 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS w odsetku chorych, którzy osiągnęli poziom HbA<sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia.

W badaniu Kothny 2013 w grupie WIL+INS±MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> ≥7%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% w porównaniu do grupy PLA+INS±MET po 24 tyg. leczenia zarówno w populacji całkowitej (OR=5,26 [95% CI: 2,65; 10,43], p<0,00001, RD=0,17 [0,11; 0,23], p<0,00001, NNT<sub>24 tyg.</sub>=6 [95% CI: 5; 10]), jak i w subpopulacjach chorych przyjmujących w ramach leczenia podstawowego insulinę w połączeniu z metforminą (OR=4,84 [95% CI: 2,03; 11,52], p=0,0004, RD=0,16 [95% CI: 0,08; 0,24], p<0,0001, NNT<sub>24 tyg.</sub>=7 [95% CI: 5; 13]) oraz insulinę bez metforminy (OR=5,96 [95% CI: 1,95; 18,23], p=0,002, RD=0,19 [95% CI: 0,09; 0,29], p=0,0003, NNT<sub>24 tyg.</sub>=6 [95% CI: 4; 12]). Taką samą zależność obserwowano w badaniu Kothny 2013 u chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> 7-8%, jedynie w subpopulacji chorych przyjmujących jako leczenie podstawowe insulinę bez metforminy nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.

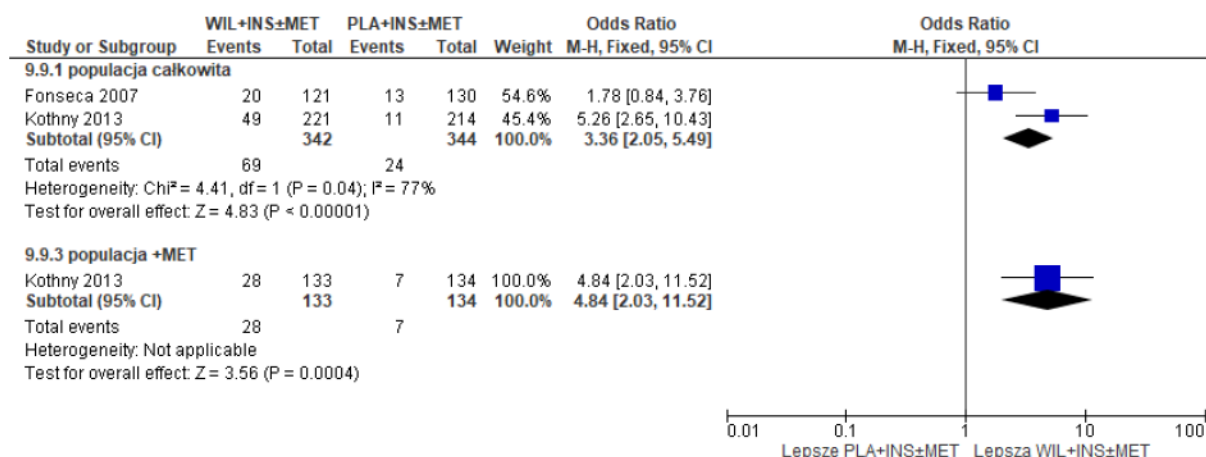
Wynik metaanalizy u chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> ≥7% w subpopulacji chorych -MET wskazuje na trend w kierunku większego odsetka chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> <7% w grupie WIL w porównaniu do grupy PLA po 24 tyg. leczenia, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=3,03 [95% CI: 0,93; 9,86], p=ns, RD=0,12 [95% CI: 0,003; 0,24], p=0,04, NNT<sub>24 tyg.</sub>=9 [95% CI: 6; 20]). Obserwowano wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami, w związku z czym zastosowano model efektów losowych.

Tab. 51. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia.

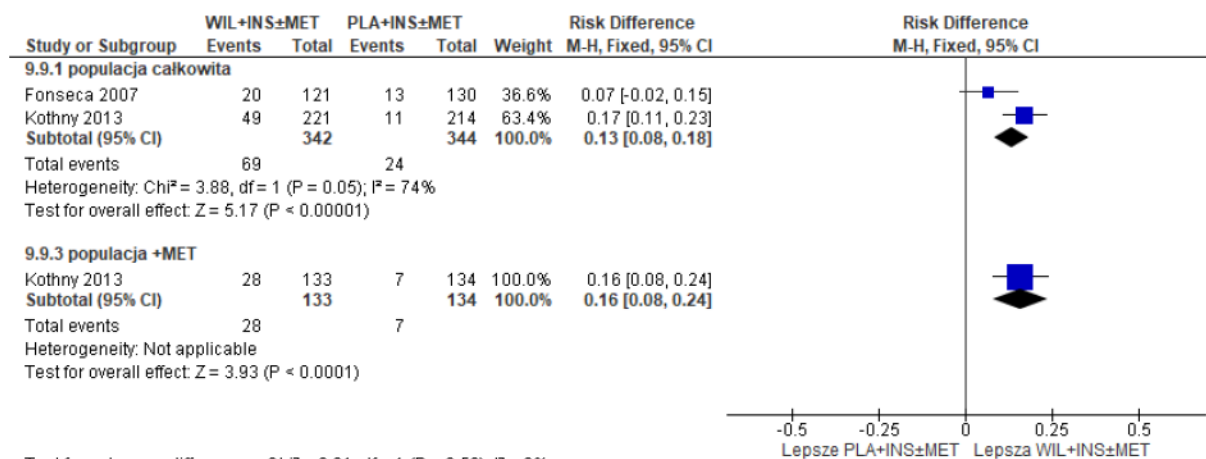
Badanie	Populacja	WIL	PLA	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek chorych z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> ≥7%								
Fonseca 2007	ITT	20/121 (16,5)	13/130 (10,0)	1,78 [0,84; 3,76]	ns	0,07 [-0,02; 0,15]	ns	na
Kothny 2013	ITT	49/221 (22,2)	11/214 (5,1)	5,26 [2,65; 10,43]	<0,00001	0,17 [0,11; 0,23]	<0,00001	6 [5; 10]
Metaanaliza	ITT	69/342 (20,2)	24/344 (7,0)	osobna analiza badań (I <sup>2</sup> =77%)		0,12 [0,02; 0,22]*	0,02*	8 [6; 13]
Kothny 2013	+MET	28/133 (21,1)	7/134 (5,2)	4,84 [2,03; 11,52]	0,0004	0,16 [0,08; 0,24]	<0,0001	7 [5; 13]
Fonseca 2007	-MET	20/121 (16,5)	13/130 (10,0)	1,78 [0,84; 3,76]	ns	0,07 [-0,02; 0,15]	ns	na
Kothny 2013	-MET	21/88 (23,9)	4/80 (5,0)	5,96 [1,95; 18,23]	0,002	0,19 [0,09; 0,29]	0,0003	6 [4; 12]
Metaanaliza	-MET	41/209 (19,6)	17/210 (8,1)	3,03 [0,93; 9,86]*	ns*	0,12 [0,003; 0,24]*	0,04*	9 [6; 20]
Odsetek chorych z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> 7-8%								
Kothny 2013	ITT	16/55 (29,1)	5/52 (9,6)	3,86 [1,30; 11,47]	0,02	0,19 [0,05; 0,34]	0,008	6 [3; 20]
Kothny 2013	+MET	8/30 (26,7)	2/34 (5,9)	5,82 [1,13; 30,05]	0,04	0,21 [0,03; 0,38]	0,02	5 [3; 33]
Kothny 2013	-MET	8/25 (32,0)	3/18 (16,7)	2,35 [0,53; 10,52]	ns	0,15 [-0,10; 0,40]	ns	na

\* model efektów losowych.

Ryc. 43. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> ≥7%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia, cz. 1 (OR).

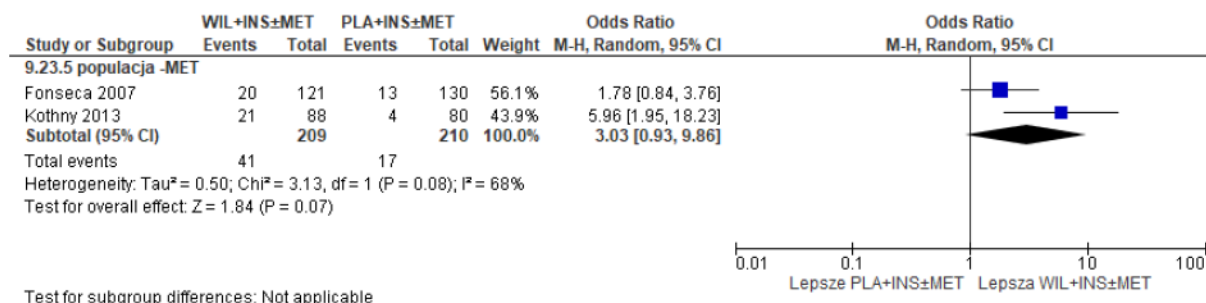


Ryc. 44. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> ≥7%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia, cz. 1 (RD).



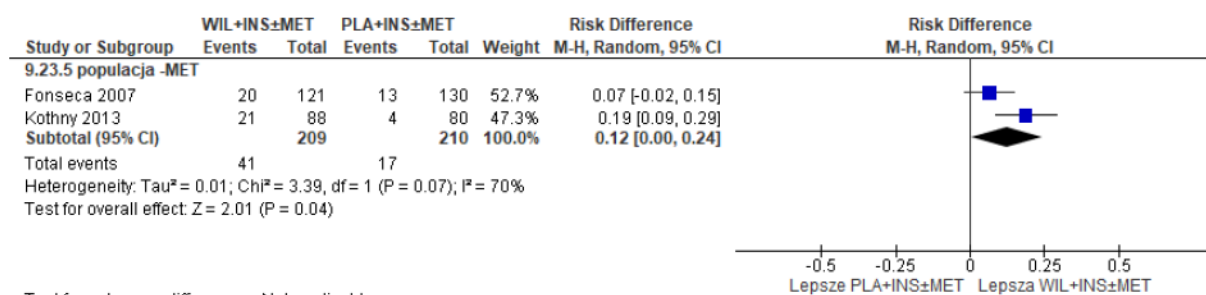
\* populacja całkowita - wynik metaanalizy w modelu efektów losowych: RD=0,12 [0,02; 0,22], p=0,02.

Ryc. 45. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> ≥7%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia, cz. 2 (OR).



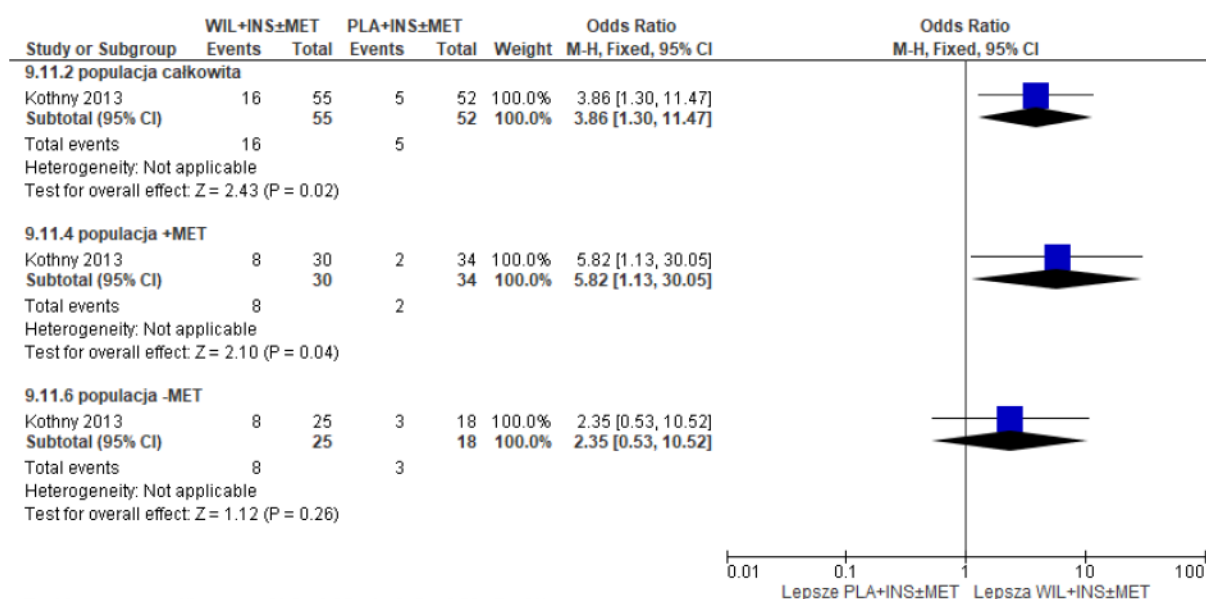


Ryc. 46. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> ≥7%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia, cz. 2 (RD).



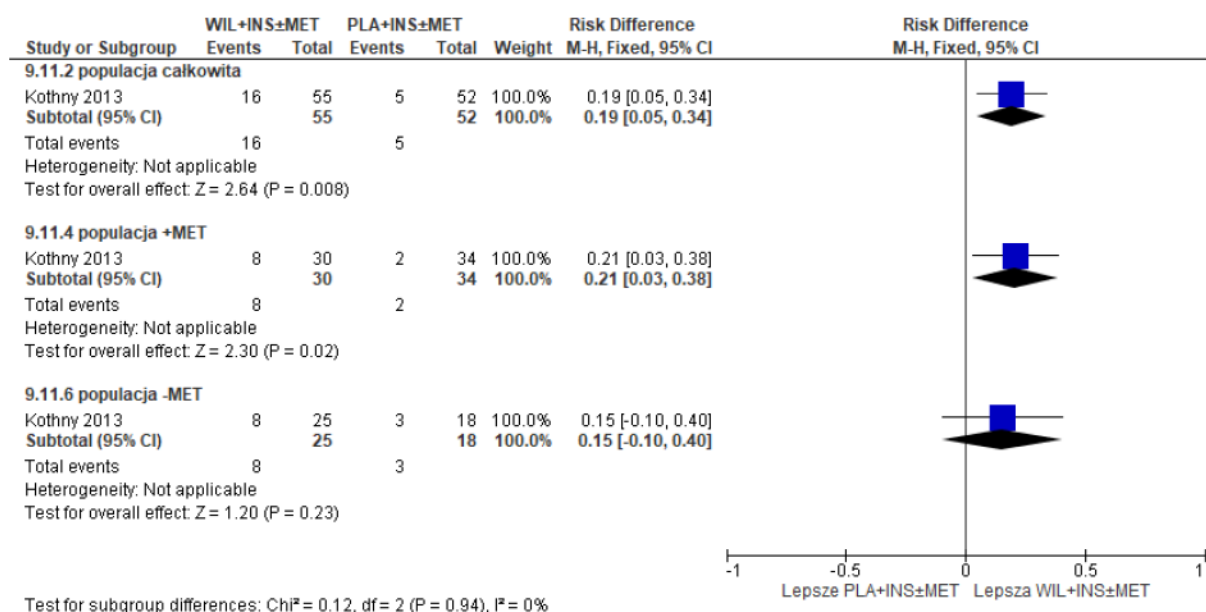
Test for subgroup differences: Not applicable

Ryc. 47. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> 7-8%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia (OR).



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.65, df = 2 (P = 0.72), I<sup>2</sup> = 0%

Ryc. 48. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> 7-8%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia (RD).



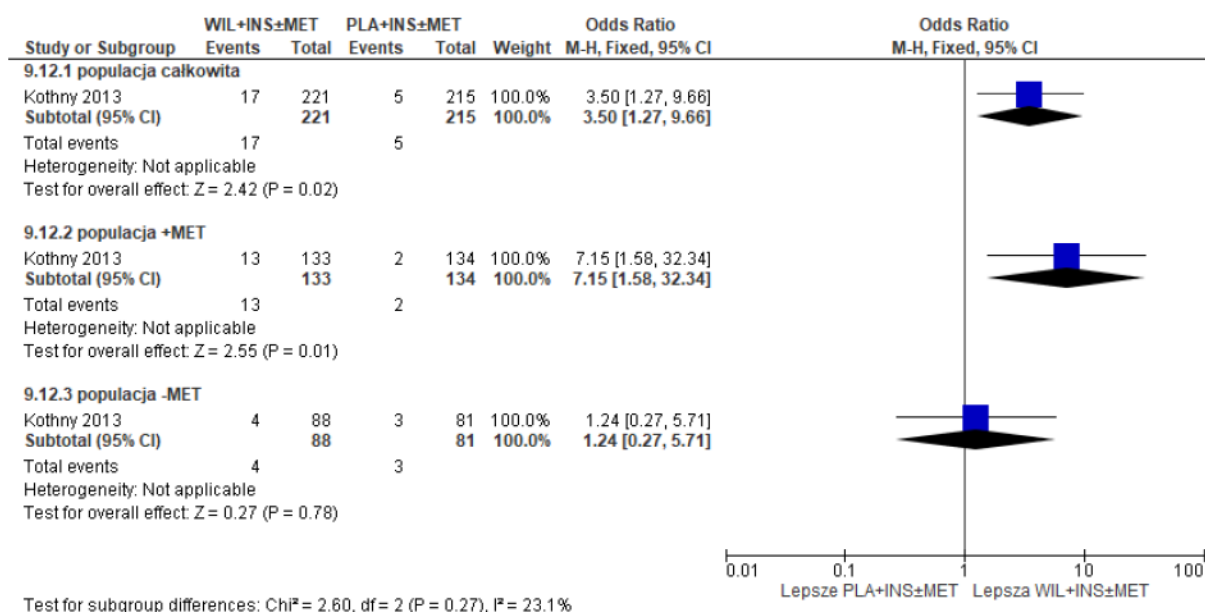
#### 5.4.1.4 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%

W badaniu Kothny 2013 w grupie WIL+INS±MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% w porównaniu do grupy PLA+INS±MET po 24 tyg. leczenia zarówno w populacji całkowitej (OR=3,50 [95% CI: 1,27; 9,66], p=0,02, RD=0,05 [95% CI: 0,01; 0,09], p=0,009, NNT<sub>24 tyg.</sub>=19 [95% CI: 11; 76]), jak i w subpopulacji chorych przyjmujących w ramach leczenia podstawowego insulinę w połączeniu z metforminą (OR=7,15 [95% CI: 1,58; 32,34], p=0,01, RD=0,08 [95% CI: 0,03; 0,14], p=0,003, NNT<sub>24 tyg.</sub>=13 [95% CI: 8; 36]), jedynie w subpopulacji chorych nieprzyjmujących metforminy nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.

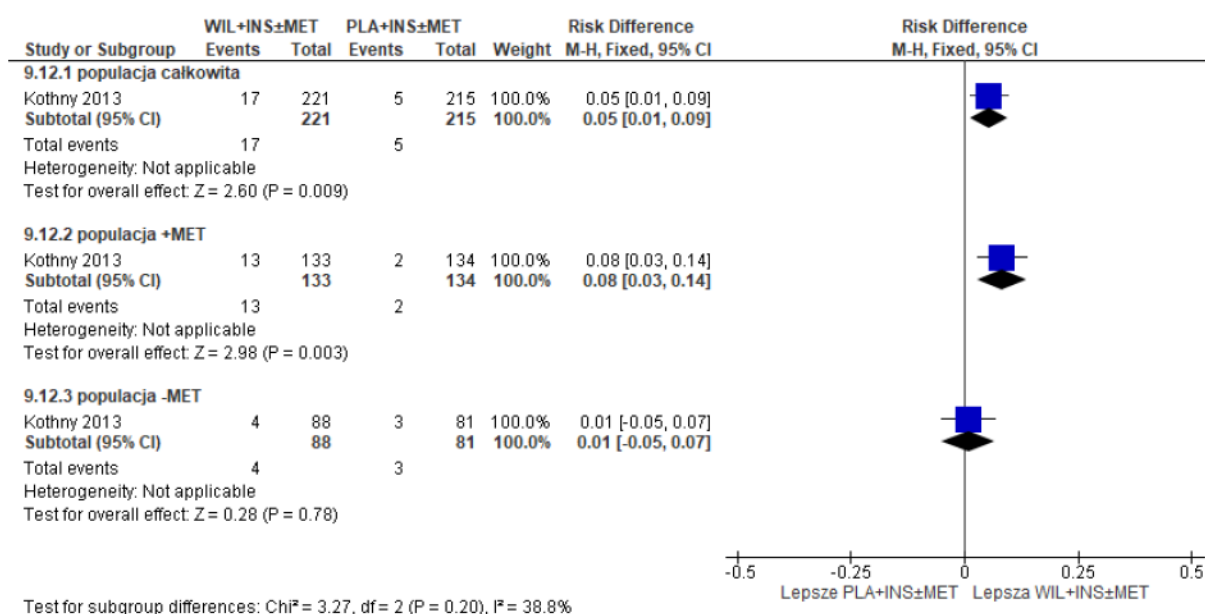
Tab. 52. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% po 24 tyg. leczenia - badanie Kothny 2013.

Populacja	WIL	PLA	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ITT	17/221 (7,7)	5/215 (2,3)	3,50 [1,27; 9,66]	0,02	0,05 [0,01; 0,09]	0,00 9	19 [11; 76]
+MET	13/133 (9,8)	2/134 (1,5)	7,15 [1,58; 32,34]	0,01	0,08 [0,03; 0,14]	0,00 3	13 [8; 36]
-MET	4/88 (4,5)	3/81 (3,7)	1,24 [0,27; 5,71]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns	na

Ryc. 49. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% po 24 tyg. leczenia - badanie Kothny 2013 (OR).



Ryc. 50. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% po 24 tyg. leczenia - badanie Kothny 2013 (RD).



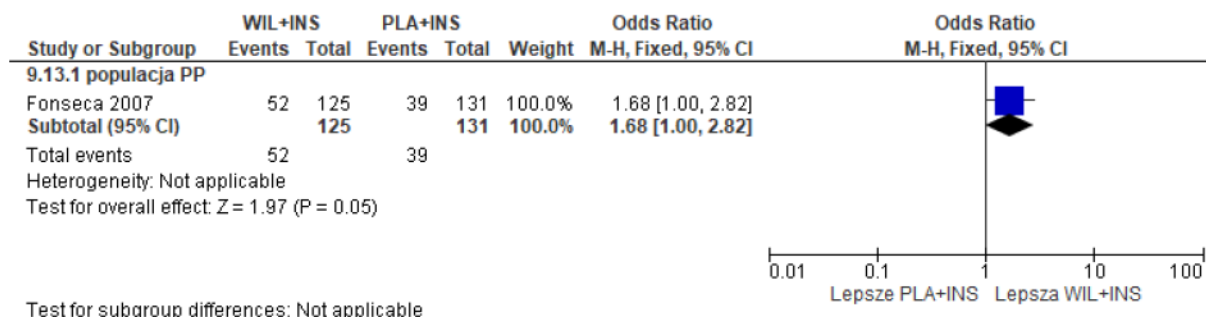
### 5.4.1.5 Redukcja HbA<sub>1c</sub> o 0,7%

W badaniu Fonseca 2007 istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS osiągnął redukcję HbA<sub>1c</sub> o 0,7% po 24 tyg. leczenia (OR=1,68 [95% CI: 1,003; 2,82], p=0,05, RD=0,12 [95% CI: 0,002; 0,23], p=0,05, NNT=9 [95% CI: 5; 595]).

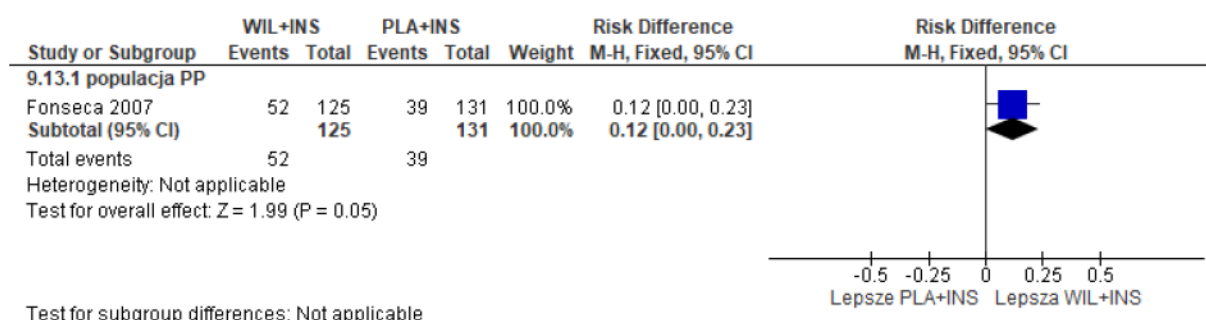
Tab. 53. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o 0,7% po 24 tyg. leczenia (Fonseca 2007 - dane z raportu).

WIL+INS, N=125	PLA+INS, N=131	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
52 (41,6)	39 (29,8)	1,68 [1,003; 2,82]	0,05	0,12 [0,002; 0,23]	0,05	9 [5; 595]

Ryc. 51. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o 0,7% po 24 tyg. leczenia (Fonseca 2007 - dane z raportu) (OR).



Ryc. 52. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Redukcja HbA<sub>1c</sub> o 0,7% po 24 tyg. leczenia (Fonseca 2007 - dane z raportu) (RD).



### 5.4.1.6 Zmiana FPG od wartości początkowych

Wyniki badań Fonseca 2007 i Kothny 2013 dotyczące poziomu FPG analizowano osobno, ze względu na duże rozbieżności pomiędzy publikacją i raportem w badaniu Fonseca 2007, jak również podejrzanym błędem w publikacji Fonseca 2007.

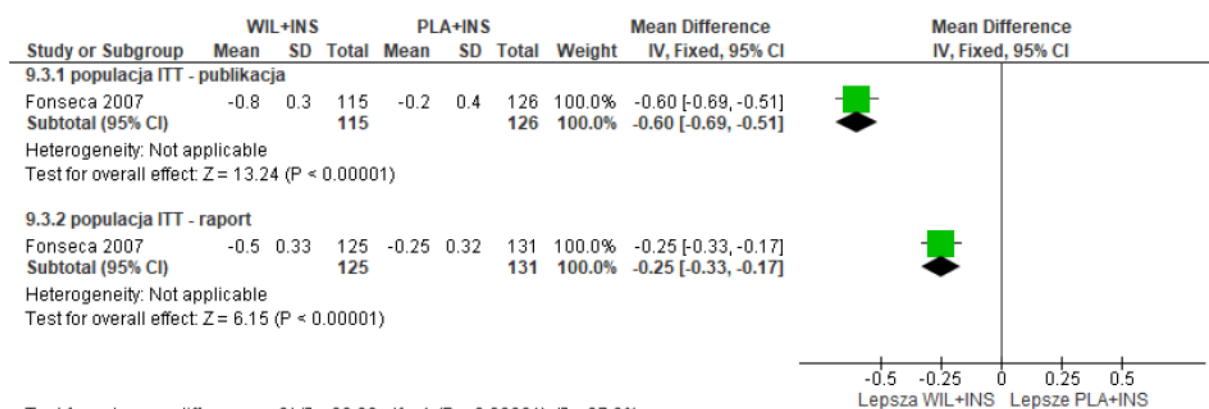
W badaniu Fonseca 2007 zarówno na podstawie danych z publikacji, jak i raportu wykazano istotnie statystycznie większą redukcję FPG od wartości wyjściowych do końca badania w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS (odpowiednio MD=-0,60 mmol/l [95% CI: -0,69; -0,51], p<0,00001 oraz MD=-0,25 mmol/l [95% CI: -0,33; -0,17]), podczas gdy autorzy badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w redukcji FPG. Ponadto, dane wskazują na błąd w publikacji, tj. podano redukcję FPG w grupie WIL+INS na poziomie -0,8 mmol/l, w grupie PLA+INS -0,2 mmol/l, co dało różnice pomiędzy grupami na poziomie -0,2 mmol/l.

Tab. 54. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.

Populacja	Ni/Nk	WIL+INS, średnia (SD)	PLA+INS, średnia (SD)	WIL+INS vs PLA+INS, MD±SD [95% CI], p	
				ANCOVA	Revman
ITT*	115/126	-0,8 (0,3)	-0,2 (0,4)	-0,2±0,4, p=0,622	-0,60 [-0,69; -0,51], p<0,00001
pITT	125/131	-0,50 (0,33)	-0,25 (0,32)	P=0,562	-0,25 [-0,33; -0,17], p<0,00001

\* prawdopodobnie błąd w publikacji - niemożliwe uzyskanie z podanych wartości, tj. -0,8 oraz -0,2 różnicy pomiędzy grupami na poziomie -0,2, duża rozbieżność pomiędzy publikacją i raportem.

Ryc. 53. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.

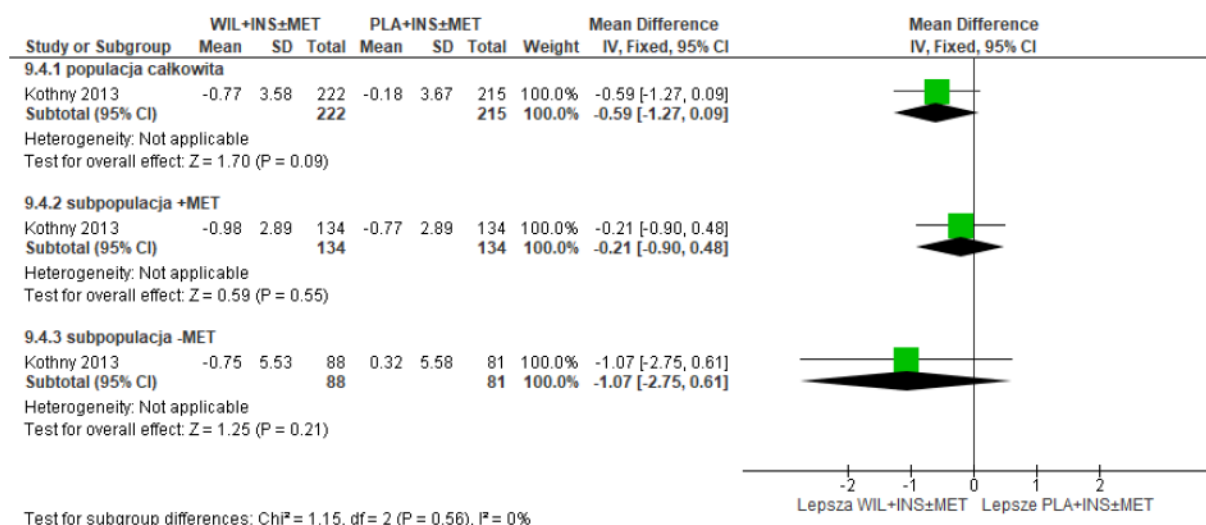


W badaniu Kothny 2013 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET pod względem zmiany FPG od wartości wyjściowych, zarówno w populacji całkowitej, jak i w subpopulacjach chorych przyjmujących metforminę i nieprzyjmujących metforminy.

Tab. 55. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.

Populacja	Ni/Nk	WIL, średnia (SD)	PLA, średnia (SD)	WIL vs PLA, MD [95% CI], p	
				ANCOVA	Revman
ITT	222/215	-0,77 (3,58)	-0,18 (3,67)	-0,59 (0,30) [-1,18; 0,00] p=0,050	-0,59 [-1,27; 0,09], p=ns
-MET	134/134	-0,98 (2,89)	-0,77 (2,89)	-0,21 (0,33) [-0,86; 0,43], p=ns	-0,21 [-0,90; 0,48], p=ns
+MET	88/81	-0,75 (5,53)	0,32 (5,58)	-1,07 (0,57) [-2,19; 0,05], p=ns	-1,07 [-2,75; 0,61], p=ns

Ryc. 54. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.



## 5.4.2 Zmiana masy ciała

Zgodnie z danymi autorów badania Fonseca 2007, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS pod względem zmiany masy ciała po 24 tyg. leczenia, podczas gdy oszacowania w programie Revman przy założeniu pełnej populacji wskazują, że w grupie WIL+INS wzrost średniej masy ciała po 24 tyg. leczenia był istotnie statystycznie większy w porównaniu do grupy PLA+INS (MD=0,70 kg [95% CI: 0,63; 0,77], p<0,00001).

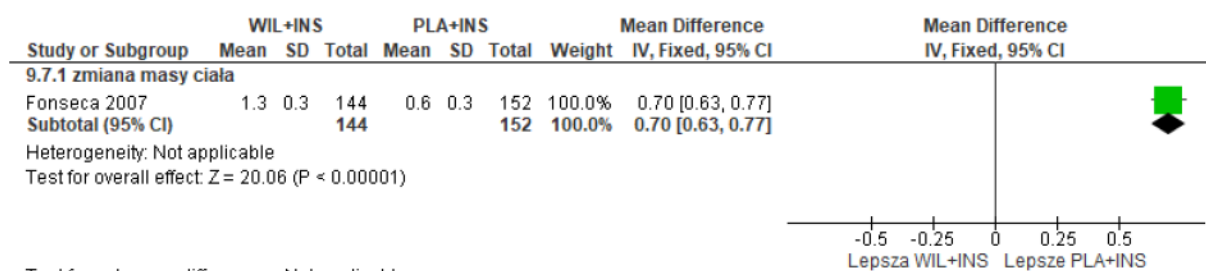
W badaniu Kothny 2013 obserwowano niewielki wzrost średniej masy ciała w grupie WIL+INS±MET oraz redukcję w grupie PLA+INS±MET, jednak dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej dla różnicy na poziomie 0,5 kg pomiędzy grupami.

Tab. 56. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 24 tyg. obserwacji.

Badanie	Ni/Nk	WIL+INS, średnia (SD)	PLA+INS, średnia (SD)	WIL+INS vs PLA+INS, MD (SD) [95% CI]			
				ANCOVA	p	Revman	p
Fonseca 2007	144/152*	1,3 (0,3)	0,6 (0,3)	0,7 (0,4)	0,067	0,70 [0,63; 0,77]	<0,00001
Kothny 2013	bd/bd	0,1	-0,4	0,5**	bd	bd	bd

\* założono populację wszystkich chorych randomizowanych; \*\* obliczenia własne.

Ryc. 55. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 24 tyg. obserwacji.



### 5.4.3 Gospodarka lipidowa

W badaniu Fonseca 2007 w grupie WIL+INS obserwowano redukcję stężenia cholesterolu całkowitego, natomiast w grupie PLA+INS - wzrost, co dało istotne statystycznie różnice na korzyść WIL+INS (MD=-4,0±1,8%, p=0,026). Podobnie, w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS obserwowano istotną statystycznie redukcję cholesterolu LDL (-5,8±2,9%, p=0,048) oraz cholesterolu nie-HDL (-5,5±2,5%, p=0,026). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu triacyloglicerolu, cholesterolu HDL oraz VLDL w grupie WIL+INS oraz PLA+INS.

### 5.4.4 Zmiana średniej dobowej dawki insuliny

Zgodnie z danymi autorów badania Fonseca 2007, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS pod względem zmiany średniej dobowej dawki insuliny po 24 tyg. leczenia, podczas gdy oszacowania w programie Revman na podstawie danych z raportu wskazują, że w grupie WIL+INS wzrost średniej dobowej dawki insuliny po 24 tyg. leczenia był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu do grupy PLA+INS (MD=-2,33 j./d [95% CI: -2,89; -1,77], p<0,00001).

W badaniu Kothny 2013 obserwowano większą redukcję średniej dobowej dawki insuliny w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (MD=-0,91 j./d), jednak dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej.

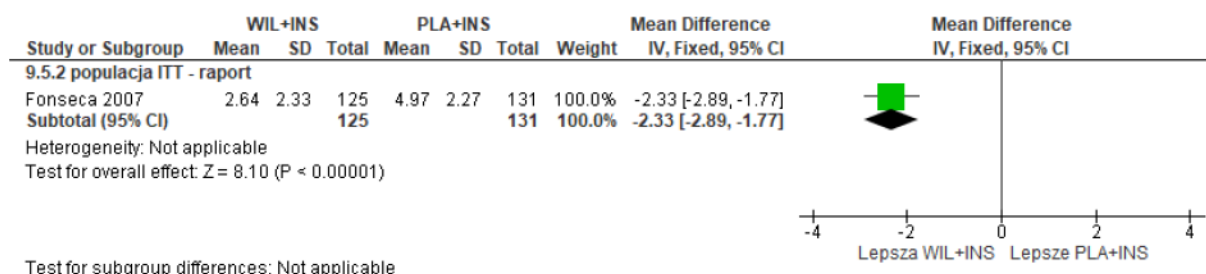
Tab. 57. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zmiana średniej dobowej dawki insuliny (j./d) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.

Badanie	Ni/Nk	WIL+INS±MET, średnia (SD)	PLA+INS±MET, średnia (SD)	WIL vs PLA, MD±SD [95% CI], p	
				ANCOVA	Revman
Fonseca 2007 - publikacja	bd/bd	+1,2 (2,2)	+4,1 (2,1)	-2,9±2,8, p=0,315	bd
Fonseca 2007 - raport	125/131	+2,64 (2,33)	+4,97 (2,27)	-2,33*, p=0,441	-2,33 [-2,89; -1,77], p<0,00001
Kothny 2013 - publikacja	bd/bd	-1,10	-0,19	-0,91*	bd

\* obliczenia własne.



Ryc. 56. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zmiana średniej dobowej dawki insuliny (j./d) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.



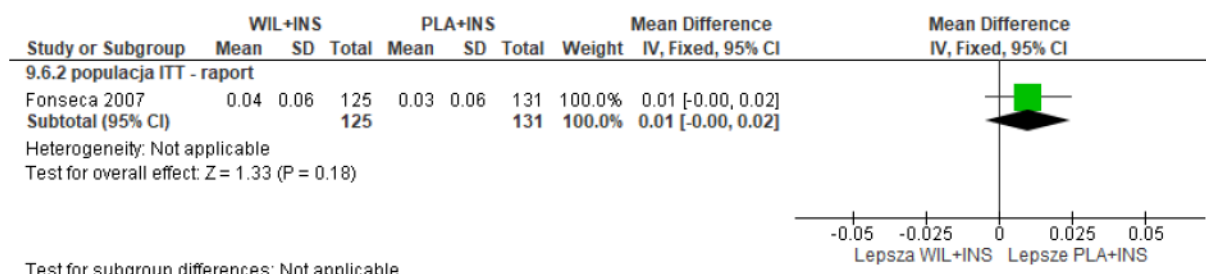
### 5.4.5 Zmiana średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS pod względem zmiany średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny po 24 tyg. leczenia.

Tab. 58. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zmiana średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.

Badanie	Ni/Nk	WIL+INS, średnia (SD)	PLA+INS, średnia (SD)	WIL+INS vs PLA+INS, MD [95% CI], p	
				ANCOVA	Revman
Fonseca 2007	125/131	0,04 (0,06)	0,03 (0,06)	p=0,975	0,01 [-0,005; 0,02], p=ns

Ryc. 57. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zmiana średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.



### 5.4.6 Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne

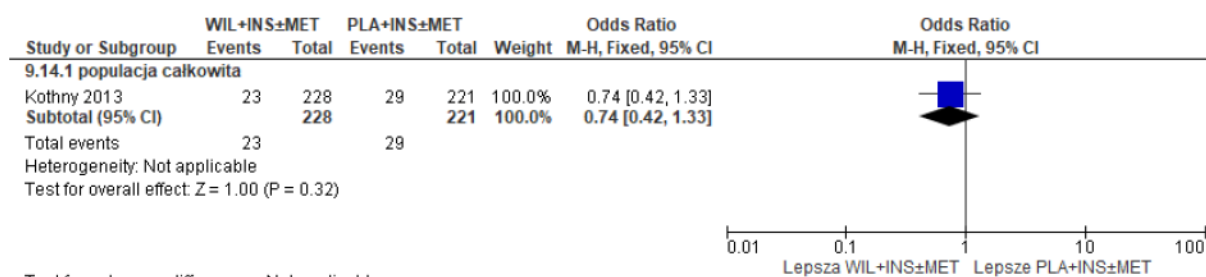
W badaniu Kothny 2013 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w odsetku chorych, którzy stosowali leczenie doraźne po 24 tyg. obserwacji.

Tab. 59. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne.

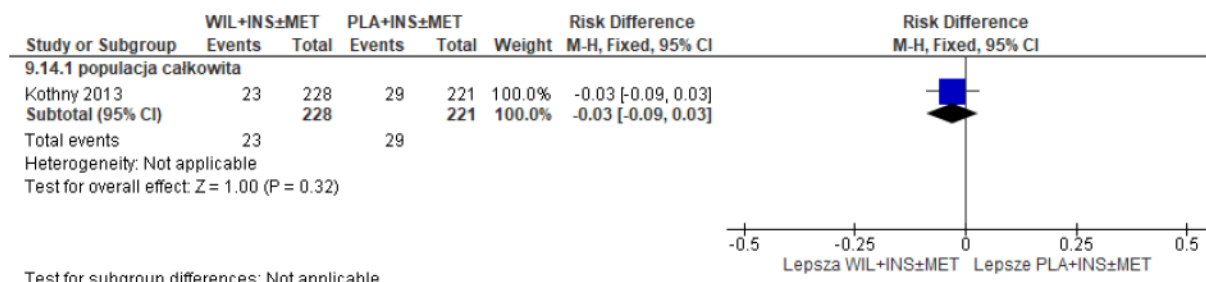
Badanie	WIL, N= 228*	PLA, N= 221*	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Kothny 2013	23 (10,1)	29 (13,1)	0,74 [0,42; 1,33]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns	na

\* założono populację wszystkich chorych randomizowanych.

Ryc. 58. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne (OR).



Ryc. 59. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne (RD).



## 6 Analiza bezpieczeństwa

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania wildagliptyny z:

- pochodną sulfonilomocznika u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą diety i aktywności fizycznej;
- insuliną u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą pochodnej sulfonilomocznika z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy;
- insuliną bazową (insuliną glargine) u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonilomocznika;
- placebo w połączeniu z insuliną i metforminą lub bez metforminy u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą insuliny.

Ocena bezpieczeństwa obejmowała:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zgony;
- inne istotne klinicznie zdarzenia niepożądane;
- hipoglikemię;
- poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup;
- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup.

### 6.1 WIL vs SU

Analizę bezpieczeństwa w badaniu Foley 2009 przeprowadzono w populacji wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, tj. 545 chorych w grupie WIL oraz 545 chorych w grupie SU. Okres obserwacji wynosił 104 tyg.

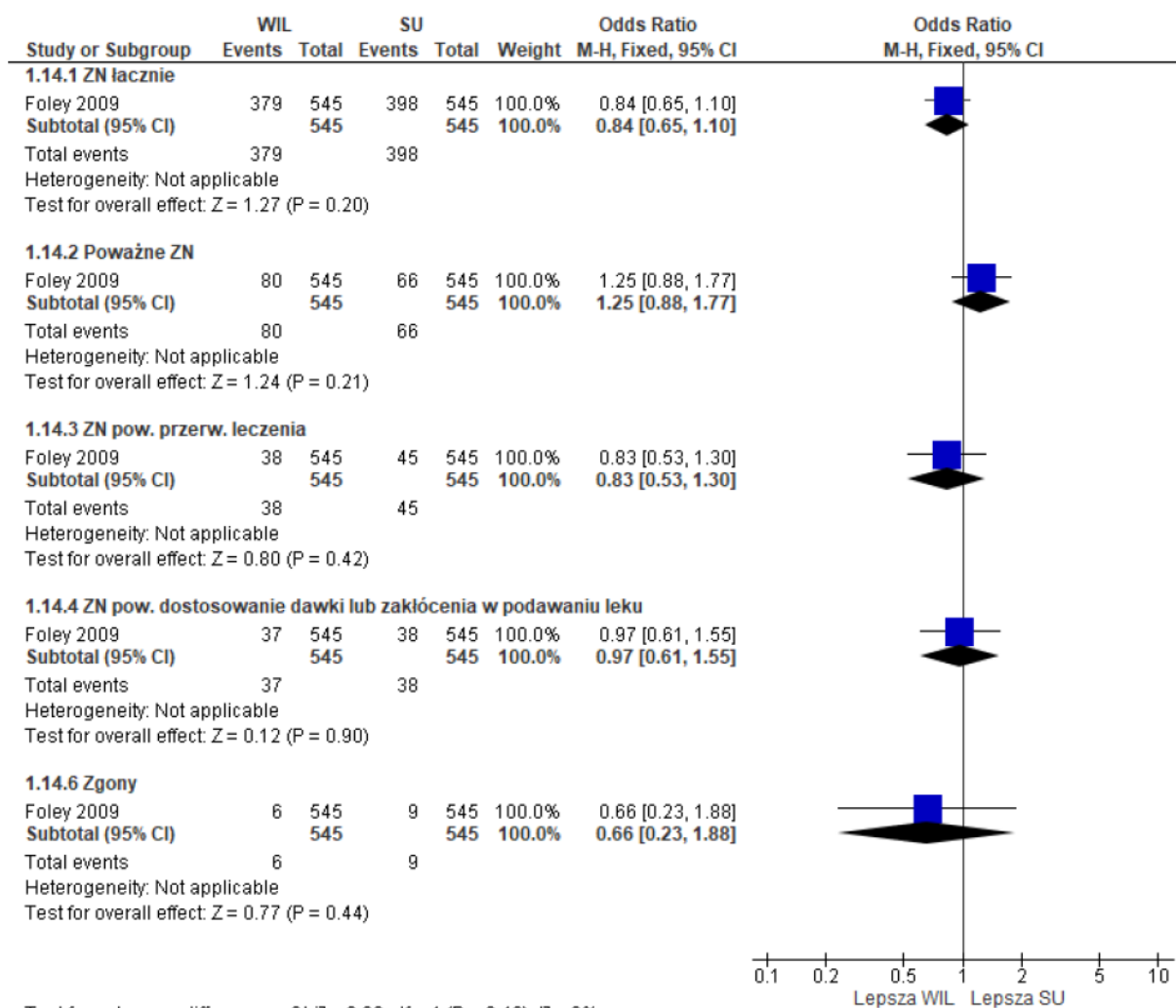
#### 6.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych powodujących dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku oraz zgonów.

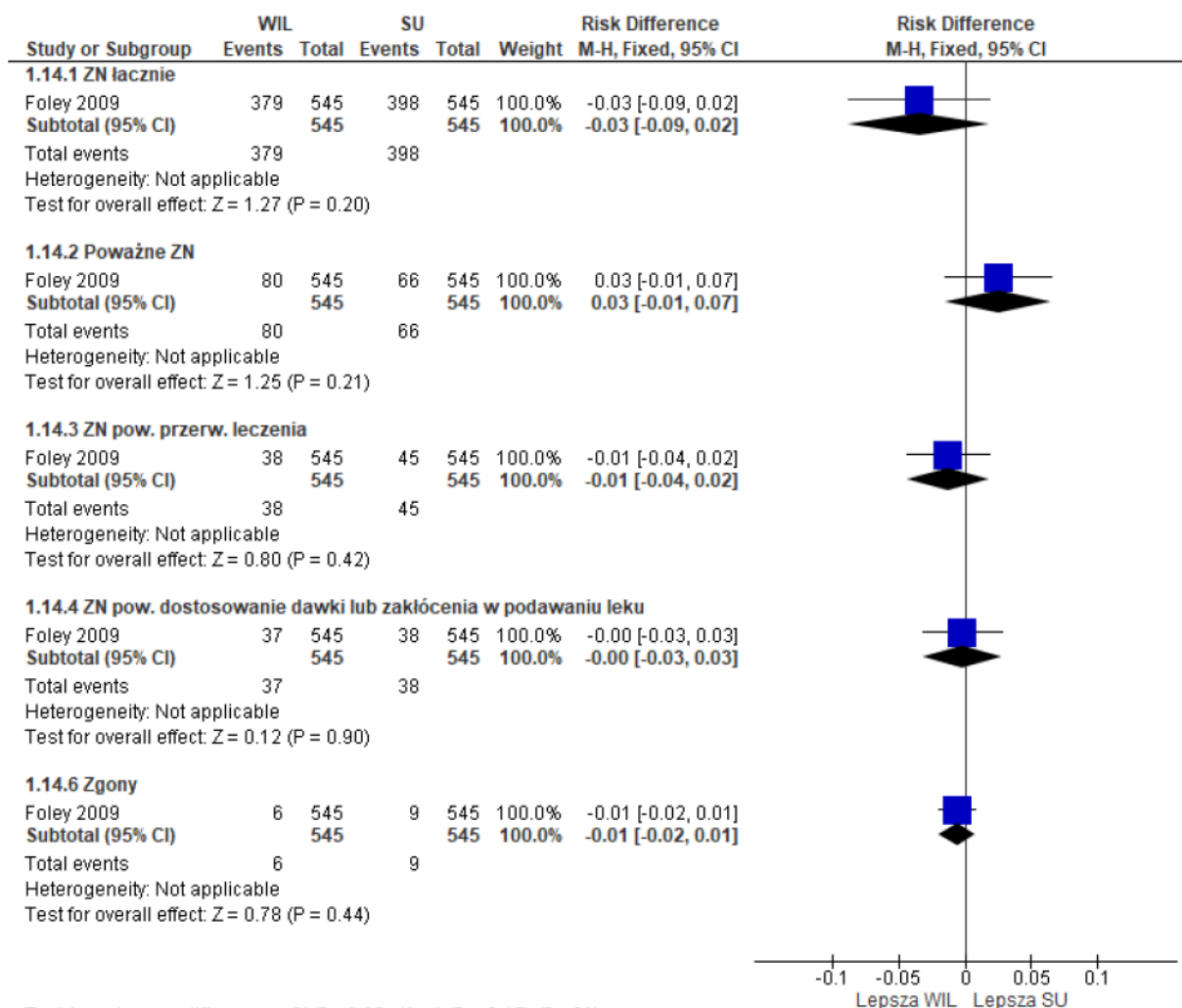
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji.

Zdarzenia niepożądane	WIL, N=545	SU, N=545	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	379 (69,5)	398 (73,0)	0,84 [0,65; 1,10]	ns	-0,03 [-0,09; 0,02]	ns	na
Poważne ZN	80 (14,7)	66 (12,1)	1,25 [0,88; 1,77]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
ZN pow. przerw. leczenia	38 (7,0)	45 (8,3)	0,83 [0,53; 1,30]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
ZN pow. dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku	37 (6,8)	38 (7,0)	0,97 [0,61; 1,55]	ns	-0,002 [-0,03; 0,03]	ns	na
Zgony	6 (1,1)	9 (1,7)	0,66 [0,23; 1,88]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na

Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji (RD).



## 6.1.2 Hipoglikemia

Hipoglikemia 1. stopnia występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie WIL w porównaniu do grupy SU (OR=0,28 [95% CI: 0,09; 0,86], p=0,03, RD=-0,02 [95% CI: -0,03; -0,003], p=0,02, NNT=na).

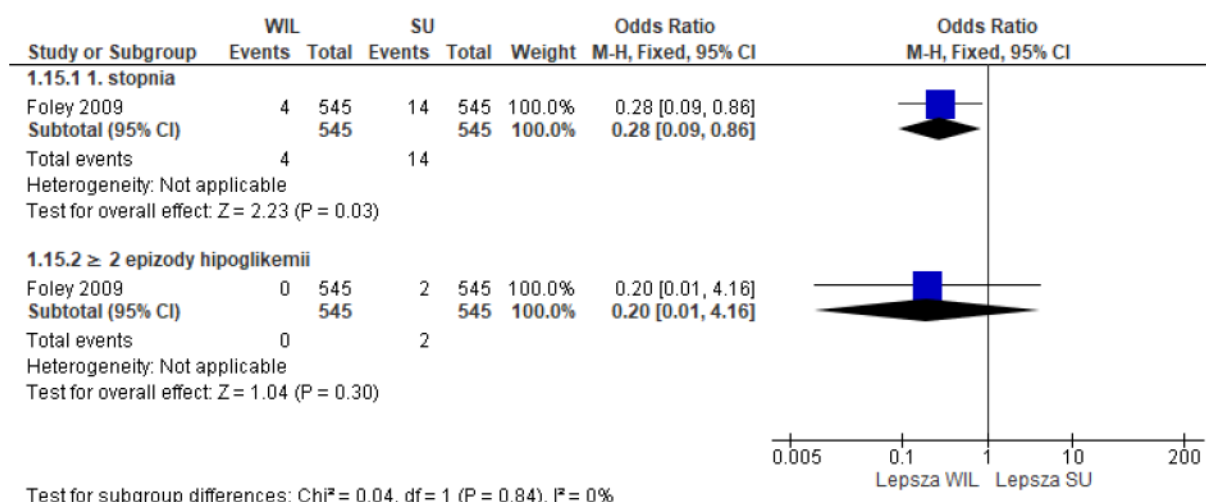
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w częstotliwości występowania  $\geq 2$  epizodów hipoglikemii u 1 pacjenta.

W badaniu Foley 2009 nie odnotowano żadnego przypadku hipoglikemii  $\geq 2$ . stopnia.

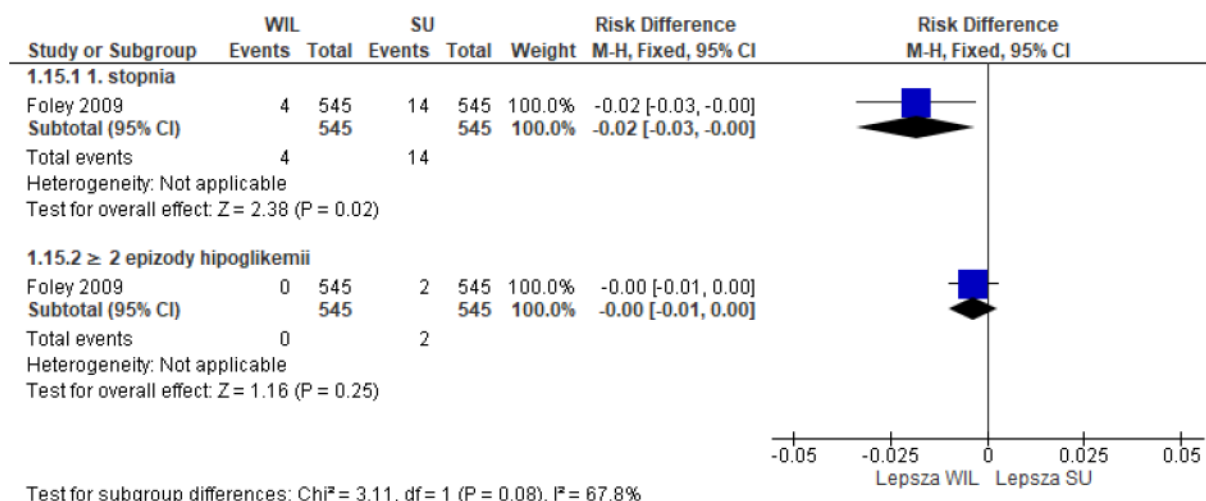
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Częstość występowania hipoglikemii w czasie 104 tyg. obserwacji.

Hipoglikemia	WIL, N=545	SU, N=545	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
1. stopnia	4 (0,7)	14 (1,7)	0,28 [0,09; 0,86]	0,03	-0,02 [-0,03; -0,003]	0,02	na
$\geq 2$ HE	0 (0,0)	2 (0,4)	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,004 [-0,01; 0,003]	ns	na

Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Częstość występowania hipoglikemii w czasie 104 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Częstość występowania hipoglikemii w czasie 104 tyg. obserwacji (RD).



### 6.1.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

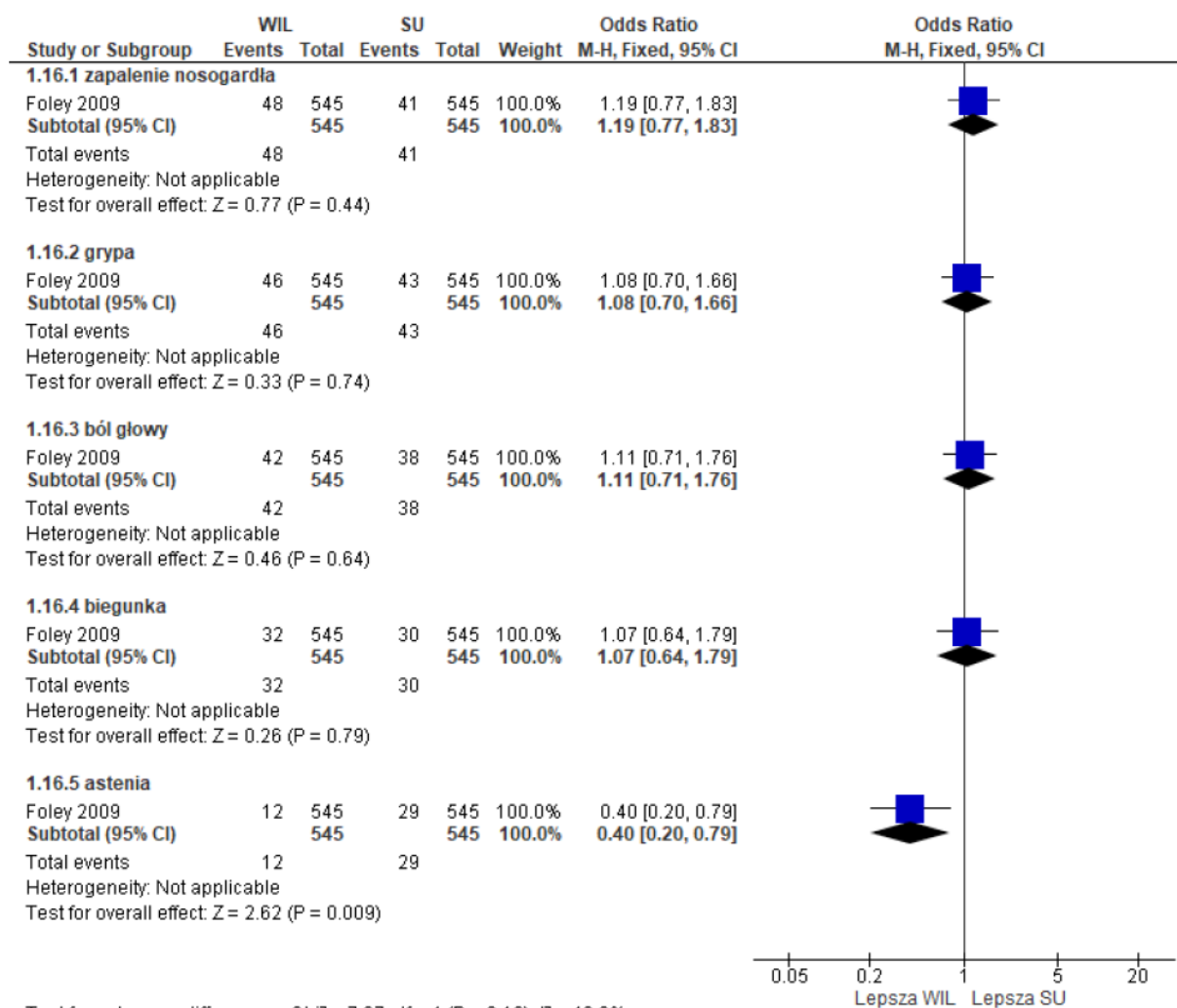
Astenia występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie WIL w porównaniu do grupy SU (OR=0,40 [95% CI: 0,20; 0,79], p=0,009, RD=-0,03 [95% CI: -0,05; -0,01], p= 0,007, NNT=na). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w częstości występowania zapalenia nosogardła, grypy, bólu głowy i biegunki.

Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji.

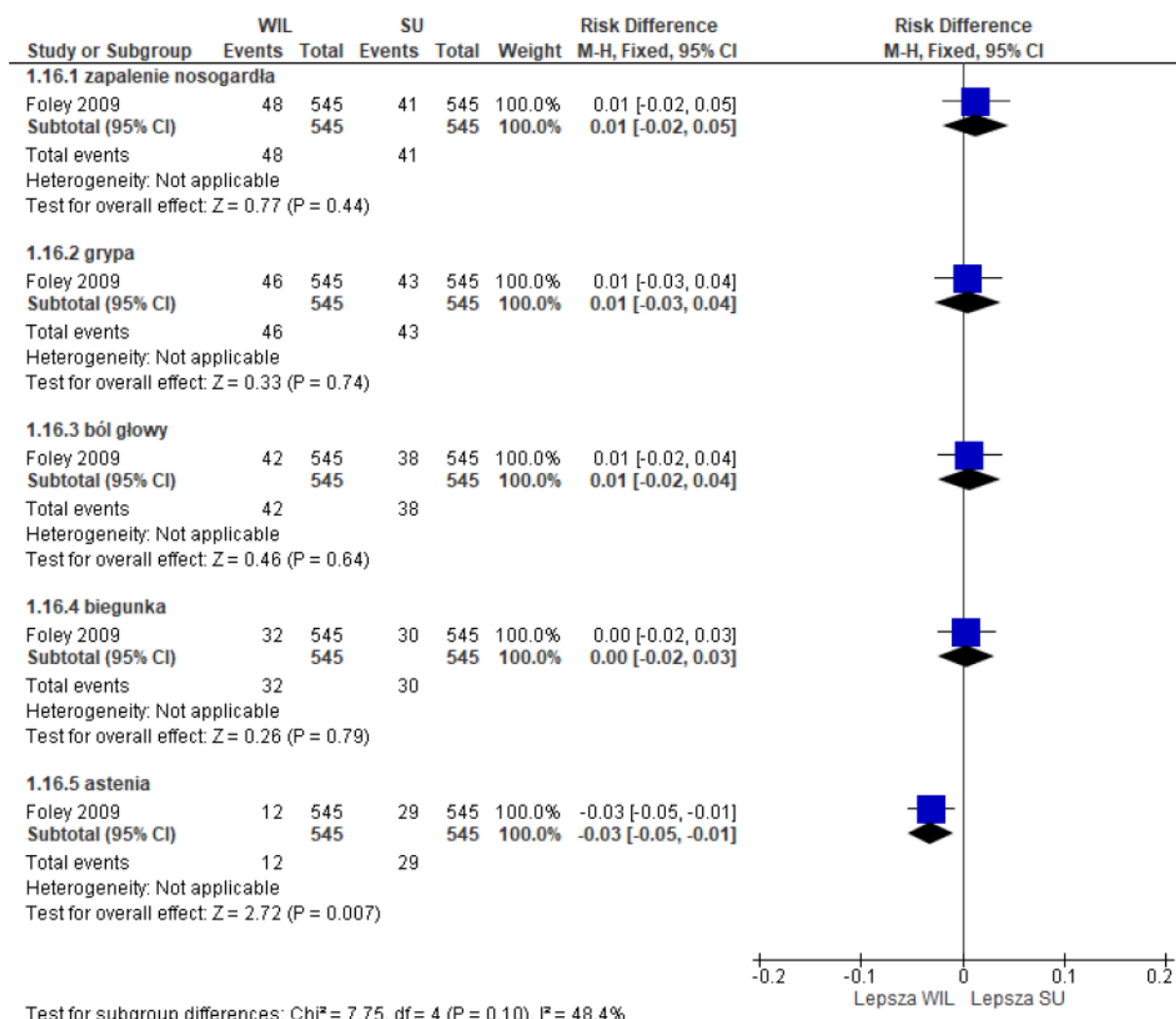
Zdarzenia niepożądane	WIL, N=545	SU, N=545	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie nosogardła	48 (8,8)	41 (7,5)	1,19 [0,77; 1,83]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
Grypa	46 (8,4)	43 (7,9)	1,08 [0,70; 1,66]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na
Ból głowy	42 (7,7)	38 (7,0)	1,11 [0,71; 1,76]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
Biegunka	32 (5,9)	30 (5,5)	1,07 [0,64; 1,79]	ns	0,00 [-0,02; 0,03]	ns	na
Astenia	12 (2,2)	29 (5,3)	0,40 [0,20; 0,79]	0,009	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,007	na



Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji (RD).



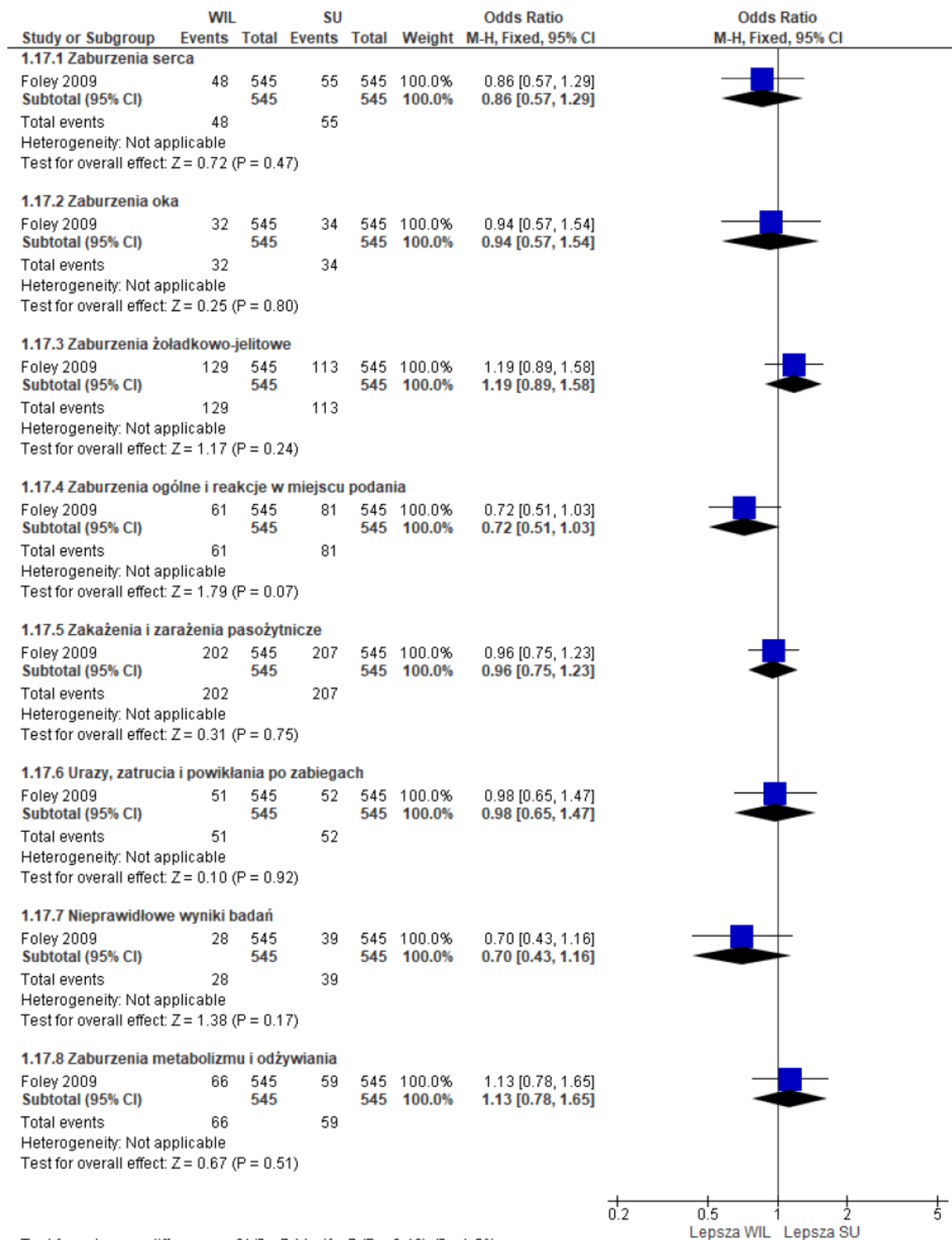
## 6.1.4 Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na kategorie wg MedDRA występujących z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji.

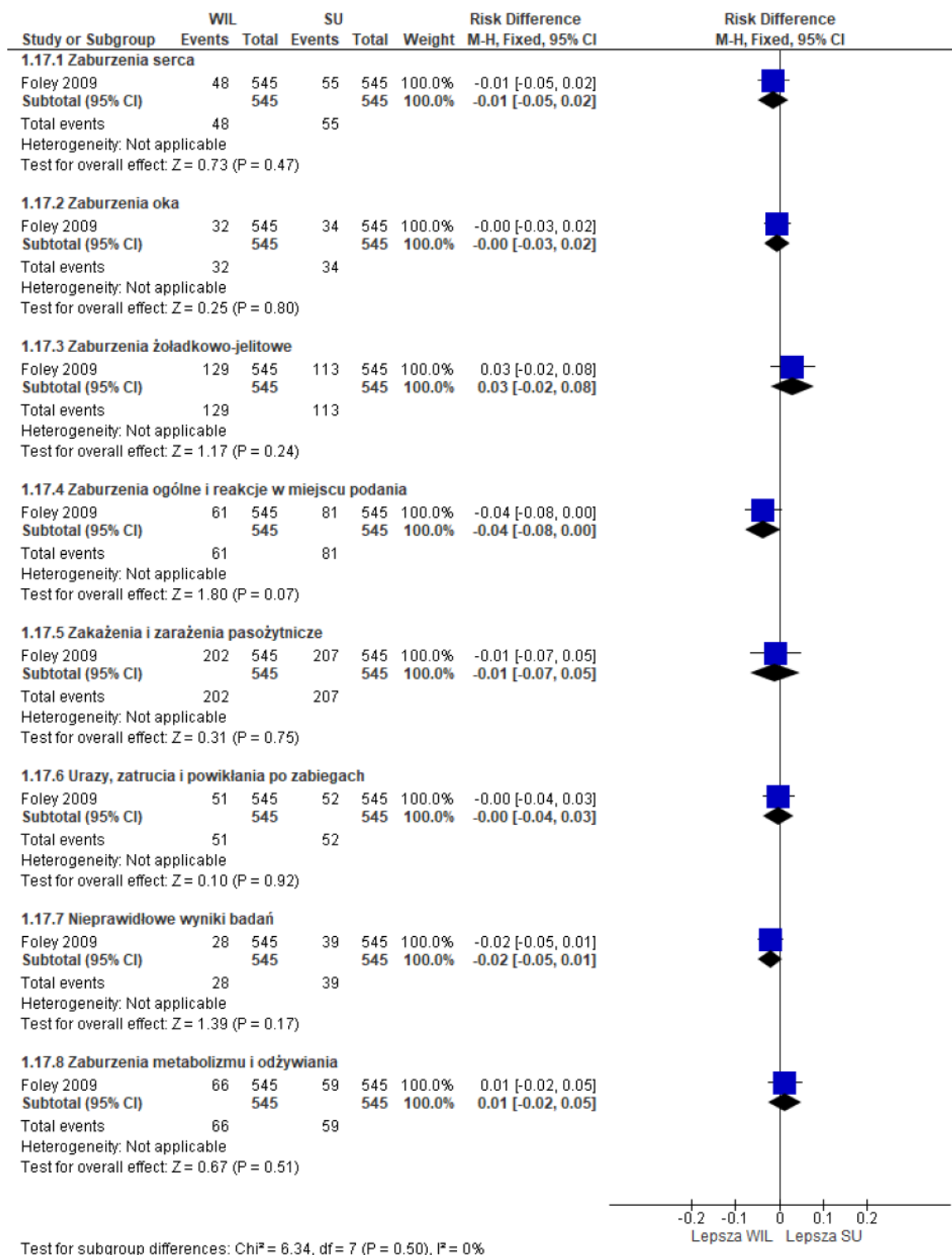
Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji.

Zdarzenia niepożądane	WIL, N=545	SU, N=545	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia serca	48 (8,8)	55 (10,1)	0,86 [0,57; 1,29]	ns	-0,01 [-0,05; 0,02]	ns	na
Zaburzenia oka	32 (5,9)	34 (6,2)	0,94 [0,57; 1,54]	ns	-0,00 [-0,03; 0,02]	ns	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	129 (23,7)	113 (20,7)	1,19 [0,89; 1,58]	ns	0,03 [-0,02; 0,08]	ns	na
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	61 (11,2)	81 (14,9)	0,72 [0,51; 1,03]	ns	-0,04 [-0,08; 0,00]	ns	na
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	202 (37,1)	207 (38,0)	0,96 [0,75; 1,23]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns	na
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	51 (9,4)	52 (9,5)	0,98 [0,65; 1,47]	ns	-0,00 [-0,04; 0,03]	ns	na
Nieprawidłowe wyniki badań	28 (5,1)	39 (7,2)	0,70 [0,43; 1,16]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	66 (12,1)	59 (10,8)	1,13 [0,78; 1,65]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	138 (25,3)	135 (24,8)	1,03 [0,78; 1,35]	ns	0,01 [-0,05; 0,06]	ns	na
Zaburzenia układu nerwowego	113 (20,7)	130 (23,9)	0,84 [0,63; 1,11]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
Zaburzenia psychiczne	40 (7,3)	43 (7,9)	0,92 [0,59; 1,45]	ns	-0,01 [-0,04; 0,03]	ns	na
Zaburzenia nerek i układu moczowego	38 (7,0)	29 (5,3)	1,33 [0,81; 2,20]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	32 (5,9)	33 (6,1)	0,97 [0,59; 1,60]	ns	-0,00 [-0,03; 0,03]	ns	na
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	49 (9,0)	50 (9,2)	0,98 [0,65; 1,48]	ns	-0,00 [-0,04; 0,03]	ns	na
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	59 (10,8)	78 (14,3)	0,73 [0,51; 1,04]	ns	-0,03 [-0,07; 0,00]	ns	na
Zaburzenia naczyniowe	52 (9,5)	61 (11,2)	0,84 [0,57; 1,24]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na

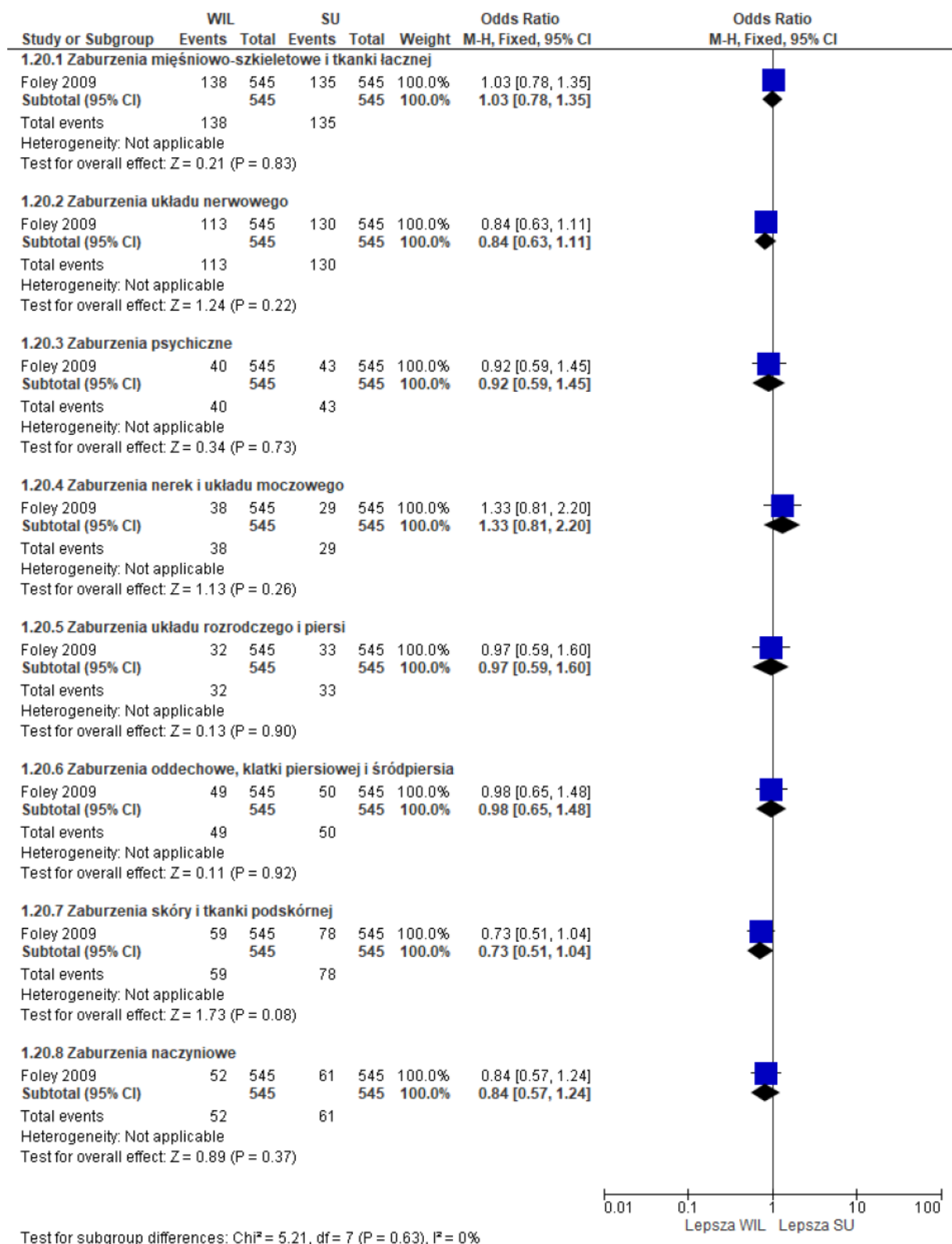
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz.1 (OR).



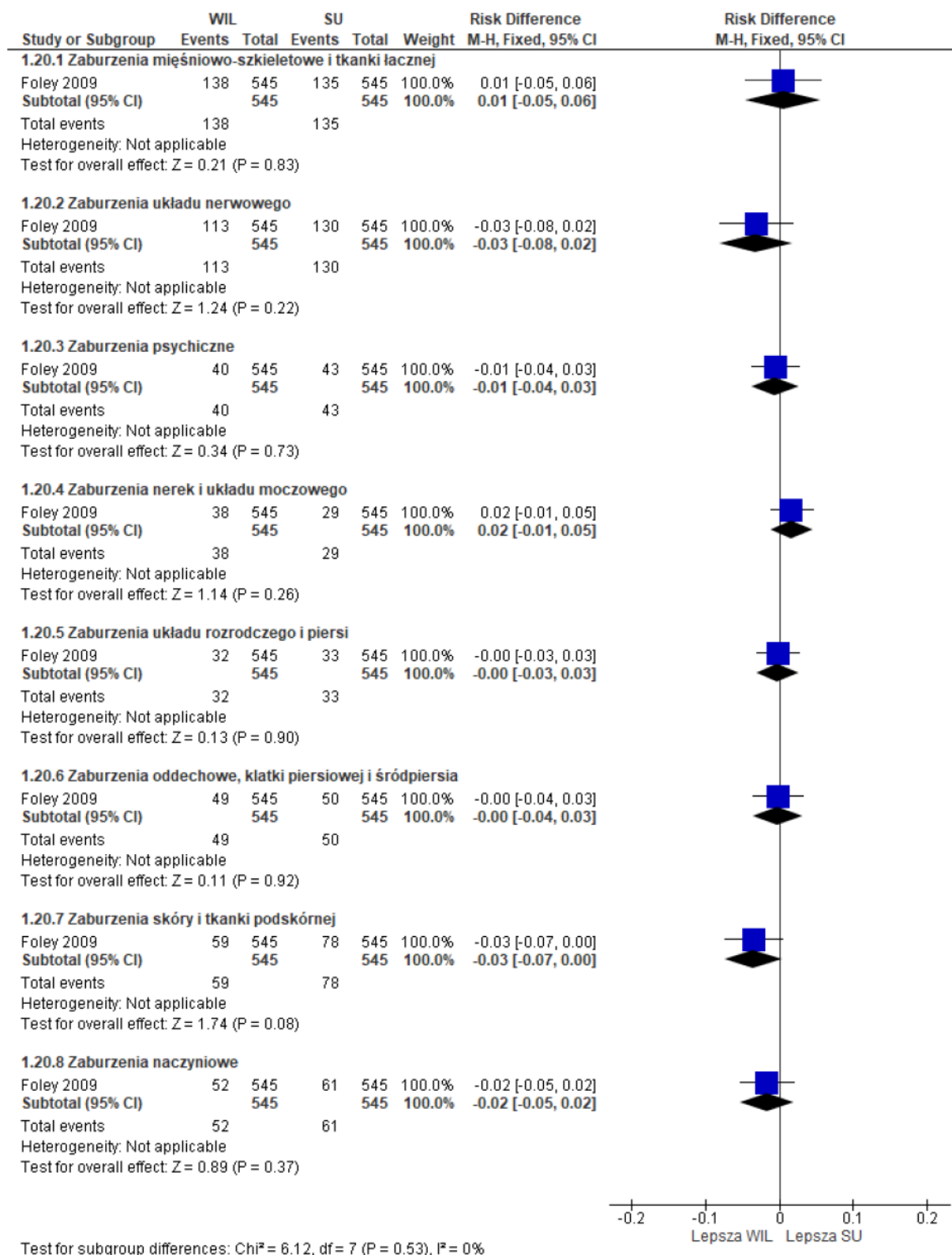
Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).



Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).



## **6.2 WIL+SU vs INS+SU**

Analizę bezpieczeństwa w badaniu Forst 2015 przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, tj. 82 chorych w grupie WIL+SU oraz 79 chorych w grupie INS+SU. Okres obserwacji wynosił 24 tyg.

### **6.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem**

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zgonów.

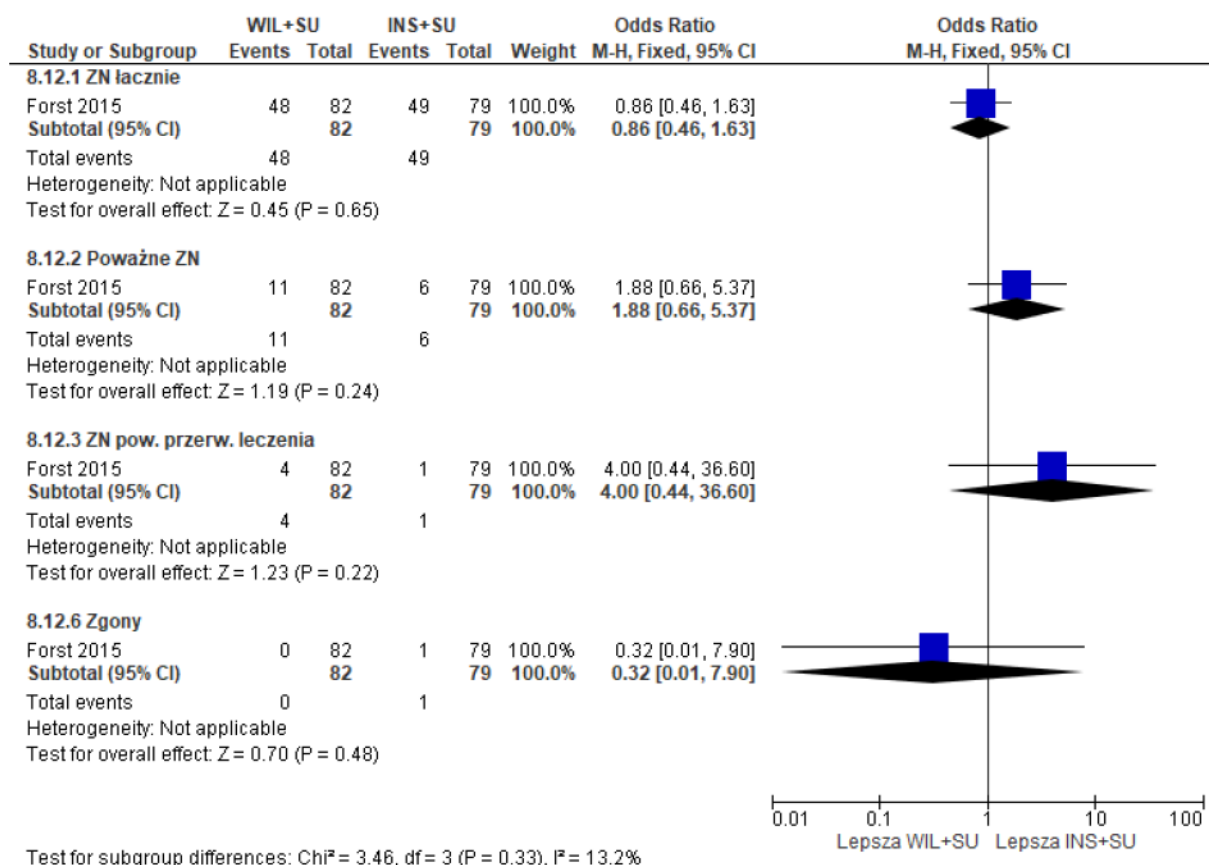
Żadne poważne ZN nie było związane z leczeniem. W grupie INS+SU 1 pacjent zmarł z powodu poważnej sepsy, ale nie podejrzewano, aby zdarzenie to było związane z przyjmowanym leczeniem. Nie obserwowano wzrostu enzymów wątrobowych w żadnej z grup w czasie trwania badania.



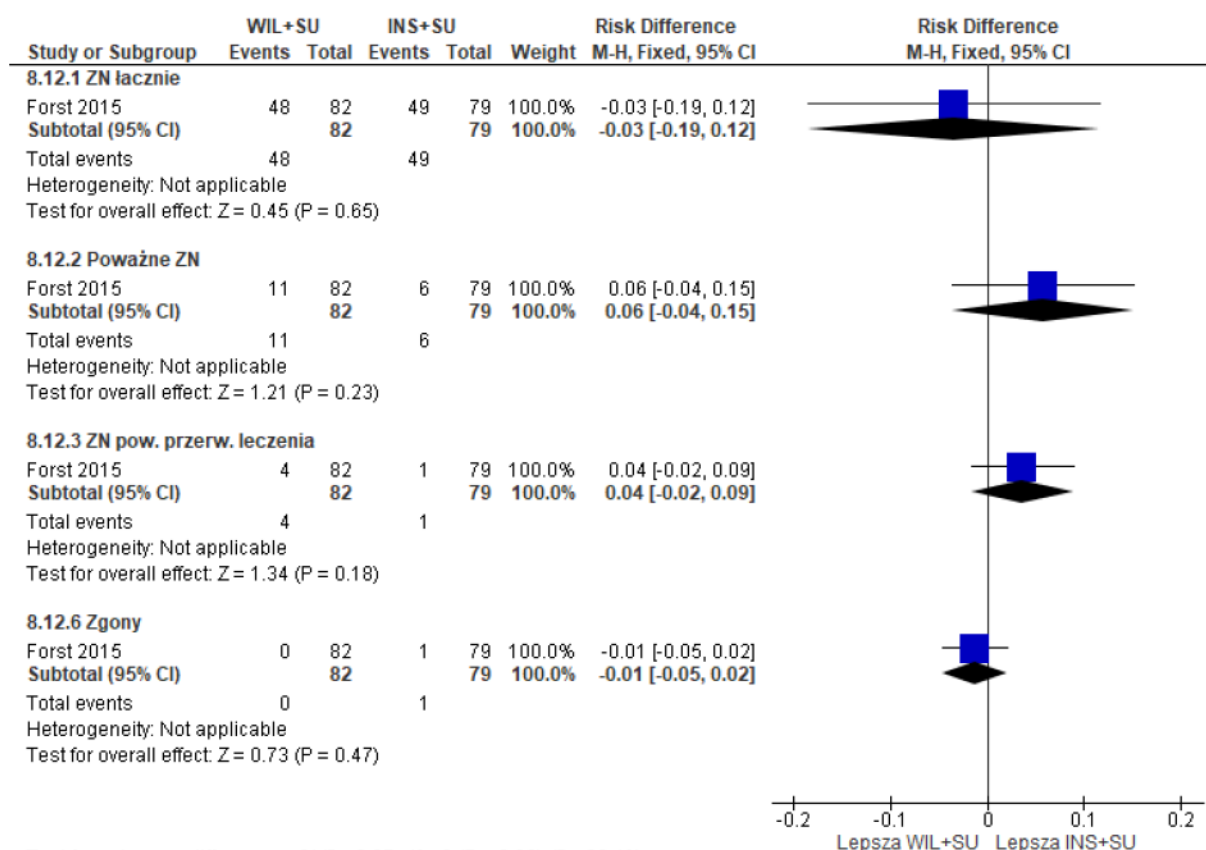
Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji.

Zdarzenia niepożądane	WIL+SU, N=82	INS+SU, N=79	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	48 (58,5)	49 (62,0)	0,86 [0,46; 1,63]	ns	-0,03 [-0,19; 0,12]	ns	na
Poważne ZN	11 (13,4)	6 (7,6)	1,88 [0,66; 5,37]	ns	0,06 [-0,04; 0,15]	ns	na
ZN pow. przerw. leczenia	4 (4,8)	1 (1,3)	4,00 [0,44; 36,60]	ns	0,04 [-0,02; 0,09]	ns	na
Zgony	0 (0,0)	1 (1,3)	0,32 [0,01; 7,90]	ns	-0,01 [-0,05; 0,02]	ns	na

Ryc. 70. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 71. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji (RD).



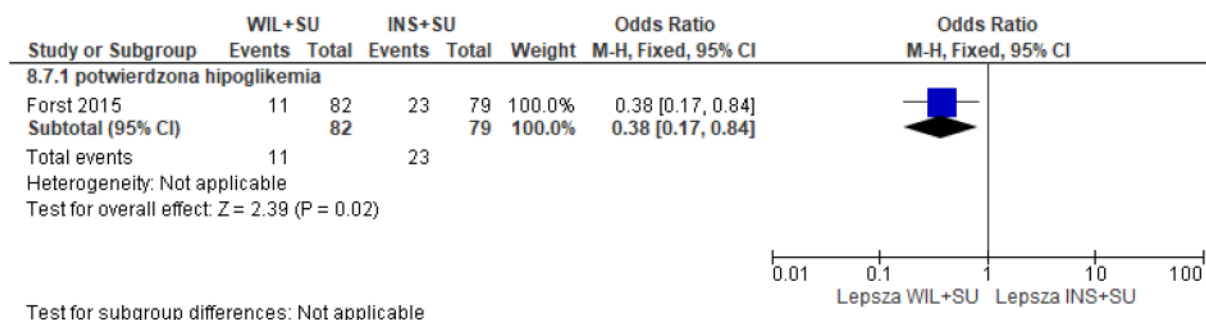
## 6.2.2 Hipoglikemia

U istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU występował  $\geq 1$  epizod potwierdzonej hipoglikemii (OR=0,38 [95% CI: 0,17; 0,84], p=0,02, RD=-0,16 [95%CI: -0,28; -0,03], p=0,01, NNT<sub>24 tyg.</sub>=7 [95% CI: 4; 31]).

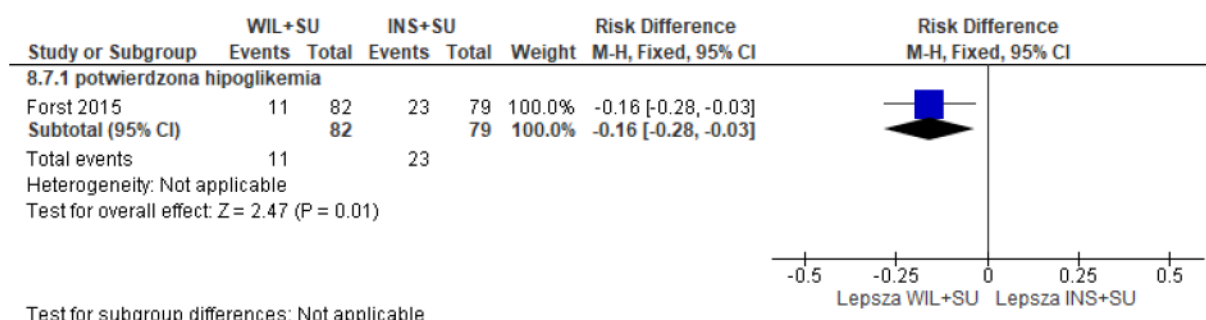
Tab. 65. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, u których wystąpił  $\geq 1$  epizod potwierdzonej hipoglikemii w ciągu 24 tyg. obserwacji.

WIL+SU, N=82	INS+SU, N=79	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
11 (13,4)	23 (29,1)	0,38 [0,17; 0,84]	0,02	-0,16 [-0,28; -0,03]	0,01	7 [4; 31]

Ryc. 72. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, u których wystąpił  $\geq 1$  epizod potwierdzonej hipoglikemii w ciągu 24 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 73. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, u których wystąpił  $\geq 1$  epizod potwierdzonej hipoglikemii w ciągu 24 tyg. obserwacji (RD).



Roczna częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii była istotnie statystycznie mniejsza w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU (MD=-3,80 [95% CI: -7,28; -0,32], p=0,03). W przypadku objawowej hipoglikemii wynik MD uzyskany w programie Revman nie osiągnął poziomu istotności statystycznej, natomiast wynik uzyskany w ujemnym binominalnym modelu regresji wskazuje na mniejszą częstość występowania objawowej hipoglikemii w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU. Ciężka hipoglikemia nie występowała w żadnej z analizowanych grup.

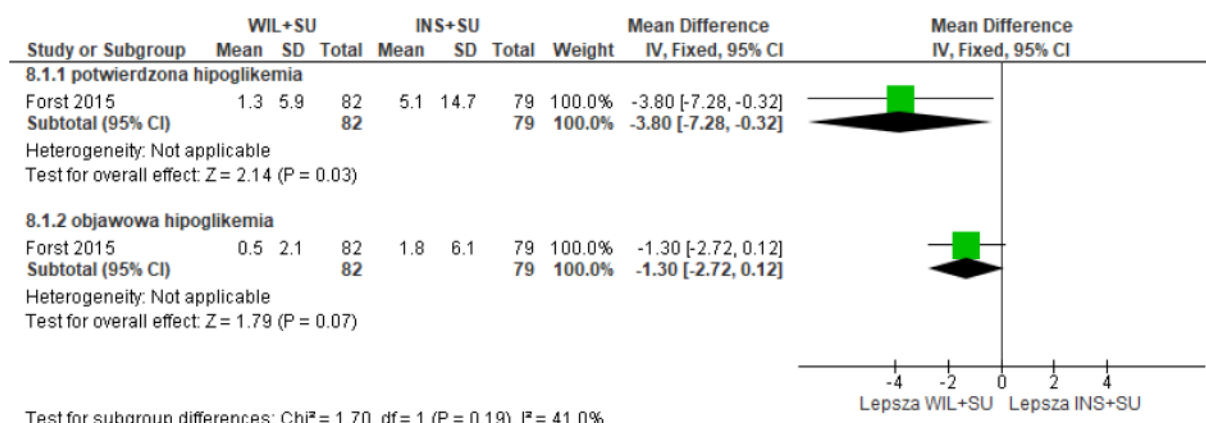
Tab. 66. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Roczna częstość występowania hipoglikemii w ciągu 24 tyg. obserwacji.

Rodzaj hipoglikemii	Ni/Nk	WIL+SU, średnia (SD)	INS+SU, średnia (SD)	WIL+SU vs INS+SU, MD [95% CI], p	
				RR* [95% CI], p	Revman, MD [95% CI], p
potwierdzona	82/79	1,3 (5,9)	5,1 (14,7)	4,1543 [1,299; 13,290], 0,0164	-3,80 [-7,28; -0,32], p=0,03
objawowa	82/79	0,5 (2,1)	1,8 (6,1)	3,8982 [1,020; 14,893], 0,0467	-1,30 [-2,72; 0,12], p=ns
ciężka	82/79	0 (0)	0 (0)	-	-

RR - wskaźnik częstości.

\* ujemny binominalny model regresji.

Ryc. 74. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Roczna częstość występowania hipoglikemii w ciągu 24 tyg. obserwacji (MD).



### 6.2.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

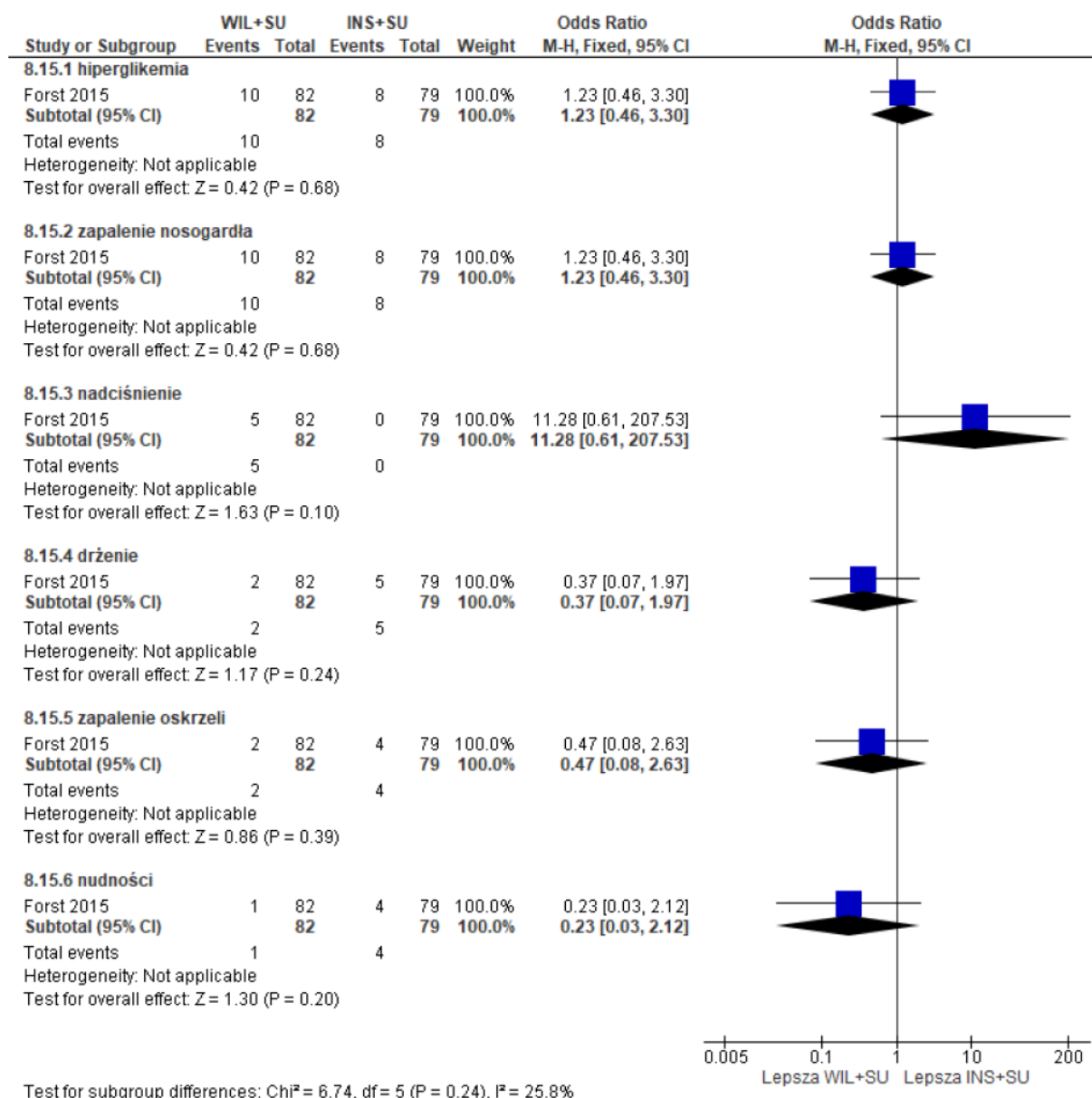
Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania nadciśnienia w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=11,28 [95% CI: 0,61; 207,53], p=ns, RD=0,06 [95% CI: 0,005; 0,12], p=0,03, NNH<sub>24 tyg.</sub> = 16 [95% CI: 8; 210]).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU w częstości występowania hiperglikemii, zapalenia nosogardła, drżenia, zapalenia oskrzeli i nudności.

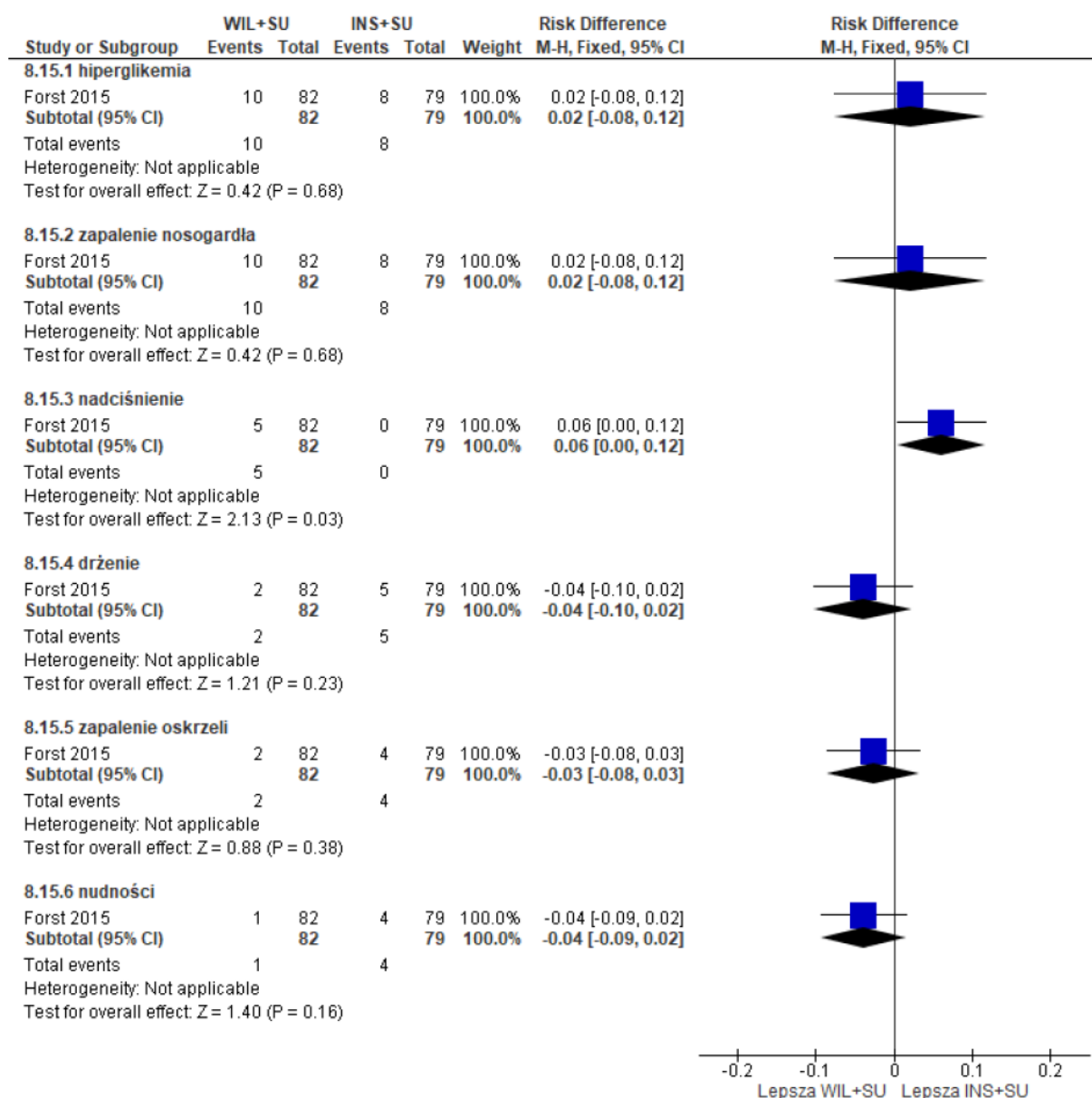
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji.

Zdarzenia niepożądane	WIL+SU, N=82	INS+SU, N=79	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Hiperglikemia	10 (12,2)	8 (10,1)	1,23 [0,46; 3,30]	ns	0,02 [-0,08; 0,12]	ns	na
Zapalenie nosogardła	10 (12,2)	8 (10,1)	1,23 [0,46; 3,30]	ns	0,02 [-0,08; 0,12]	ns	na
Nadciśnienie	5 (6,1)	0 (0,0)	11,28 [0,61; 207,53]	ns	0,06 [0,005; 0,12]	0,03	16 [8; 210]
Drżenie	2 (2,4)	5 (6,3)	0,37 [0,07; 1,97]	ns	-0,04 [-0,10; 0,02]	ns	na
Zapalenie oskrzeli	2 (2,4)	4 (5,1)	0,47 [0,08; 2,63]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na
Nudności	1 (1,2)	4 (5,1)	0,23 [0,03; 2,12]	ns	-0,04 [-0,09; 0,02]	ns	na

Ryc. 75. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 76. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji (RD).



## 6.2.4 Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA

Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zaburzeń naczyniowych w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=15,79 [95% CI: 0,89; 281,37], p=ns, RD=0,09 [95% CI: 0,02; 0,15], p=0,009, NNT<sub>24 tyg.</sub>=11 [95% CI: 6; 46]).

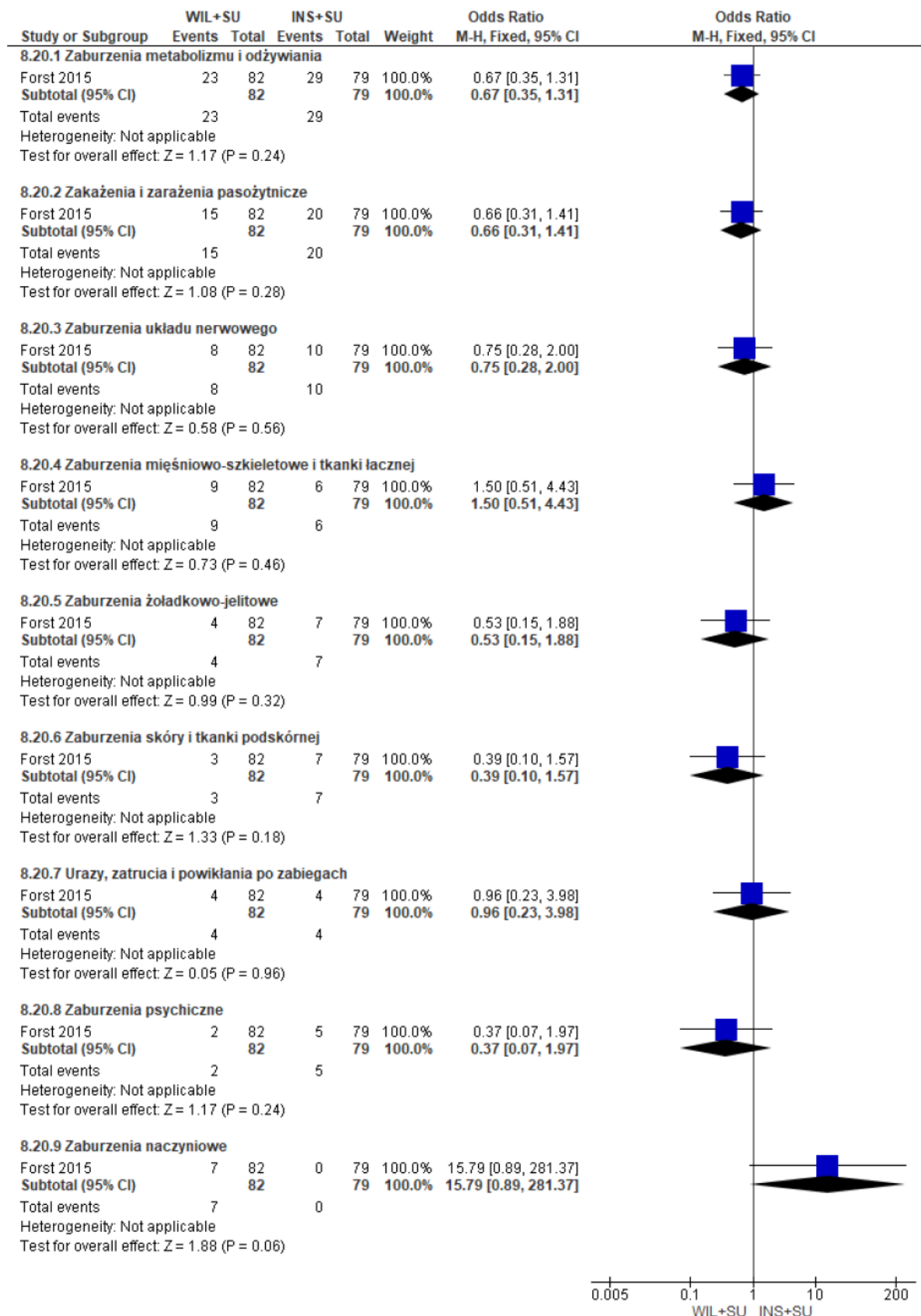
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU w częstości występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zaburzeń psychicznych.



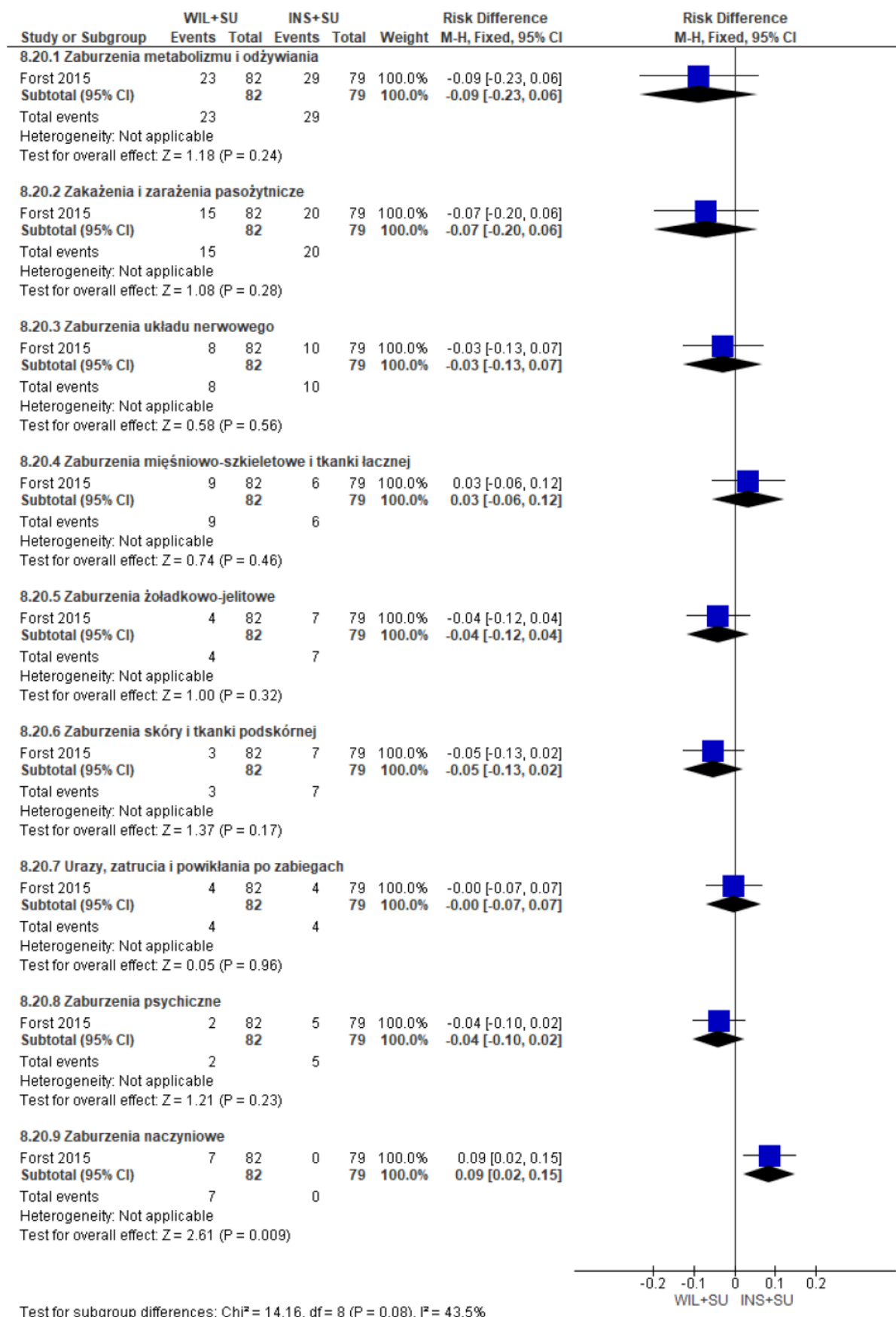
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji.

Zdarzenia niepożądane	WIL+SU, N=82	INS+SU, N=79	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	23 (28,0)	29 (36,7)	0,67 [0,35; 1,31]	ns	-0,09 [-0,23; 0,06]	ns	na
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	15 (18,3)	20 (25,3)	0,66 [0,31; 1,41]	ns	-0,07 [-0,20; 0,06]	ns	na
Zaburzenia układu nerwowego	8 (9,8)	10 (12,7)	0,75 [0,28; 2,00]	ns	-0,03 [-0,13; 0,07]	ns	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	9 (11,0)	6 (7,6)	1,50 [0,51; 4,43]	ns	0,03 [-0,06; 0,12]	ns	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 (4,9)	7 (8,9)	0,53 [0,15; 1,88]	ns	-0,04 [-0,12; 0,04]	ns	na
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3 (3,7)	7 (8,9)	0,39 [0,10; 1,57]	ns	-0,05 [-0,13; 0,02]	ns	na
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4 (4,9)	4 (5,1)	0,96 [0,23; 3,98]	ns	-0,00 [-0,07; 0,07]	ns	na
Zaburzenia psychiczne	2 (2,4)	5 (6,3)	0,37 [0,07; 1,97]	ns	-0,04 [-0,10; 0,02]	ns	na
Zaburzenia naczyniowe	7 (8,5)	0 (0,0)	15,79 [0,89; 281,37]	ns	0,09 [0,02; 0,15]	0,009	11 [6; 46]

Ryc. 77. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 78. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji (RD).



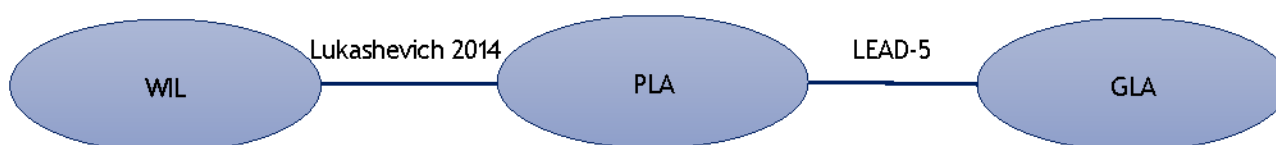
## 6.3 WIL + MET + SU vs GLA + MET + SU

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie wildagliptyny ze stosowaniem insuliny w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika u chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. Porównanie pośrednie możliwe było poprzez badania:

- WIL+MET+SU vs PLA+MET+SU (badanie Lukashevich 2014);
- GLA+MET+SU vs PLA+MET+SU (badanie LEAD-5).

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących wildagliptynę z insuliną bazową, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego, zgodnie z poniższym schematem.

Ryc. 79. Schemat porównania pośredniego WIL+MET+SU z GLA+MET+SU.



W celu porównania pośredniego wildagliptyny i insuliny glargine wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.4).

Okres obserwacji w badaniu Lukashevich 2014 wynosił 24 tygodnie, natomiast w badaniu LEAD-5 - 26 tygodni.

Bezpieczeństwo w badaniach Lukashevich 2014 i LEAD-5 oceniono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie 389 pacjentów: 157 chorych leczonych WIL+MET+SU oraz 232 chorych leczonych GLA+MET+SU.

Wyniki porównań WIL vs PLA oraz GLA vs PLA w zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa i umożliwiającących porównanie pośrednie wildagliptyny z insuliną przedstawiono w Tab. 69.

Tab. 69. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim WIL vs GLA.

Punkt końcowy	Lukashevich 2014		LEAD-5	
	WIL, N=157	PLA, N=160	GLA, N=232	PLA, N=114
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)				
Zdarzenia niepożądane łącznie	79 (50,3)	76 (47,5)	127 (54,7)	64 (56,1)
Przerwanie leczenia z powodu ZN	1 (0,6)	2 (1,3)	5 (2,2)	1 (0,9)
Poważne ZN	3 (1,9)	2 (1,3)	16 (7)	8 (7)
Zgony	0 (0,0)	1 (0,6)	bd	bd
Hipoglikemia, n (%)				
Hipoglikemia łagodna	8 (5,1)	3 (1,9)	67 (28,9)	19 (16,7)
Hipoglikemia ciężka	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Punkt końcowy	Lukashevich 2014		LEAD-5	
	WIL, N=157	PLA, N=160	GLA, N=232	PLA, N=114
Hipoglikemia prow. do przerw. leczenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie WIL lub GLA, n (%)				
Zawroty głowy	11 (7,0)	3 (1,9)	1 (0,4)	2 (1,8)
Zapalenie dróg moczowych	10 (6,4)	13 (8,1)	3 (1,3)	2 (1,8)
Nadpotliwość	10 (6,4)	1 (0,6)	bd	bd
Ból głowy	8 (5,1)	6 (3,8)	13 (5,6)	9 (7,9)
Infekcje górnych dróg oddechowych	8 (5,1)	3 (1,9)	bd	bd
Zapalenie nosogardła	bd	bd	26 (11,2)	10 (8,8)
ZN w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie WIL lub GLA, n (%)				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	16 (10,2)	9 (5,6)	18 (7,8)	18 (15,8)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	30 (19,1)	34 (21,3)	63 (27,2)	36 (31,6)
Zaburzenia układu nerwowego	25 (15,9)	13 (8,1)	24 (10,3)	11 (9,6)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	10 (6,4)	18 (11,3)	34 (14,7)	15 (13,2)
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	17 (10,8)	10 (6,3)	10 (4,3)	4 (3,5)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	15 (9,6)	9 (5,6)	5 (2,2)	7 (6,1)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	18 (11,5)	5 (3,1)	5 (2,2)	0 (0,0)

GLA - insulina glargine; MET - metformina; PLA - placebo; WIL - wildagliptyna; ZN - zdarzenia niepożądane.

### 6.3.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia i poważnych zdarzeń niepożądanych.

Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Zdarzenia niepożądane ogółem.

Interwencja Komparator	Popula cja	N	Interwencja vs Komparator OR i RD [95% CI], p	WIL vs GLA OR i RD [95% CI], p
<b>Zdarzenia niepożądane łącznie</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	1,12 [0,72; 1,74]; p=ns 0,03 [-0,08; 0,14]; p=ns	1,19 [0,63; 2,24], p=ns 0,04 [-0,12; 0,20], p=ns
GLA PLA	ITT	232 114	0,94 [0,60; 1,48]; p=ns -0,01 [-0,13; 0,10]; p=ns	
<b>Zdarzenia niepożądane pow. przerw. leczenia</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	0,51 [0,05; 5,64]; p=ns -0,01 [-0,03; 0,02]; p=ns	0,20 [0,01; 5,01], p=ns -0,02 [-0,06; 0,02], p=ns
GLA PLA	ITT	232 114	2,49 [0,29; 21,56]; p=ns 0,01 [-0,01; 0,04]; p=ns	
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	1,54 [0,25; 9,34]; p=ns 0,01 [-0,02; 0,03]; p=ns	1,57 [0,21; 11,75], p=ns 0,01 [-0,05; 0,08], p=ns
GLA PLA	ITT	232 114	0,98 [0,41; 2,37]; p=ns -0,001 [-0,06; 0,06]; p=ns	

### 6.3.2 Hipoglikemia

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w częstości występowania hipoglikemii łagodnej i ciężkiej - patrz tabela poniżej. W żadnej grupie nie wystąpiła hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia.

Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Hipoglikemia.

Interwencja Komparator	Popula cja	N	Interwencja vs Komparator OR i RD [95% CI], p	WIL vs GLA OR i RD [95% CI], p
<b>Hipoglikemia łagodna</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	2,81 [0,73; 10,79]; p=ns 0,03 [-0,01; 0,07]; p=ns	1,38 [0,32; 5,97], p=ns -0,09 [-0,19; 0,01], p=ns
GLA PLA	ITT	232 114	2,03 [1,15; 3,58]; p=0,01 0,12 [0,03; 0,21]; p=0,008	
<b>Hipoglikemia ciężka</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	3,08 [0,12; 76,10]; p=ns 0,01 [-0,01; 0,02]; p=ns	Nie oszacowano, 0,01 [-0,01; 0,03], p=ns
GLA	ITT	232	Nie oszacowano	

Interwencja Komparator	Popula cja	N	Interwencja vs Komparator OR i RD [95% CI], p	WIL vs GLA OR i RD [95% CI], p
PLA		114	0,00 [-0,01; 0,01]; p=ns	

### 6.3.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Zawroty głowy występowały istotnie statystycznie częściej w grupie WIL+MET+SU w porównaniu do grupy GLA+MET+SU (OR=16,42 [95% CI: 1,02; 262,97], p<0,05, RD=0,06 [95% CI: 0,01; 0,11], p<0,05).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w częstości występowania zapalenia dróg moczowych i bólu głowy.

Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup.

Interwencja Komparator	Popula cja	N	Interwencja vs Komparator OR i RD [95% CI], p	WIL vs GLA OR i RD [95% CI], p
<b>Zawroty głowy</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	3,94 [1,08; 14,41]; p=0,04 0,05 [0,01; 0,10]; p=0,03	16,42 [1,02; 262,97], p<0,05 0,06 [0,01; 0,11], p<0,05
GLA PLA	ITT	232 114	0,24 [0,02; 2,70]; p=ns -0,01 [-0,04; 0,01]; p=ns	
<b>Zapalenie dróg moczowych</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	0,77 [0,33; 1,81]; p=ns -0,02 [-0,07; 0,04]; p=ns	1,05 [0,14; 7,77], p=ns -0,02 [-0,08; 0,05], p=ns
GLA PLA	ITT	232 114	0,73 [0,12; 4,45]; p=ns -0,005 [-0,03; 0,02]; p=ns	
<b>Ból głowy</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	1,38 [0,47; 4,07]; p=ns 0,01 [-0,03; 0,06]; p=ns	2,00 [0,50; 8,03], p=ns 0,03 [-0,04; 0,10], p=ns
GLA PLA	ITT	232 114	0,69 [0,29; 1,67]; p=ns -0,02 [-0,08; 0,03]; p=ns	

### 6.3.4 Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA

W grupie WIL+MET+SU z istotnie statystycznie większą częstością w porównaniu do grupy GLA+MET+SU występowały:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe: OR=4,22 [95% CI: 1,40; 12,69], p<0,05, RD=0,13 [95% CI: 0,04; 0,22], p<0,05;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: OR=5,21 [95% CI: 1,20; 22,67], p<0,05, RD=0,08 [95% CI: 0,002; 0,16], p<0,05.

Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w grupie WIL+MET+SU w porównaniu do grupy GLA+MET+SU, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=0,72 [95% CI: 0,03; 15,79], p=ns, RD=0,06 [95% CI: 0,001; 0,12], p<0,05).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania.

**Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup.**

Interwencja Komparator	Populacja	N	Interwencja vs Komparator OR i RD [95% CI], p	WIL vs GLA OR i RD [95% CI], p
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	1,90 [0,82; 4,45], p=ns 0,05 [-0,01; 0,10], p=ns	4,22 [1,40; 12,69], p<0,05 0,13 [0,04; 0,22], p<0,05
GLA PLA	ITT	232 114	0,45 [0,22; 0,90], p=0,02 -0,08 [-0,16; -0,01], p=0,04	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	0,88 [0,51; 1,52], p=ns -0,02 [-0,11; 0,07], p=ns	1,09 [0,52; 2,26], p=ns 0,02 [-0,12; 0,16], p=ns
GLA PLA	ITT	232 114	0,81 [0,50; 1,32], p=ns -0,04 [-0,15; 0,06], p=ns	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	2,14 [1,05; 4,36], p=0,04 0,08 [0,01; 0,15], p=0,03	1,98 [0,7; 5,58], p=ns 0,07 [-0,03; 0,17], p=ns
GLA PLA	ITT	232 114	1,08 [0,51; 2,29], p=ns 0,01 [-0,06; 0,07], p=ns	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	0,54 [0,24; 1,20], p=ns -0,05 [-0,11; 0,01], p=ns	0,48 [0,17; 1,35], p=ns -0,06 [-0,16; 0,04], p=ns
GLA PLA	ITT	232 114	1,13 [0,59; 2,18], p=ns 0,01 [-0,06; 0,09], p=ns	
<b>Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	1,82 [0,81; 4,11], p=ns 0,05 [-0,02; 0,11], p=ns	1,47 [0,35; 6,16], p=ns 0,04 [-0,04; 0,12], p=ns
GLA PLA	ITT	232 114	1,24 [0,38; 4,04], p=ns 0,01 [-0,03; 0,05], p=ns	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
WIL PLA	SAF	157 160	1,77 [0,75; 4,18], p=ns 0,04 [-0,02; 0,10], p=ns	5,21 [1,2; 22,67], p<0,05 0,08 [0,002; 0,16], p<0,05
GLA PLA	ITT	232 114	0,34 [0,10; 1,09], p=ns -0,04 [-0,09; 0,01], p=ns	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				



Interwencja Komparator	Populacja	N	Interwencja vs Komparator OR i RD [95% CI], p	WIL vs GLA OR i RD [95% CI], p
WIL PLA	SAF	157 160	4,01 [1,45; 11,10], p=0,007 0,08 [0,03; 0,14], p=0,004	0,72 [0,03; 15,79], p=ns 0,06 [0,001; 0,12], p<0,05
GLA PLA	ITT	232 114	5,54 [0,30; 101,00], p=ns 0,02 [-0,001; 0,04], p=ns	

## 6.4 WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET

Bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny 50 mg/2xd oraz placebo w połączeniu z insuliną i metforminą lub insuliną bez metforminy oceniono na podstawie danych odpowiednio 371 i 373 pacjentów pochodzących z badań Fonseca 2007 i Kothny 2013. W obu publikacjach nie podano definicji populacji chorych, w której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa, prawdopodobnie była to populacja wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, przy czym w badaniu Fonseca 2007 wszyscy chorzy przyjęli ≥1 dawkę leku, a więc analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich randomizowanych chorych. Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 24 tyg.

Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa - WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET.

Punkt końcowy	Fonseca 2007		Kothny 2013	
	WIL, N=144	PLA, N=152	WIL, N=227	PLA, N=221
ZN ogółem				
ZN łącznie	117 (81,3)	126 (82,9)	131 (57,7)	105 (47,5)
Poważne ZN	12 (8,3)	14 (9,2)	9 (4,0)	9 (4,1)
ZN pow. przerw. leczenia	9 (6,3)*	1 (0,7)*	9 (4,0)	5 (2,3)
ZN pow. dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku	7 (4,9)	9 (5,9)	4 (1,8)	1 (0,5)
Zgony**	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)
ZN prawdopodobnie związane z leczeniem	40 (28)	55 (36)	bd	bd
ZN o określonym ryzyku	bd	bd	56 (24,7)	38 (17,2)
Klinicznie istotne ZN sercowo-naczyniowe	0 (0)	5 (3,3)	bd	bd
Klinicznie istotne ZN w obszarze narządów wewnętrznych	2 (1,4)	2 (1,3)	bd	bd
Inne istotne klinicznie ZN	29 (20,1)	22 (14,5)	bd	bd
Hipoglikemia				
potwierdzona	33 (22,9)	45 (29,6)	bd	bd
poważna	0 (0)	4 (2,6)	bd	bd
≥1 HE	bd	bd	19 (8,4)	16 (7,2)
1 HE	bd	bd	14 (6,2)	10 (4,5)
2 HE	bd	bd	1 (0,4)	1 (0,5)
>2HE	bd	bd	4 (1,8)	5 (2,3)

Punkt końcowy	Fonseca 2007		Kothny 2013	
	WIL, N=144	PLA, N=152	WIL, N=227	PLA, N=221
HE pow. przerwanie leczenia	bd	bd	1 (0,4)	0 (0,0)
HE 2. stopnia	bd	bd	2 (0,9)	1 (0,5)
HE z podejrzeniem 2. stopnia	bd	bd	0 (0,0)	1 (0,5)
Ciężki HE	bd	bd	2 (0,9)	2 (0,9)
Poszczególne ZN				
Drżenie	26 (18,1)	38 (25,0)	16 (7,0)	11 (5,0)
Astenia	24 (16,7)	20 (13,2)	bd	bd
Nadpotliwość	24 (16,7)	35 (23,0)	26 (11,5)	28 (12,7)
Zawroty głowy	19 (13,2)	23 (15,1)	18 (7,9)	19 (8,6)
Spadek cukru we krwi	13 (9,0)	7 (4,6)	bd	bd
Ból głowy	13 (9,0)	7 (4,6)	bd	bd
Grypa	10 (6,9)	13 (8,6)	bd	bd
Biegunka	8 (5,6)	3 (2,0)	bd	bd
Nudności	8 (5,6)	4 (2,6)	bd	bd
URTI	bd	bd	16 (7,0)	7 (3,2)
Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA				
Zaburzenia oka	14 (9,7)	11 (7,2)	13 (5,7)	9 (4,1)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	37 (25,7)	18 (11,8)	31 (13,7)	16 (7,2)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	41 (28,5)	38 (25,0)	30 (13,2)	28 (12,7)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	44 (30,6)	68 (44,7)	51 (22,5)	32 (14,5)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	11 (7,6)	9 (5,9)	bd	bd
Nieprawidłowe wyniki badań	19 (13,2)	16 (10,5)	bd	bd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	38 (26,4)	50 (32,9)	28 (12,3)	22 (10,0)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	25 (17,4)	30 (19,7)	25 (11,0)	23 (10,4)
Zaburzenia układu nerwowego	52 (36,1)	58 (38,2)	42 (18,5)	34 (15,4)
Zaburzenia psychiczne	18 (12,5)	21 (13,8)	12 (5,3)	4 (1,8)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	11 (7,6)	11 (7,2)	bd	bd
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	32 (22,2)	48 (31,6)	31 (13,7)	32 (14,5)

MET - metformina; WIL - wildagliptyna; ZN - zdarzenia niepożądane.

\* bez zgonów; \*\* w badaniu Fonseca 2007 1 pacjent w grupie WIL+INS zmarł 119 dnia badania, 61 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku z powodu sepsy, które było powikłaniem po operacji raka żołądka, natomiast w grupie PLA+INS 1 pacjent zmarł 113 dnia badania, 1 dzień po podaniu ostatniej dawki leku z powodu choroby wieńcowej; 1 pacjent w badaniu Kothny 2013 zmarł z powodu kwasicy ketonowej.

### 6.4.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych powodujących dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku, zgonów, zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych o określonym ryzyku, klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych w obszarze narządów wewnętrznych oraz innych istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych.

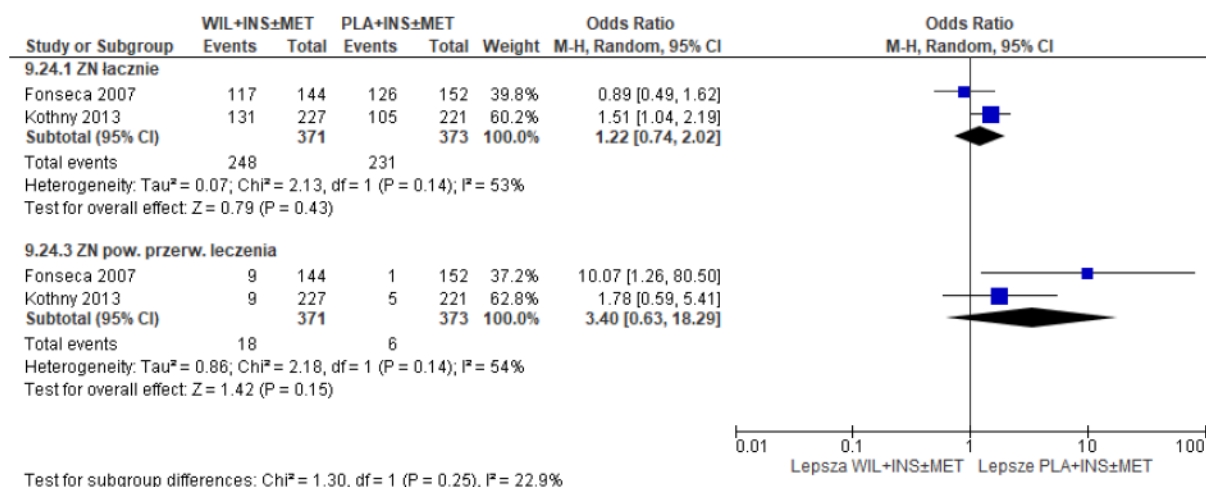
Wykazano trend w kierunku mniejszej częstości występowania klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=0,09 [95% CI: 0,01; 1,69], p=ns, RD=-0,03 [95% CI: -0,06; -0,002], p=0,04, NNH=na).

Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji.

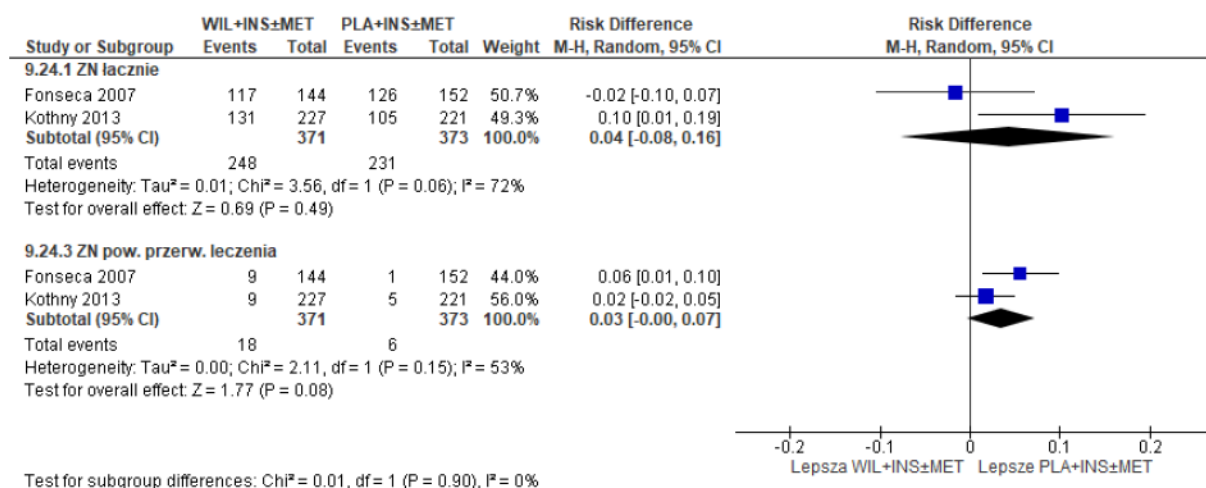
Zdarzenia niepożądane	Liczba badań	WIL+INS±MET	PLA+INS±MET	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	2	248/371 (66,8)	231/373 (61,9)	1,22 [0,74; 2,02]*	ns*	0,04 [-0,08; 0,16]*	ns*	na
ZN pow. przerw. leczenia	2	18/371 (4,9)	6/373 (1,6)	3,40 [0,63; 18,29]*	ns*	0,03 [-0,00; 0,07]*	ns*	na
Poważne ZN	2	21/371 (5,7)	6/373 (1,6)	0,93 [0,50; 1,71]	ns	-0,00 [-0,04; 0,03]	ns	na
ZN pow. dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku	2	11/371 (3,0)	10/373 (2,7)	1,15 [0,48; 2,76]	ns	0,00 [-0,02; 0,03]	ns	na
Zgony	2	1/371 (0,3)	2/373 (0,5)	0,61 [0,08; 4,60]	ns	-0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
ZN prawdopodobnie związane z leczeniem	1	40/144 (28)	55/152 (36)	0,68 [0,41; 1,11]	ns	-0,08 [-0,19; 0,02]	ns	na
ZN o określonym ryzyku	1	56/227 (24,7)	38/221 (17,2)	1,58 [0,99; 2,50]	ns	0,07 [-0,0002; 0,15]	ns	na
Klinicznie istotne ZN sercowo-naczyniowe	1	0/144 (0)	5/152 (3,3)	0,09 [0,01; 1,69]	ns	-0,03 [-0,06; -0,002]	0,04	na
Klinicznie istotne ZN w obszarze narządów wewnętrznych	1	2/144 (1,4)	2/152 (1,3)	1,06 [0,15; 7,60]	ns	0,00 [-0,03; 0,03]	ns	na
Inne istotne klinicznie ZN	1	29/144 (20,1)	22/152 (14,5)	1,49 [0,81; 2,74]	ns	0,06 [-0,03; 0,14]	ns	na

\* zastosowano model efektów losowych.

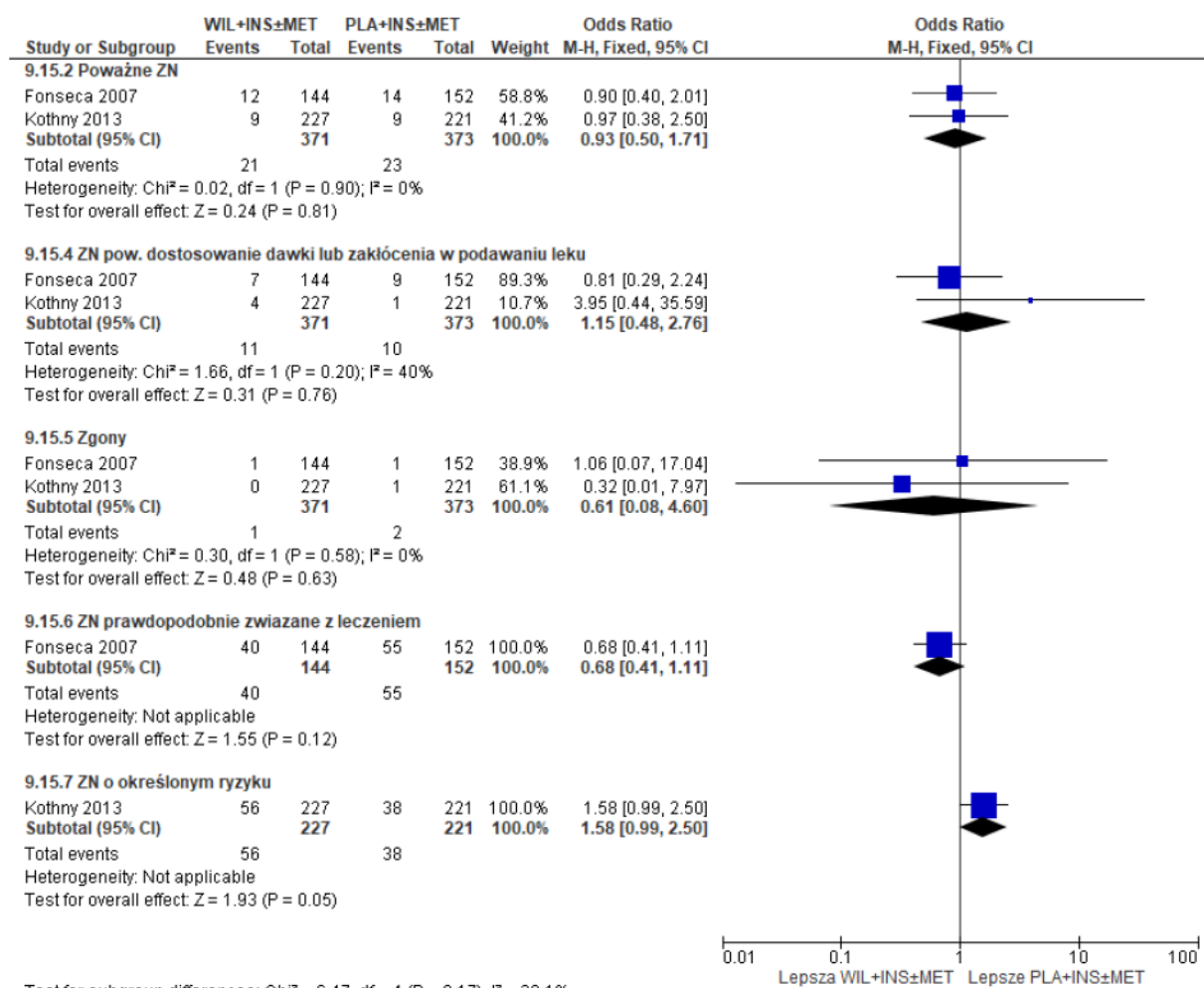
Ryc. 80. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).



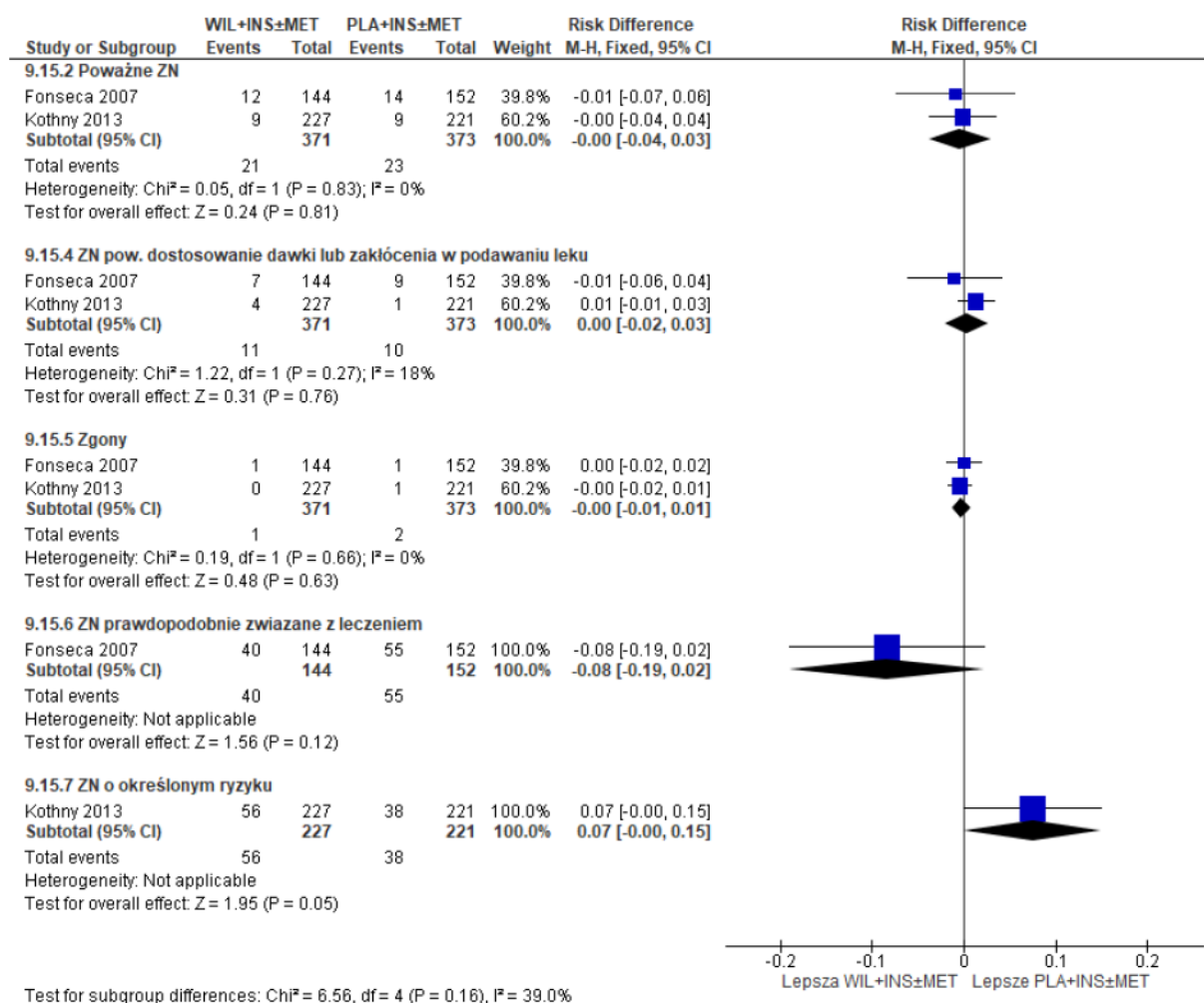
Ryc. 81. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



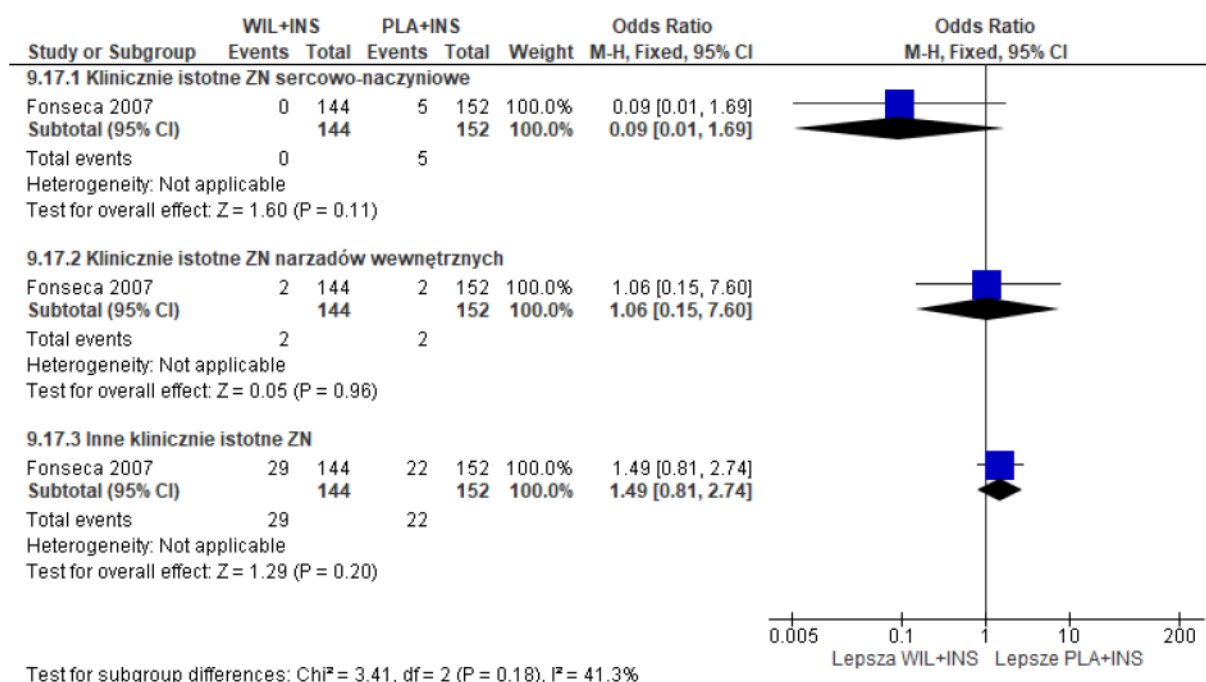
Ryc. 82. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).



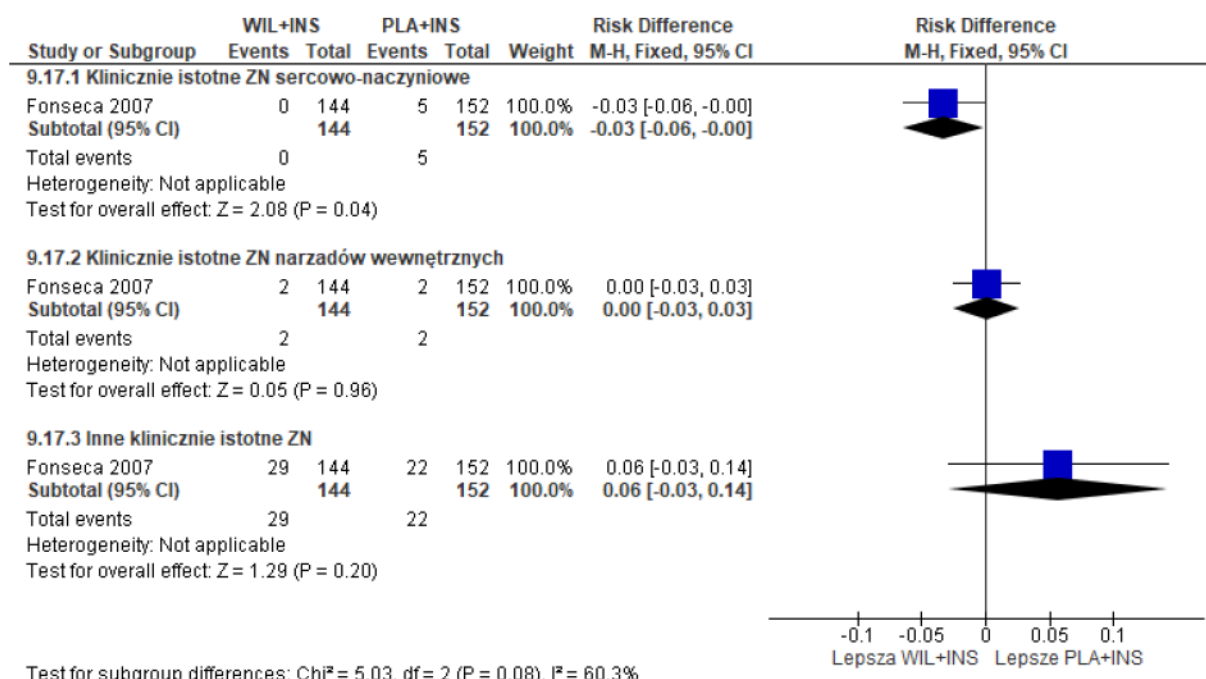
Ryc. 83. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).



Ryc. 84. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji, cz. 3 (OR).



Ryc. 85. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji, cz. 3 (RD).



## 6.4.2 Hipoglikemia

W badaniach Fonseca 2007 i Kothny 2013 raportowano różne punkty końcowe związane z wystąpieniem hipoglikemii, w związku z czym dane dla obu badań analizowano osobno.

W badaniu Fonseca 2007 łącznie odnotowano 113 zdarzeń hipoglikemii (w tym 0 ciężkich) w grupie WIL+INS i 185 zdarzeń hipoglikemii (w tym 6 ciężkich) w grupie PLA+INS, co daje częstość hipoglikemii na poziomie odpowiednio 1,95 (0,00) oraz 2,96 (0,10) zdarzeń na

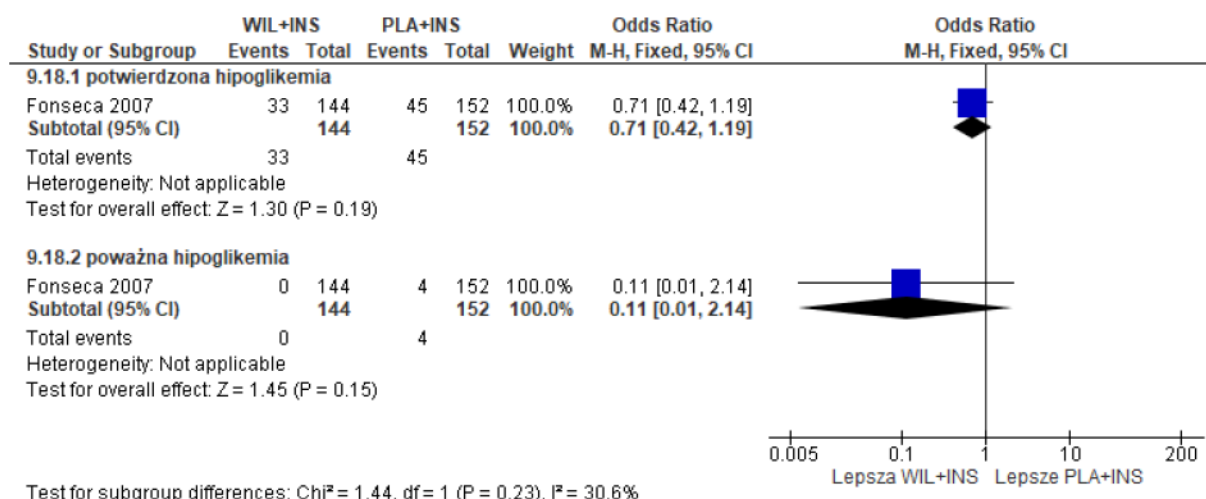


pacjenta rocznie -  $p < 0,001$  ( $p = 0,032$ ) - różnice istotne statystycznie na korzyść grupy WIL+INS. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS w odsetku chorych, u których wystąpił  $\geq 1$  epizod potwierdzonej lub poważnej hipoglikemii.

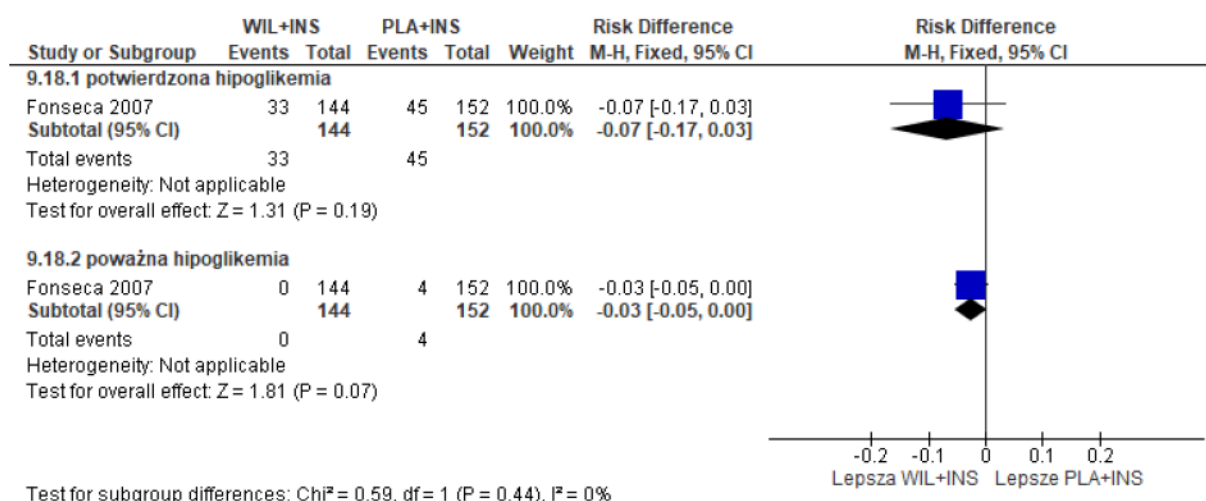
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS vs PLA+INS. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji - badanie Fonseca 2007.

Hipoglikemia	WIL+INS, N=144	PLA+INS, N=152	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
potwierdzona	33 (22,9)	45 (29,6)	0,71 [0,42; 1,19]	ns	-0,07 [-0,17; 0,03]	ns	na
poważna	0 (0)	4 (2,6)	0,11 [0,01; 2,14]	ns	-0,03 [-0,05; 0,00]	ns	na

Ryc. 86. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS vs PLA+INS. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji - badanie Fonseca 2007 (OR).



Ryc. 87. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS vs PLA+INS. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji - badanie Fonseca 2007 (RD).



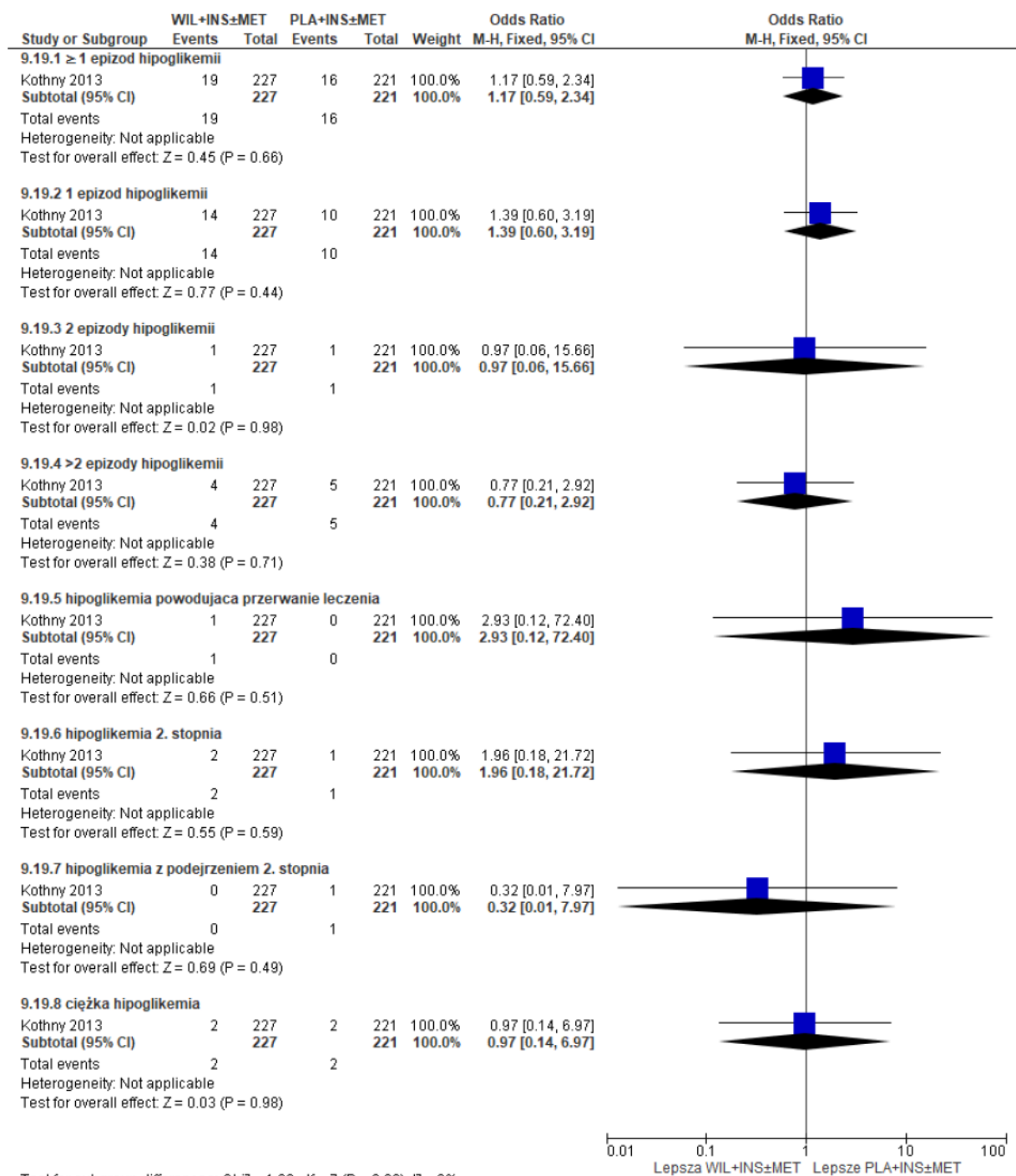
W badaniu Kothny 2013 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w odsetku chorych, u których wystąpiły  $\geq 1$ , 1, 2,  $>2$  epizody hipoglikemii, jak również epizody hipoglikemii powodujące przerwanie leczenia, 2. stopnia, z podejrzeniem 2. stopnia oraz ciężkie epizody hipoglikemii.

Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji - badanie Kothny 2013.

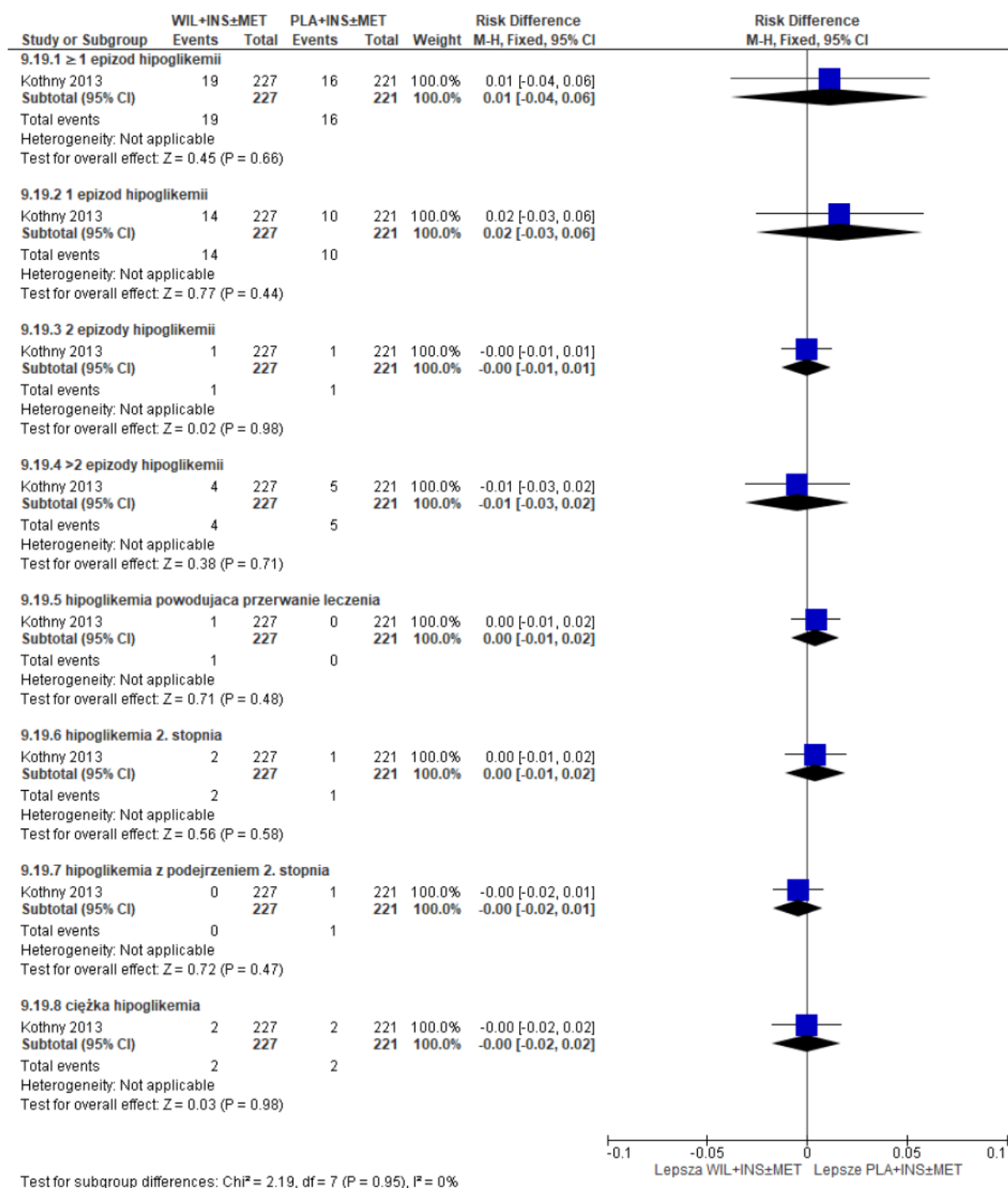
Hipoglikemia	WIL+INS±MET, N=227	PLA+INS±MET, N=221	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
≥1 HE	19 (8,4)	16 (7,2)	1,17 [0,59; 2,34]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
1 HE	14 (6,2)	10 (4,5)	1,39 [0,60; 3,19]	ns	0,02 [-0,03; 0,06]	ns	na
2 HE	1 (0,4)	1 (0,5)	0,97 [0,06; 15,66]	ns	-0,0001 [-0,01; 0,01]	ns	na
>2HE	4 (1,8)	5 (2,3)	0,77 [0,21; 2,92]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
HE pow. przerwanie leczenia	1 (0,4)	0 (0,0)	2,93 [0,12; 72,40]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
HE 2. stopnia	2 (0,9)	1 (0,5)	1,96 [0,18; 21,72]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
HE z podejrzeniem 2. stopnia	0 (0,0)	1 (0,5)	0,32 [0,01; 7,97]	ns	-0,005 [-0,02; 0,01]	ns	na
Ciężki HE	2 (0,9)	2 (0,9)	0,97 [0,14; 6,97]	ns	-0,0002 [-0,02; 0,02]	ns	na

HE - epizod hipoglikemii.

Ryc. 88. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji - badanie Kothny 2013 (OR).



Ryc. 89. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji - badanie Kothny 2013 (RD).



### 6.4.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

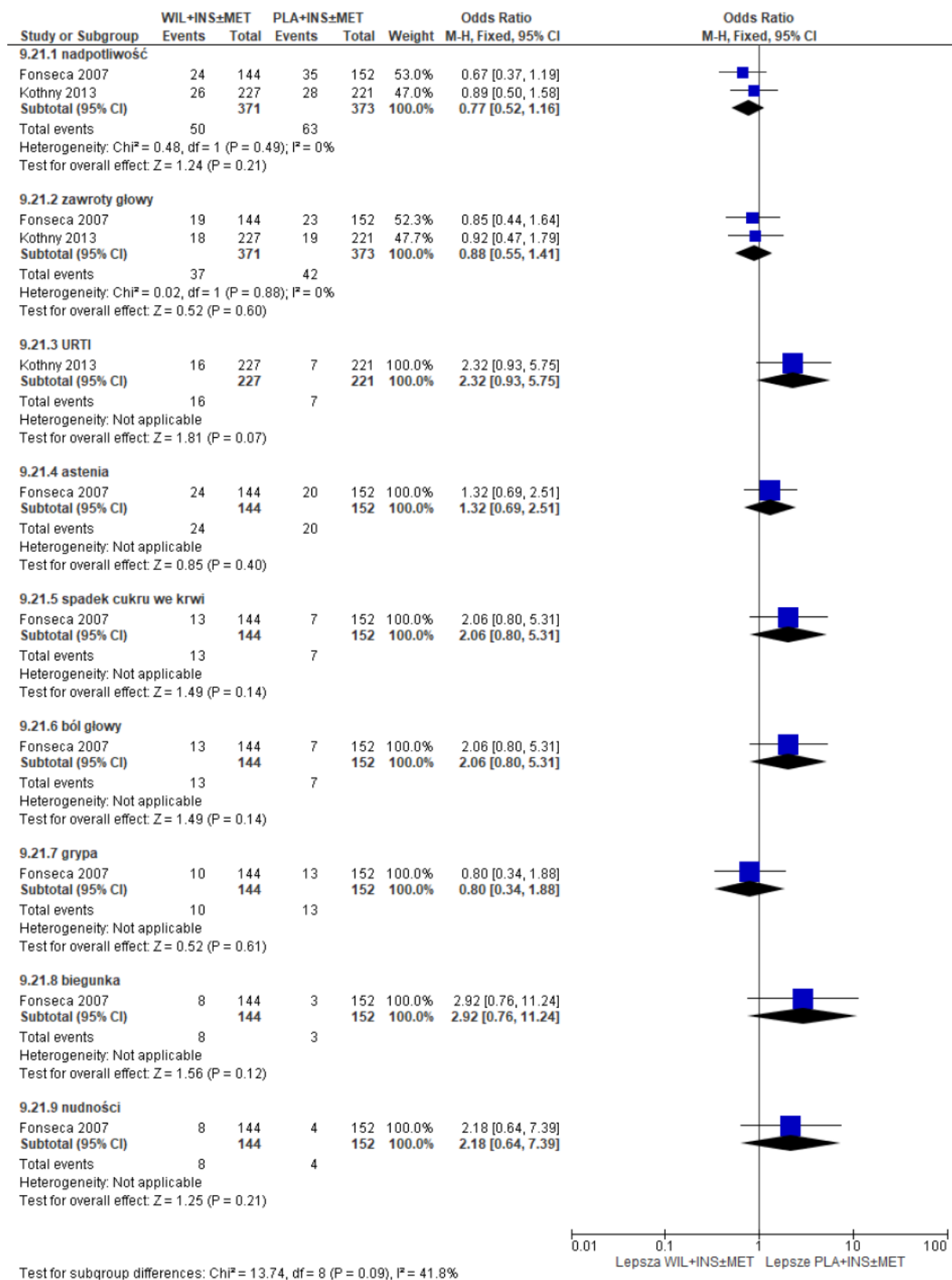
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w częstości występowania nadpotliwości, zawrotów głowy, drżenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, astenii, spadku cukru we krwi, bólu głowy, grypy, biegunki, nudności.

Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji.

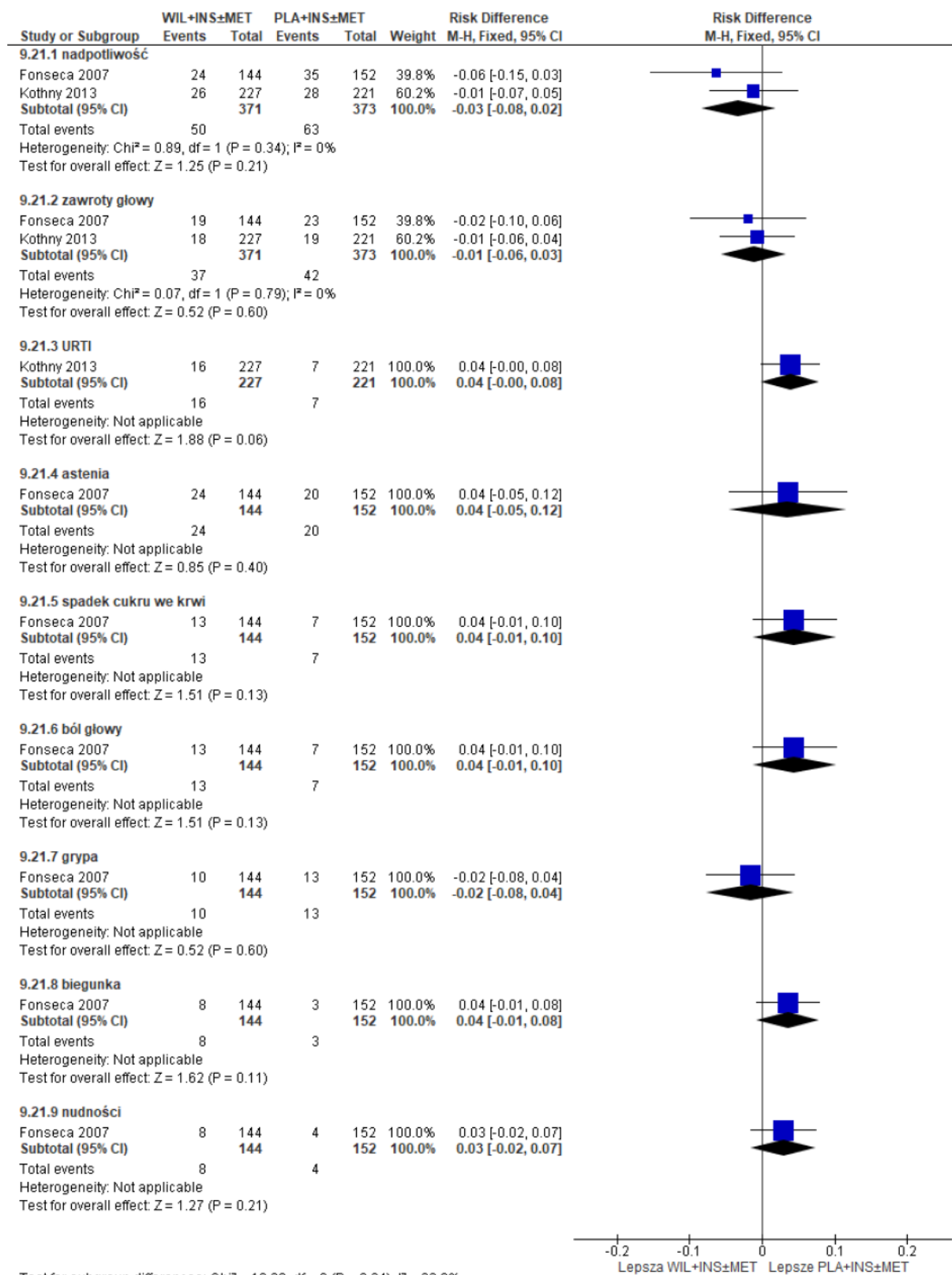
Zdarzenia niepożądane	Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nadpotliwość	2	371/373	0,77 [0,52; 1,16]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
Zawroty głowy	2	371/373	0,88 [0,55; 1,41]	ns	-0,01 [-0,06; 0,03]	ns	na
URTI	1	227/221	2,32 [0,93; 5,75]	ns	0,04 [-0,00; 0,08]	ns	na
Astenia	1	144/152	1,32 [0,69; 2,51]	ns	0,04 [-0,05; 0,12]	ns	na
Spadek cukru we krwi	1	144/152	2,06 [0,80; 5,31]	ns	0,04 [-0,01; 0,10]	ns	na
Ból głowy	1	144/152	2,06 [0,80; 5,31]	ns	0,04 [-0,01; 0,10]	ns	na
Grypa	1	144/152	0,80 [0,34; 1,88]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
Biegunka	1	144/152	2,92 [0,76; 11,24]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na
Nudności	1	144/152	2,18 [0,64; 7,39]	ns	0,03 [-0,02; 0,07]	ns	na
Drżenie	2	371/373	0,93 [0,43; 1,99]*	ns*	-0,02 [-0,12; 0,08]*	ns*	na

\* model efektów losowych.

Ryc. 90. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).

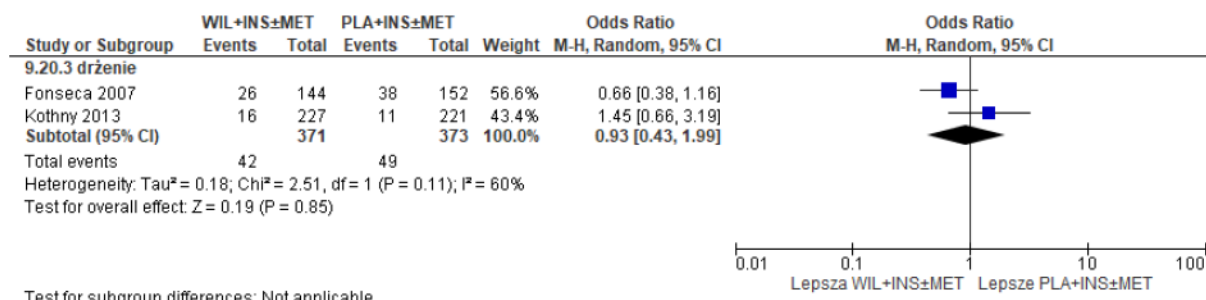


Ryc. 91. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).

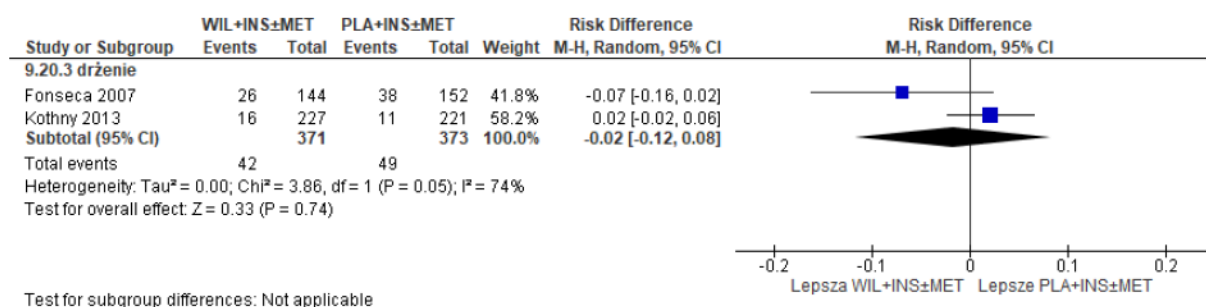




Ryc. 92. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).



Ryc. 93. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).



### 6.4.4 Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały istotnie statystycznie częściej w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (OR=2,29 [95% CI: 1,47; 3,57], p=0,0002, RD=0,09 [95% CI: 0,02; 0,17]\*, p=0,01\*, NNH<sub>24 tyg.</sub>=10 [95% CI: 7; 22]).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS w badaniu Fonseca 2007 (OR=0,54 [95% CI: 0,34; 0,88], p=0,01, RD=-0,14 [95% CI: -0,25; -0,03], p=0,01, NNH<sub>24 tyg.</sub>=na), natomiast zupełnie odwrotną zależność zaobserwowano w badaniu Kothny 2013 (OR=1,71 [95% CI: 1,05; 2,79], p=0,03, RD=0,08 [95% CI: 0,01; 0,15], p=0,03, NNH<sub>24 tyg.</sub>=12 [95% CI: 6; 118]).

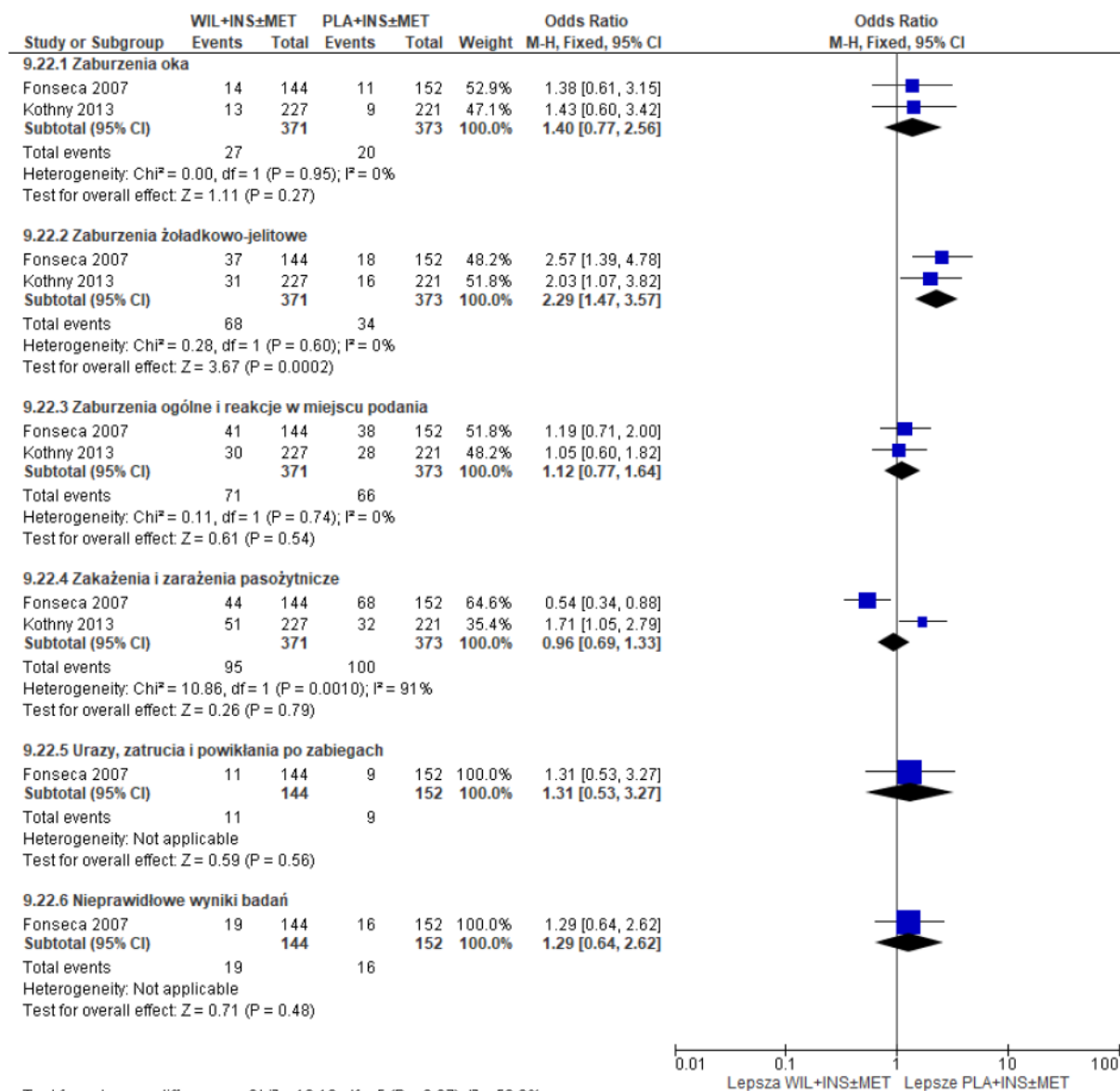
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w podziale na kategorie wg MedDRA występujących z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji.

Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji.

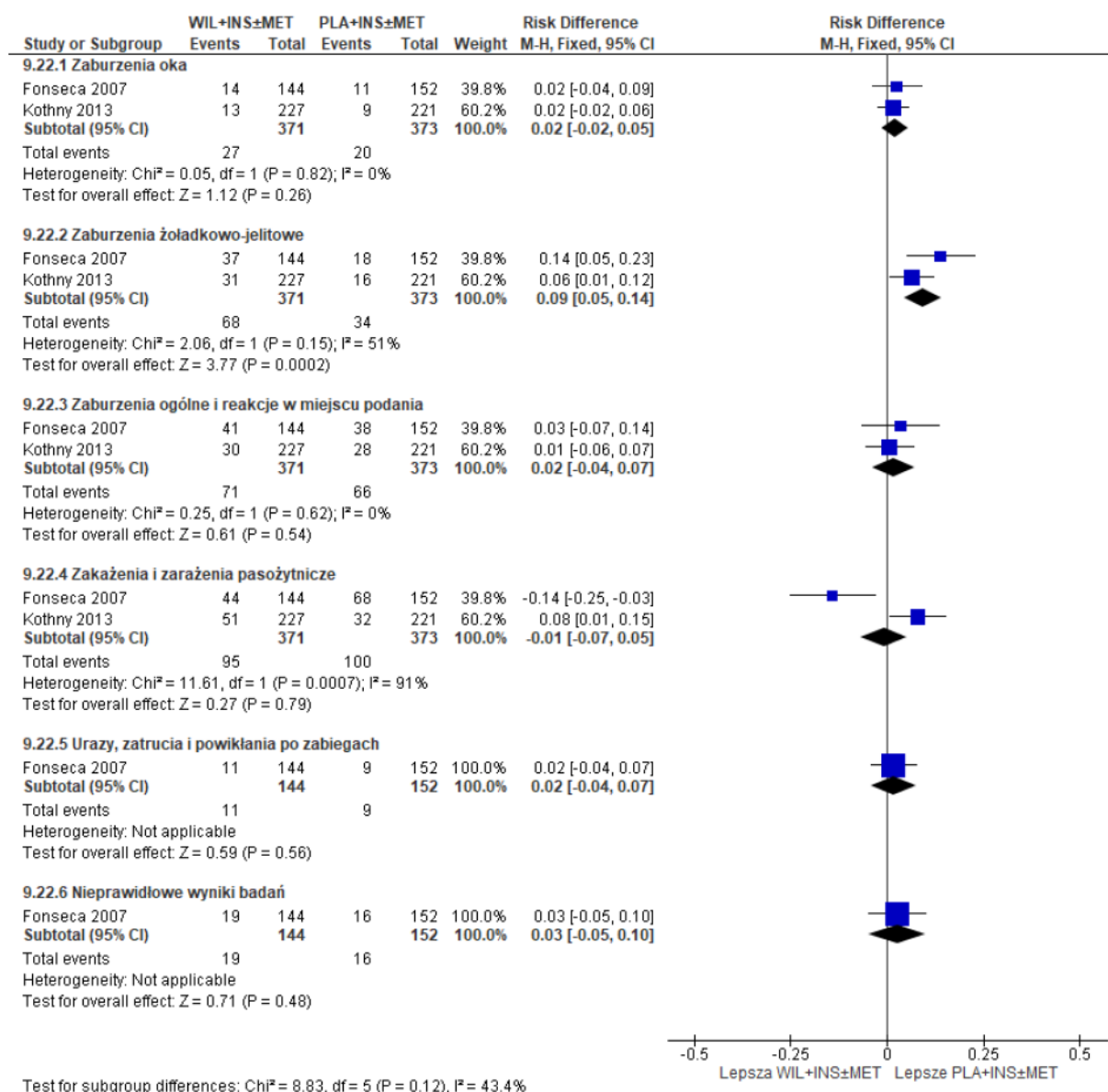
Zdarzenia niepożądane	Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia oka	2	371/373	1,40 [0,77; 2,56]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2	371/373	2,29 [1,47; 3,57]	0,0002	0,09 [0,02; 0,17]*	0,01*	10 [7; 22]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2	371/373	1,12 [0,77; 1,64]	ns	0,02 [-0,04; 0,07]	ns	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1	144/152	0,54 [0,34; 0,88]	0,01	-0,14 [-0,25; -0,03]	0,01	na
	1	227/221	1,71 [1,05; 2,79]	0,03	0,08 [0,01; 0,15]	0,03	12 [6; 118]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1	144/152	1,31 [0,53; 3,27]	ns	0,02 [-0,04; 0,07]	ns	na
Nieprawidłowe wyniki badań	1	144/152	1,29 [0,64; 2,62]	ns	0,03 [-0,05; 0,10]	ns	na
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2	371/373	0,92 [0,63; 1,35]	ns	-0,01 [-0,10; 0,08]*	ns*	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2	371/373	0,95 [0,63; 1,45]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
Zaburzenia układu nerwowego	2	371/373	1,06 [0,75; 1,49]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns	na
Zaburzenia psychiczne	2	371/373	1,50 [0,46; 4,92]*	ns*	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1	144/152	1,06 [0,44; 2,53]	ns	0,00 [-0,06; 0,06]	ns	na
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2	371/373	0,76 [0,52; 1,10]	ns	-0,04 [-0,13; 0,04]*	ns*	na

\* model efektów losowych.

Ryc. 94. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).

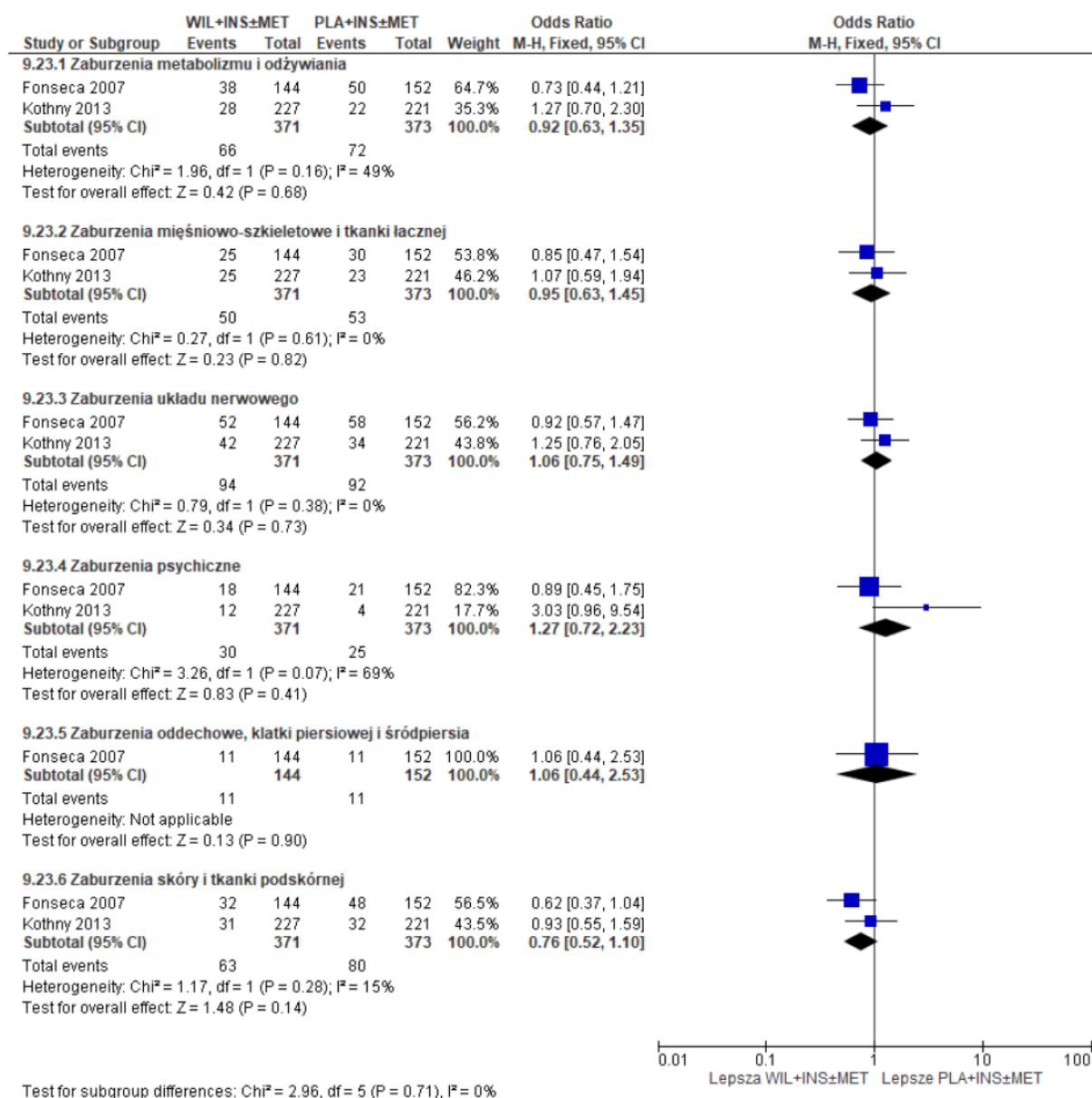


Ryc. 95. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



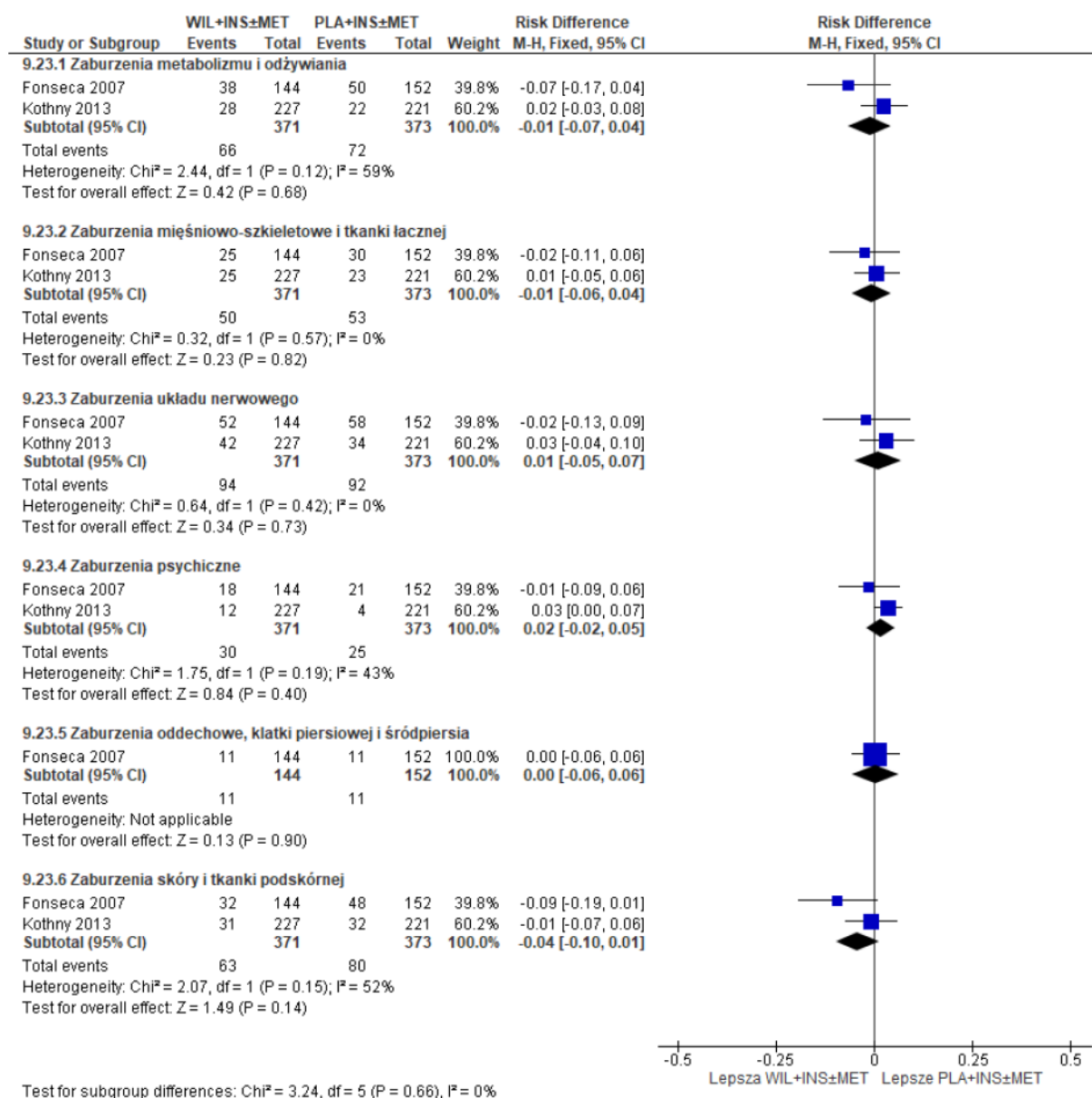
\* zaburzenia żołądkowo-jelitowe - wynik w modelu efektów losowych: RD=0,09 [95% CI: 0,02; 0,17], p=0,01.

Ryc. 96. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).



\* zaburzenia psychiczne - wynik w modelu efektów losowych: OR=1,50 [0,46; 4,92], p=0,50.

Ryc. 97. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).



\* wyniki w modelu efektów losowych: zaburzenia metabolizmu i odżywiania: RD=-0,01 [95% CI: -0,10; 0,08], p=0,81; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: RD=-0,04 [95% CI: -0,13; 0,04], p=0,32.

## 7 Analiza efektywności praktycznej

W celu odnalezienia badań dotyczących efektywności praktycznej wildagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 przeszukiwano bazy PubMed (MEDLINE), EMBASE i *the Cochrane Library* z datą odcięcia 5 września 2022 r.

Zidentyfikowano 22 publikacje, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono w rozdz. 4.2.

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla porównania wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii, wildagliptyny z insuliną w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, wildagliptyny z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz wildagliptyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z intensyfikacją insulinoterapii lub placebo.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.6.

## 8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

### 8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu wildagliptyny nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa – dostęp 05.09.2022 r.

### 8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny – dostęp 05.09.2022 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wildagliptynę odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2022) prowadzonej przez EMA - dostęp 05.09.2022 r.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, nieprawidłowe wyniki badań, zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Tab. 80. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wildagliptynę.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby:			Łącznie
	wykonujące zawody medyczne	niewykonujące zawodów medycznych	nieprzypisane do żadnej z grup	
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	177	16	1	194
Zaburzenia serca	281	85	0	366
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	8	1	0	9
Zaburzenia ucha i błędnika	18	13	0	31
Zaburzenia endokrynologiczne	30	5	0	35
Zaburzenia oka	93	54	0	147
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	898	154	1	1 053
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	975	286	2	1 263
Zaburzenia wątroby	386	27	1	414



Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby:			Łącznie
	wykonyjące zawody medyczne	niewykonyjące zawodów medycznych	nieprzypisane do żadnej z grup	
Zaburzenia układu immunologicznego	55	15	0	70
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	274	104	0	378
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	250	132	0	382
Nieprawidłowe wyniki badań	1 085	246	2	1 333
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	911	129	1	1 041
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	241	88	0	329
Choroby nowotworowe	184	55	0	239
Zaburzenia układu nerwowego	544	158	0	702
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	6	2	0	8
Problemy związane z produktem	5	0	0	5
Zaburzenia psychiczne	129	66	0	195
Zaburzenia nerek i układu moczowego	350	59	0	409
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	22	10	0	32
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	355	76	0	431
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 494	71	0	1 565
Sytuacje społeczne	5	2	0	7
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	26	4	0	30
Zaburzenia naczyniowe	167	75	0	242
<b>Łącznie</b>	<b>4 381</b>	<b>795</b>	<b>4</b>	<b>5 180</b>

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 05.09.2022 r.

### 8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny – dostęp 05.09.2022 r.

## 8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wildagliptynę odnalezione w bazie *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 05.09.2022 r.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były nieprawidłowe wyniki badań, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz zaburzenia układu nerwowego.

**Tab. 81. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wildagliptynę odnalezione w bazie *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 05.09.2022 r.**

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	108
Zaburzenia serca	551
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	20
Zaburzenia ucha i błędnika	99
Zaburzenia endokrynologiczne	65
Zaburzenia oka	361
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	<b>1 471</b>
<b>Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania</b>	<b>1 635</b>
Zaburzenia wątroby	372
Zaburzenia układu immunologicznego	63
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	540
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	476
<b>Nieprawidłowe wyniki badań</b>	<b>2 976</b>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<b>1 338</b>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	772
Choroby nowotworowe	351
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<b>1 201</b>
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	11
Problemy związane z produktem	8
Zaburzenia psychiczne	319
Zaburzenia nerek i układu moczowego	569
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	64
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	492
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<b>1 655</b>
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	18
Zaburzenia naczyniowe	398
<b>Łącznie</b>	<b>9 738</b>

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 05.09.2022 r.

## 9 Ograniczenia

Włączone do niniejszego przeglądu systematycznego badania RCT były umiarkowanej lub wysokiej jakości, jedynie badanie Forst 2015 charakteryzowało się niską jakością. Zidentyfikowano następujące ryzyka błędów:

- brak opisu metod randomizacji i ukrycia kodu alokacji (Foley 2009, Forst 2015, Lukashevich 2014, Fonseca 2007);
- brak opisu metod zaślepienia (Foley 2009, Lukashevich 2014, Fonseca 2007, Kothny 2013);
- brak zaślepienia (Forst 2015, LEAD-5);
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami (Forst 2015);
- badania finansowane przez firmy farmaceutyczne (Foley 2009, Forst 2015, Lukashevich 2014, LEAD-5, Fonseca 2007, Kothny 2013).

We wszystkich badaniach analiz nie przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem. W badaniach Foley 2009, Lukashevich 2014, Fonseca 2007 i Kothny 2013 populację, w ramach której przeprowadzono ocenę skuteczności, określono jako chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej 1 pomiar odpowiednio skuteczności i bezpieczeństwa oprócz oceny początkowej, przy czym warto zauważyć, że większość punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniu Foley 2009 przedstawiono w jeszcze węższej grupie chorych, tj. w populacji *per protocol*, obejmującej chorych randomizowanych zakwalifikowanych do jednej z poniższych kategorii:

- ukończyli  $\geq 96$  tyg. leczenia bez leków doraźnych i znacznych odstępstw od protokołu;
- rozpoczęli stosowanie leków doraźnych po 24 tyg. leczenia z powodu braku skuteczności (zgodnie z protokołem) bez znacznych odstępstw od protokołu;
- przerwali leczenie z powodu braku skuteczności (zgodnie z protokołem) bez znacznych odstępstw od protokołu;

Analizy skuteczności w badaniu LEAD-5 i Forst 2015, jak również analizy bezpieczeństwa we wszystkich badaniach przeprowadzono w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku. Co prawda w publikacjach Fonseca 2007 i Kothny 2013 nie podano definicji populacji chorych, w której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa, jednak domyślnie przyjęto, że była to populacja wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (w badaniu Fonseca 2007 wszyscy chorzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę leku, a więc analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich randomizowanych chorych).

Głównym ograniczeniem w przypadku terapii trzylekowej jest brak badań bezpośrednio porównujących wildagliptynę z insuliną bazową w terapii trzylekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, a wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego należy interpretować ostrożnie. Na podstawie zidentyfikowanych badań możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego jedynie z insuliną glargine. Mając na uwadze wcześniejsze rekomendacje AOTMiT wskazujące na przewagę insuliny glargine nad insuliną NPH (AOTM 2013) oraz porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo insuliny

degludec z insuliną detemir i glargine (AOTMiT 2016), jak również umieszczenie insuliny glargine, detemir i degludec w tej samej grupie limitowej (Obwieszczenie MZ) uznano, że przewaga wildagliptyny nad insuliną glargine będzie oznaczała również przewagę wildagliptyny nad insuliną NPH, detemir i degludec.

W publikacji Lukashevich 2014 wskazano, że ok. 73% populacji stanowią chorzy rasy azjatyckiej, przy czym w ramach rasy azjatyckiej uwzględniono głównie mieszkańców Indii, gdzie większość zaliczana jest do rasy kaukaskiej. W związku z tym, zdecydowano o włączeniu badania Lukashevich 2014 do przeglądu, pomimo że >50% populacji azjatyckiej w badaniu stanowiło kryterium wykluczenia z niniejszego przeglądu.

Pacjenci w badaniu LEAD-5 w porównaniu do badania Lukashevich 2014 byli starsi o ponad 2 lata, z dłuższym czasem trwania choroby również o ponad 2 lata, jednak wyjściowy poziom kontroli glikemii, tj. HbA<sub>1c</sub> i FPG, był porównywalny w obu badaniach, co pozwoliło na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera.

W przypadku monoterapii poszukiwano badań z udziałem chorych uprzednio nieleczonych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy, natomiast w badaniu Foley 2009 pacjenci na wizycie przesiewowej nie byli testowani pod kątem przeciwwskazań lub nietolerancji metforminy, co więcej - metformina mogła być stosowana doraźnie w przypadku nagłego wzrostu glukozy we krwi. Niemniej uznano, że przeciwwskazania/nietolerancja metforminy lub ich brak u pacjenta nie powinny mieć wpływu na wyniki leczenia wildagliptyną lub pochodną sulfonilomocznika, a tym bardziej na ich porównanie w takiej samej grupie pacjentów, w związku z czym zdecydowano włączyć to badanie do analizy.

Zgodnie z wytycznymi PTD 2022 w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii wskazana jest intensyfikacja insulinoaterapii, jednak nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoaterapii. Mając na uwadze często występujące w praktyce klinicznej odsuwanie w czasie intensyfikacji insulinoaterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoaterapii przed jej intensyfikacją i zdecydowano o włączeniu badań Fonseca 2007 i Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLA+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoaterapii w ramieniu komparatora.

W badaniu Fonseca 2007 w ogóle nie stosowano metforminy, a średnia dawka insuliny wynosiła 82 j./d, natomiast w badaniu Kothny 2013 61,5% pacjentów stosowało metforminę, a średnia dawka insuliny wynosiła 41 j./d. W obu badaniach możliwa była modyfikacja dawki insuliny w zależności od potrzeby, przy czym w badaniu Fonseca 2007 wprowadzono margines odchylenia od wyjściowej dawki insuliny nie większy niż 25%, natomiast w badaniu Kothny 2013 - 10%, chyba że względy bezpieczeństwa wymagały bardziej radykalnego dostosowania dawki insuliny. W badaniu Fonseca 2007 ok. 1/3 pacjentów stosowała insulinę glargine, pozostali - różne połączenia insuliny NPH i zwykłej, dodatkowo niemal połowa pacjentów codziennie stosowała krótkodziałające insuliny apstart lub lispro, podczas gdy w badaniu Kothny 2013 pacjenci stosowali długodziałające analogi, insuliny o pośrednim czasie działania lub gotowe mieszanki insulinowe. Średni czas trwania cukrzycy w badaniu Fonseca 2007 był dłuższy o niemal 2 lata w porównaniu do badania Kothny 2013, większy odsetek chorych w badaniu Fonseca 2007 był rasy kaukaskiej (o ok. 20%) z wyższym BMI (33 vs 29 kg/m<sup>2</sup>), ale lepiej wyrównaną glikemią (HbA<sub>1c</sub> 8,4% vs 8,8%, FPG 9,0 vs 9,3 mmol/l). Wskazane powyżej

różnice mogły być przyczyną obserwowanej w przypadku wielu punktów końcowych wysokiej heterogeniczności między badaniami, przez co często konieczne było zastosowanie modelu efektów losowych ( $I^2 > 50\%$ ) lub wyniki z obu badań analizowano osobno ( $I^2 > 75\%$ ).

W ramach przeszukiwania literatury szarej na stronie internetowej firmy Novartis odnaleziono raporty z badań Foley 2009, Forst 2015, Lukashevich 2014, Fonseca 2007 i Kothny 2013, którymi uzupełniono opis metodyki i wyników dostępny w publikacjach pełnotekstowych, przy czym w pierwszej kolejności korzystano z danych przedstawionych w publikacji. Nie zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy danymi przedstawionymi w raportach i publikacjach, jedynie w publikacji Fonseca 2007 oraz raporcie z badania pojawiły się różnice, w związku z czym osobno opracowano dane z podanych źródeł.

Wildagliptyna obecna jest na rynku od ponad 10 lat, w związku z czym odnaleziono bardzo wiele opracowań wtórnych. Z uwagi na znaczną ilość artykułów spełniających kryteria włączenia, a także na wielokrotnie powtarzające się wyniki tych samych badań pierwotnych w odnalezionych przeglądach systematycznych, zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy jedynie najbardziej aktualnych opracowań wtórnych, tj. opublikowanych po 2018 roku.

Wszystkie opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się niską (6 badań) lub krytycznie niską (2 badania) jakością według skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz nieuwzględnieniem ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu podczas omawiania wyników, jak również brakami w innych, niekrytycznych domenach, np. brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych czy brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu.

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla porównania wildagliptyny z pochodną sulfonylomocznika w monoterapii, wildagliptyny z insuliną w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, wildagliptyny z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz wildagliptyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z intensyfikacją insulinoaterapii lub placebo.

## 10 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Glypviso® (ChPL Glypviso).

Wnioskowane wskazanie, tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Glypviso®, obejmuje stosowanie wildagliptyny, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 (ChPL Glypviso):

- w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem obowiązującego od 1 września 2022 r. wskazania refundacyjnego dla wildagliptyny („W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)”), stąd w raporcie uwzględniono jedynie składowe rozszerzające obowiązujące obecnie wskazanie refundacyjne (Obwieszczenie MZ).

**Wnioskowane rozszerzenie aktualnie obowiązującego wskazania refundacyjnego dla wildagliptyny polega zatem na:**

- możliwości leczenia chorych, u których stosowanie metforminy jest nieodpowiednie z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;
- możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (innego niż metformina);
- możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych;
- możliwości leczenia chorych uzupełniająco w stosunku do insuliny.

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, wynikającą z wytycznych klinicznych oraz dostępności leków refundowanych, jak również zakres projektowanego wskazania refundacyjnego, w niniejszym raporcie uwzględniono następujące populacje chorych:

- chorzy wcześniej nieleczeni (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją),
- chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją),
- chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika,
- chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Glypviso) wildagliptyna wskazana jest również w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, gdy leki te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii, jednak mając na uwadze brak refundacji i/lub niskie zużycie w Polsce pozostałych leków przeciwcukrzycowych (np. tiazolidynodiony - chorzy

leczeni pioglitazonem stanowią ok. █████ chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub pioglitazonem, a sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. █████ sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika łącznie<sup>5</sup>; akarboza - 0,8% udział w rynku refundowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych w 2021 roku na podstawie liczby sprzedanych DDD (DGL 2021)), zdecydowano o nie uwzględnianiu innych wskazań w raporcie.

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym wytyczne kliniczne i dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych wcześniej nieleczonych (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją): **pochodną sulfonilomocznika**,
- u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją): **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną** (w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii - dopuszczalne włączenie badań kontrolowanych placebo).

Do opracowania włączono badania odnalezione w wyniku systematycznego przeglądu piśmiennictwa przeprowadzonego w następujących bazach danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Poszukiwano badań spełniających odpowiednio zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość włączonych randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz Cochrane, a w przypadku badań wtórnych zastosowano skalę AMSTAR 2.

#### WIL vs SU

W przypadku porównania wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii poszukiwano badań z udziałem chorych uprzednio nieleczonych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy, natomiast w badaniu Foley 2009 (104 tyg.) pacjenci na wizycie przesiewowej nie byli testowani pod kątem przeciwwskazań lub nietolerancji metforminy, co więcej - metformina mogła być stosowana doraźnie w przypadku nagłego wzrostu glukozy we krwi. Niemniej uznano, że przeciwwskazania/nietolerancja metforminy lub ich brak u pacjenta nie powinny mieć wpływu na wyniki leczenia wildagliptyną lub pochodną sulfonilomocznika, a tym bardziej na ich porównanie w takiej samej grupie pacjentów, w związku z czym zdecydowano włączyć to badanie do analizy wobec braku dostępnych innych badań bezpośrednich.

W populacji *per protocol* nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w redukcji HbA<sub>1c</sub>, jednak kryterium wymagane do potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* nie zostało osiągnięte. Podobnie, wyniki w populacji ITT na podstawie danych z raportu wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie SU w porównaniu do grupy WIL. Wyjściowe wartości HbA<sub>1c</sub> były wyższe w grupie SU w porównaniu do grupy WIL, co mogło wpłynąć na większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie SU - zależność wskazującą na

---

<sup>5</sup> Na podstawie danych sprzedażowych pioglitazonu (dane Wnioskodawcy) oraz danych sprzedażowych metforminy i pochodnych sulfonilomocznika (dane NFZ: raport NFZ z 2019 r. i Komunikat DGL 2021).

większą redukcję HbA<sub>1c</sub> u chorych z wyższym wyjściowym poziomem HbA<sub>1c</sub> potwierdzono w badaniu. Stosowanie pochodnej sulfonilomocznika związane było jednak z istotnie statystycznie większym przyrostem masy ciała w stosunku do wartości początkowej oraz z istotnie statystycznie większą częstością występowania hipoglikemii w porównaniu do WIL. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach, jedynie astenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie SU.

Mniejsza częstość występowania hipoglikemii w grupie chorych przyjmujących wildagliptynę znajduje odzwierciedlenie w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022), według których ryzyko wystąpienia hipoglikemii wzrasta podczas stosowania pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii bądź w skojarzeniu z innymi lekami przeciwhiperqlikemicznymi z uwagi na to, że stymulują one wydzielanie insuliny (Kuczerowski 2008). Samo ryzyko wystąpienia hipoglikemii u chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika zależy od powinowactwa do receptora SUR 1, okresu półtrwania, obecności aktywnych metabolitów i interakcji z innymi lekami. Wśród leków nasilających hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonilomocznika wymieniane są: salicylany, fenylobutazon, oksyfenobutazon, sulfonamidy, inhibitory MAO, acenokumarol, probenecid, preparaty przeciwgrzybicze - flukonazol, ketonazol, mykonazol i antybiotyki tj.: klarytromycyna, ciprofloksacyna czy doksycyklina. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii zwiększa się znacząco u osób z zaburzeniami funkcji nerek (Kuczerowski 2008, Scherthaner 2004).

#### WIL+SU vs INS+SU

Badanie Forst 2015 porównujące wildagliptynę i insulinę w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika charakteryzowało się niską jakością i małą liczebnością grup. Wyniki analizy klinicznej na podstawie badania Forst 2015 wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> po 24 tygodniach leczenia u chorych przyjmujących insulinę bazową, przy większym odsetku chorych ze wzrostem masy ciała  $\geq 3\%$  oraz zwiększonej częstości występowania hipoglikemii, tym samym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego, składającego się z odsetka chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$  bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała  $\geq 3\%$ . Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach, wykazano trend w kierunku większej częstości występowania nadciśnienia i zaburzeń naczyniowych w grupie WIL, jednak wyniki OR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

#### WIL+MET+SU vs INS+MET+SU

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących wildagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W celu porównania analizowanych terapii przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator - placebo. Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o 2 randomizowane badania kliniczne - Lukashovich 2014 (WIL+MET+SU vs PLA+MET+SU) i LEAD-5 (GLA+MET+SU vs PLA+MET+SU). Na podstawie zidentyfikowanych badań możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego jedynie z insuliną glargine. Mając na uwadze wcześniejsze rekomendacje AOTMiT wskazujące na przewagę insuliny glargine nad insuliną NPH (AOTM 2013) oraz porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec z insuliną detemir i glargine (AOTMiT 2016), jak również umieszczenie insulin glargine, detemir i degludec w tej samej grupie limitowej



(Obwieszczenie MZ) uznano, że przewaga wildagliptyny nad insuliną glargine będzie oznaczała również przewagę wildagliptyny nad insuliną NPH, detemir i degludec.

Pacjenci w badaniu LEAD-5 w porównaniu do badania Lukashevich 2014 byli starsi o ponad 2 lata, z dłuższym czasem trwania choroby również o ponad 2 lata, jednak wyjściowy poziom kontroli glikemii, tj. HbA<sub>1c</sub> i FPG, był porównywalny w obu badaniach, co pozwoliło na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność pod względem redukcji HbA<sub>1c</sub> u chorych przyjmujących wildagliptynę i insulinę glargine w terapii trzylekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, jedynie w przypadku redukcji FPG osiągnięto istotną statystycznie przewagę na korzyść insuliny glargine. Stosowanie WIL+MET+SU powodowało mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do GLA+MET+SU, jednak dostępne dane nie pozwoliły na ocenę poziomu istotności statystycznej.

Zdarzenia niepożądane łącznie, w tym zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia i poważne zdarzenia niepożądane, jak również hipoglikemia występowały z porównywalną częstością w grupie wildagliptyny i insuliny glargine. Zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania występowały istotnie statystycznie częściej w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy insuliny glargine, jednak nie są to poważne zaburzenia i ich większa częstość występowania nie powinna istotnie wpływać na stosunek korzyści do ryzyka stosowania wildagliptyny.

#### WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną (z metforminą lub bez) oraz intensyfikację insulinoaterapii. Mając na uwadze często występujące w praktyce klinicznej odsuwanie w czasie intensyfikacji insulinoaterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoaterapii przed jej intensyfikacją i zdecydowano o włączeniu badań Fonseca 2007 i Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLA+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoaterapii w ramieniu komparatora.

W badaniach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść wildagliptyny w zakresie kontroli glikemii, tj. zmiany HbA<sub>1c</sub>, przy czym należy pamiętać, że wildagliptyna porównywana jest z placebo, a nie intensyfikacją insulinoaterapii - z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że zwiększenie dobowej dawki insuliny w ramieniu komparatora zniwelowałoby różnice pomiędzy grupami w redukcji HbA<sub>1c</sub>. W badaniach nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których występowały epizody hipoglikemii. Zgodnie z danymi autorów badania Fonseca 2007, nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany masy ciała (obliczenia własne wskazujące na przewagę PLA są ograniczone ze względu na założenia dotyczące liczebności populacji), a w badaniu Kothny 2013 dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej dla różnicy na poziomie 0,5 kg pomiędzy grupami. Dodatkowo, wykazano korzystny wpływ wildagliptyny na stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C oraz nie-HDL-C. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach, jedynie zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały istotnie statystycznie częściej, natomiast zakażenia i zarażenia pasożytnicze istotnie statystycznie rzadziej w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy placebo.

Wyniki przeprowadzonych porównań na podstawie badań RCT należy interpretować ostrożnie, ze względu na ich umiarkowaną jakość (brak opisu metod randomizacji i ukrycia kodu alokacji w badaniach Foley 2009, Lukashevich 2014, Forst 2015 i Fonseca 2007; brak opisu metod zaślepienia w badaniach Foley 2009, Lukashevich 2014, Fonseca 2007 i Kothny 2013; brak zaślepienia w badaniach LEAD-5 i Forst 2015; różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami w badaniu Forst 2015; badania Foley 2009, Lukashevich 2014, LEAD-5, Forst 2015, Fonseca 2007 i Kothny 2013 finansowane przez firmy farmaceutyczne), brak wyników w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, zidentyfikowaną heterogeniczność pomiędzy badaniami poddanymi metaanalizie i porównaniom pośrednim oraz ograniczenia porównania pośredniego. W ramach przeszukiwania literatury szarej na stronie internetowej firmy Novartis odnaleziono raporty z badań Foley 2009, Lukashevich 2014, Forst 2015, Fonseca 2007 i Kothny 2013, którymi uzupełniono opis metodyki i wyników dostępny w publikacjach pełnotekstowych, przy czym w pierwszej kolejności korzystano z danych przedstawionych w publikacji. Nie zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy danymi przedstawionymi w raportach i publikacjach, jedynie w publikacji Fonseca 2007 oraz raporcie z badania pojawiły się różnice, w związku z czym osobno opracowano dane z podanych źródeł.

Wildagliptyna obecna jest na rynku od ponad 10 lat, w związku z czym odnaleziono bardzo wiele opracowań wtórnych. Z uwagi na znaczną ilość artykułów spełniających kryteria włączenia, a także na wielokrotnie powtarzające się wyniki tych samych badań pierwotnych w odnalezionych przeglądach systematycznych, zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy jedynie najbardziej aktualnych opracowań wtórnych, tj. opublikowanych po 2018 roku. Do opracowań włączono badania uwzględnione w niniejszym przeglądzie, w związku z czym wnioski z włączonych do przeglądu opracowań wtórnych są zgodne z wynikami niniejszego przeglądu systematycznego, tj. wskazują na większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii i wzrostu masy ciała u chorych przyjmujących pochodną sulfonylomocznika. W opracowaniach wskazano na brak różnic pod względem ryzyka wystąpienia nowotworu i zapalenia trzustki oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, niewydolności serca i zgonu u chorych leczonych wildagliptyną i pochodną sulfonylomocznika. Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa znacząco kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia. Dodanie inhibitorów DPP-4 do insuliny związane jest również z redukcją dawki insuliny, bez istotnego wpływu na zmianę masy ciała czy ryzyko hipoglikemii. Interpretując wyniki opracowań wtórnych należy pamiętać, że wszystkie były niskiej lub krytycznie niskiej jakości wg skali AMSTAR 2.

Na podstawie zebranych w ramach przeglądu systematycznego dowodów naukowych, można wnioskować o porównywalnej skuteczności w zakresie kontroli glikemii wildagliptyny i pochodnych sulfonylomocznika oraz wildagliptyny i insuliny, jedynie w przypadku porównania wildagliptyny i insuliny w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika redukcja HbA<sub>1c</sub> była większa w grupie insuliny, kosztem większego ryzyka wzrostu masy ciała i większego ryzyka wystąpienia hipoglikemii. W przypadku porównania z pochodną sulfonylomocznika wildagliptynę charakteryzuje korzystny wpływ na masę ciała oraz profil bezpieczeństwa, w szczególności w zakresie hipoglikemii. W przypadku porównania z insuliną wildagliptynę dodatkowo charakteryzuje możliwość odsunięcia w czasie kosztownej i budzącej obawy wśród pacjentów insulinoterapii.

Wildagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 dostępna jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Od 1 września 2022 r. rozpoczęto refundację inhibitorów DPP-4 (leki oryginalne dla wildagliptyny, sitagliptyny i leku złożonego sitagliptyna/metofrmina) w ramach grupy limitowej 258.0 u chorych z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii - wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące), jednak żaden lek z grupy inhibitorów DPP-4 nie jest objęty refundacją w Polsce w szerszym wskazaniu, obejmującym populacje wskazane w niniejszym wniosku. Wprowadzenie finansowania preparatów wildagliptyny we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym, refundowanych „szeroko” już w wielu krajach na świecie, pozwoli na wdrożenie terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwie. Stosowanie wildagliptyny, jako inhibitora DPP-4, jest zalecane m.in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2022 r. zarówno w monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy), jak również na kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trzylekowej, w wytycznych NICE 2022 - w terapii dwu- i trzylekowej oraz kiedy metformina jest niewskazana, w wytycznych AACE/ACE 2020 - na 2, 3 oraz 4 etapie leczenia przeciwcukrzycowego i innych (ESC/EASD 2019, ACP 2017, SIGN 2017).

W wyniku wprowadzenia refundacji wildagliptyny spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej, zwłaszcza u chorych z dużą masą ciała i wysokim ryzykiem hipoglikemii, która pozwoli wydłużyć czas trwania znacznie tańszej i wygodniejszej dla pacjentów terapii doustnej w porównaniu do insulinoterapii.

Uwzględniając ugruntowaną pozycję analizowanych leków w terapii cukrzycy typu 2 nie należy spodziewać się przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych w analizowanym problemie decyzyjnym.

Wprowadzenie finansowania wildagliptyny ze środków publicznych w Polsce zapewni dostęp do terapii, o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, zalecanej zarówno w polskich (PTD 2022), jak i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (ADA 2022, AACE/ACE 2020, NICE 2022, ESC/EASD 2019, DC 2020, IDF 2017, ACP 2017, SIGN 2017).

## 11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

### Opracowania wtórne:

Do przeglądu włączono 8 opracowań wtórnych spełniających cechy przeglądu systematycznego i opublikowanych po 2018 roku, które były niskiej (6 badań) lub krytycznie niskiej (2 badania) jakości wg skali AMSTAR 2. Wnioski z włączonych do przeglądu opracowań wtórnych wskazują na większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii i wzrostu masy ciała u chorych przyjmujących pochodną sulfonilomocznika. W opracowaniach wskazano na brak różnic pod względem ryzyka wystąpienia nowotworu i zapalenia trzustki oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, niewydolności serca i zgonu u chorych leczonych wildagliptyną i pochodną sulfonilomocznika. Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa znacząco kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia. Dodanie inhibitorów DPP-4 do insuliny związane jest również z redukcją dawki insuliny, bez istotnego wpływu na zmianę masy ciała czy ryzyko hipoglikemii.

### Randomizowane badania kliniczne:

#### WIL vs SU

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii w populacji chorych z cukrzycą typu 2 przeprowadzono na podstawie badania Foley 2009 w horyzoncie 104 tyg.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii po 104 tygodniach obserwacji, wykazała:

- w zakresie kontroli glikemii:
  - W populacji PP nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU pod względem redukcji HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych do końca badania, natomiast w populacji ITT wykazano istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych do końca badania w grupie SU w porównaniu do grupy WIL (MD=0,20% [95% CI: 0,01; 0,39], p=0,04). W obu populacjach górna granica przedziału ufności była wyższa niż predefiniowany próg 0,3% - nie potwierdzono hipotezy *non-inferiority*. Wyjściowe wartości HbA<sub>1c</sub> były wyższe w grupie SU w porównaniu do grupy WIL, co może tłumaczyć większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie SU w porównaniu do grupy WIL - zależność wskazującą na większą redukcję HbA<sub>1c</sub> u chorych z wyższym wyjściowym poziomem HbA<sub>1c</sub> potwierdzono w badaniu.
  - W grupie SU w porównaniu do grupy WIL obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> ≥7%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% po 104 tyg. leczenia w obu populacjach, tj. PP oraz ITT (odpowiednio: OR=0,72 [95% CI: 0,52; 0,99], p=0,04, RD=-0,06 [95% CI: -0,12; -0,00], p=0,04, NNT=na oraz OR=0,72 [95% CI: 0,54; 0,95], p=0,02, RD=-0,06 [95% CI: -0,12; -0,01], p=0,02, NNT=na). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w odsetku chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> 7-8%, którzy osiągnęli poziom HbA<sub>1c</sub> <7% po 104 tyg. leczenia.

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w odsetku chorych z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> >6,5%, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% po 104 tyg. leczenia.
- Zarówno w populacji PP, jak i ITT wykazano istotnie statystycznie większą redukcję FPG od wartości wyjściowych do końca badania w grupie SU w porównaniu do grupy WIL (odpowiednio MD=0,53 mmol/l [95% CI: 0,07; 0,99], p=0,02 oraz MD=0,64 mmol/l [95% CI: 0,22; 1,06]).
- w zakresie zmiany masy ciała od wartości początkowych:
  - W grupie WIL obserwowano istotny statystycznie mniejszy wzrost masy ciała w porównaniu do grupy SU (MD=-0,85 kg [95% CI: -1,50; -0,20], p=0,01).
- w gospodarce lipidowej:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu lipidów w grupie WIL oraz SU, jedynie w przypadku poziomu apolipoproteiny A w grupie WIL obserwowano wzrost, natomiast w grupie SU - redukcję, co dało istotne statystycznie różnice na korzyść WIL (MD=4,26 [95% CI: 2,25; 6,27], p<0,0001).
- w parametrach oceniających funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność:
  - W grupie WIL obserwowano redukcję stężenia proinsuliny na czczo od wartości wyjściowych, natomiast w grupie SU - wzrost, co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść SU (MD=-8,65 [95% CI: -12,17; -5,13], p<0,00001). Z kolei redukcja stosunku proinsulina/insulina była istotnie statystycznie większa w grupie WIL w porównaniu do grupy SU (MD=-0,06 [95% CI: -0,12; -0,004], p=0,03), co świadczy o lepszym funkcjonowaniu komórek beta w grupie WIL w porównaniu do grupy SU.
  - W grupie WIL obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost stężenia insuliny na czczo od wartości wyjściowych w porównaniu do grupy SU (MD=-11,94 [95% CI: -21,18; -2,70], p=0,01), co świadczy o bardziej korzystnym wpływie SU na insulinooporność. Z drugiej strony, w grupie WIL obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost wskaźnika HOMA-IR w porównaniu do grupy SU (ANCOVA: MD=-0,69 [95% CI: -1,17; -0,22], p=0,005; nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej w analizie Revman), wskazując na bardziej korzystny wpływ WIL w porównaniu do SU na insulinooporność.

Analiza bezpieczeństwa wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii po 104 tygodniach obserwacji, wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych powodujących dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku oraz zgonów.
- hipoglikemia:

- Hipoglikemia 1. stopnia występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie WIL w porównaniu do grupy SU (OR=0,28 [95% CI: 0,09; 0,86], p=0,03, RD=-0,02 [95% CI: -0,03; -0,003], p=0,02, NNT=na). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w częstości występowania  $\geq 2$  epizodów hipoglikemii u 1 pacjenta. W badaniu Foley 2009 nie odnotowano żadnego przypadku hipoglikemii  $\geq 2$ . stopnia.
- poszczególne zdarzenia niepożądane:
  - Astenia występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie WIL w porównaniu do grupy SU (OR=0,40 [95% CI: 0,20; 0,79], p=0,009, RD=-0,03 [95% CI: -0,05; -0,01], p=0,007, NNT=na). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w częstości występowania zapalenia nosogardła, grypy, bólu głowy i biegunki.
- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na kategorie wg MedDRA występujących z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji.

#### WIL+SU vs INS+SU

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wildagliptyny z insuliną bazową w populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych pochodną sulfonilomocznika przeprowadzono na podstawie badania Forst 2015 w horyzoncie 24 tyg.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z insuliną, jako terapii dodanych do pochodnej sulfonilomocznika po 24 tygodniach obserwacji wykazała:

- w zakresie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU w częstości występowania pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego, zdefiniowanego jako odsetek chorych, którzy osiągnęli  $HbA_{1c} < 7\%$  bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała  $\geq 3\%$  po 24 tyg. leczenia. Podobnie, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z  $HbA_{1c} < 7\%$  bez potwierdzonej hipoglikemii, jak również w odsetku chorych z  $HbA_{1c} < 7\%$ .
  - Brak potwierdzonej hipoglikemii oraz brak wzrostu masy ciała  $\geq 3\%$  występował u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU (odpowiednio: OR=2,65 [95% CI: 1,19; 5,90], p=0,02, RD=0,16 [95% CI: 0,03; 0,28], p=0,01, NNT<sub>24 tyg.</sub>=7 [95% CI: 4; 31] oraz OR=2,39 [95% CI: 1,0005; 5,71], p=0,05, RD=0,12 [95% CI: 0,003; 0,23], p=0,05, NNT<sub>24 tyg.</sub>= 9 [95% CI: 5; 287]).
- w zakresie kontroli glikemii:
  - W grupie WIL+SU obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję  $HbA_{1c}$  w porównaniu do grupy INS+SU (MD=0,32 [95% CI: 0,06; 0,58], p=0,02).
- w zakresie zmiany masy ciała:

- Odsetek chorych, u których wystąpił  $\geq 3\%$  wzrost masy ciała po 24 tyg. obserwacji był istotnie statystycznie mniejszy w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU (OR=0,42 [95% CI: 0,18; 1,01], p=0,05, RD=-0,12 [95% CI: -0,23; -0,003], p=0,04, NNT<sub>24 tyg.</sub>=9 [95% CI: 5; 287]).
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU pod względem zmiany masy ciała od wartości wyjściowych po 24 tyg. leczenia.
- w zakresie zmiany wyników kwestionariusza TSQM-9:
  - Zadowolenie pacjentów z wygody stosowania było istotnie statystycznie większe w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU (MD=15,20 [95% CI: 8,16; 22,24], p<0,0001). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU pod względem zadowolenia ze skuteczności leczenia oraz ogólnego zadowolenia.

Analiza bezpieczeństwa skuteczności wildagliptyny w porównaniu z insuliną, jako terapii dodanych do pochodnej sulfonylmocznika po 24 tygodniach obserwacji wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zgonów. Żadne poważne ZN nie było związane z leczeniem. W grupie INS+SU 1 pacjent zmarł z powodu poważnej sepsy, ale nie podejrzewano, aby zdarzenie to było związane z przyjmowanym leczeniem. Nie obserwowano wzrostu enzymów wątrobowych w żadnej z grup w czasie trwania badania.
- hipoglikemia:
  - U istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU występował  $\geq 1$  epizod potwierdzonej hipoglikemii (OR=0,38 [95% CI: 0,17; 0,84], p=0,02, RD=-0,16 [95% CI: -0,28; -0,03], p=0,01, NNT<sub>24 tyg.</sub>=7 [95% CI: 4; 31]).
  - Roczna częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii była istotnie statystycznie mniejsza w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU (MD=-3,80 [95% CI: -7,28; -0,32], p=0,03). W przypadku objawowej hipoglikemii wynik MD uzyskany w programie Revman nie osiągnął poziomu istotności statystycznej, natomiast wynik uzyskany w ujemnym binominalnym modelu regresji wskazuje na mniejszą częstość występowania objawowej hipoglikemii w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU. Ciężka hipoglikemia nie występowała w żadnej z analizowanych grup.
- poszczególne zdarzenia niepożądane:
  - Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania nadciśnienia w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=11,28 [95% CI: 0,61; 207,53], p=ns, RD=0,06 [95% CI: 0,005; 0,12], p=0,03, NNH<sub>24 tyg.</sub>= 16 [95% CI: 8; 210]). Nie

obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU w częstości występowania hiperglikemii, zapalenia nosogardła, drżenia, zapalenia oskrzeli i nudności.

- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:
  - Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zaburzeń naczyniowych w grupie WIL+SU w porównaniu do grupy INS+SU, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=15,79 [95% CI: 0,89; 281,37], p=ns, RD=0,09 [95% CI: 0,02; 0,15], p=0,009, NNT<sub>24 tyg.</sub>=11 [95% CI: 6; 46]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SU oraz INS+SU w częstości występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zaburzeń psychicznych.

#### WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU:

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W celu porównania analizowanych terapii przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator - placebo. Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o 2 badania RCT - Lukaszewicz 2014 (WIL+MET+SU vs PLA+MET+SU) i LEAD-5 (GLA+MET+SU vs PLA+MET+SU). Na podstawie wydanych wcześniej przez AOTMiT rekomendacji uznano, że przewaga wildagliptyny nad insuliną glargine oznacza również przewagę nad insuliną NPH, insuliną detemir i insuliną degludec.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z insuliną glargine, jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, na podstawie porównania pośredniego wykazała:

- w zakresie kontroli glikemii :
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w redukcji HbA<sub>1c</sub> oraz odsetku chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% i HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%.
  - Stosowanie WIL+MET+SU było związane z istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG niż stosowanie GLA+MET+SU: MD=1,19 [95% CI: 0,33; 2,05], p<0,05.
- w zmianie masy ciała:
  - Stosowanie WIL+MET+SU powodowało mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do GLA+MET+SU, jednak dostępne na dane nie pozwoliły na ocenę poziomu istotności statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa wildagliptyny w porównaniu z insuliną glargine jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika na podstawie porównania pośredniego wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:



- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia i poważnych zdarzeń niepożądanych.
- hipoglikemia:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w częstości występowania hipoglikemii łagodnej i ciężkiej - patrz tabela poniżej.
- poszczególne zdarzenia niepożądane:
  - Zawroty głowy występowały istotnie statystycznie częściej w grupie WIL+MET+SU w porównaniu do grupy GLA+MET+SU (OR=16,42 [95% CI: 1,02; 262,97],  $p < 0,05$ , RD=0,06 [95% CI: 0,01; 0,11],  $p < 0,05$ ).
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w częstości występowania zapalenia dróg moczowych i bólu głowy.
- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:
  - W grupie WIL+MET+SU z istotnie statystycznie większą częstością w porównaniu do grupy GLA+MET+SU występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.
  - Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w grupie WIL+MET+SU w porównaniu do grupy GLA+MET+SU, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=0,72 [95% CI: 0,03; 15,79],  $p = ns$ , RD=0,06 [95% CI: 0,001; 0,12],  $p < 0,05$ ).
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania.

#### WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii. Mając na uwadze często występującą praktykę odsuwania w czasie intensyfikacji insulinoterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoterapii przed jej intensyfikacją.

Skuteczność wildagliptyny w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez oceniano na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio stosowanie wildagliptyny z placebo w terapii dodanej do insuliny (Fonseca 2007) lub insuliny z metforminą lub bez (Kothny 2013) w horyzoncie 24 tyg.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do insuliny i metforminy lub insuliny bez metforminy po 24 tygodniach obserwacji, wykazała:

- w zakresie kontroli glikemii:

- W publikacji Fonseca 2007 oraz raporcie z badania pojawiły się rozbieżności odnośnie liczby pacjentów uwzględnionych w analizie, jak również wartości  $p$ , w związku z czym osobno opracowano dane z podanych źródeł - w obu przypadkach wykazano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu  $HbA_{1c}$  w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS (odpowiednio: MD=-0,30% [95% CI: -0,32; -0,28],  $p<0,00001$  oraz MD=-0,27% [95% CI: -0,29; -0,25],  $p<0,00001$ ). W badaniu Kothny 2013 po 24 tyg. leczenia w grupie WIL+INS±MET obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję  $HbA_{1c}$  od wartości wyjściowych w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (MD=-0,72 [95% CI: -0,94; -0,50],  $p<0,00001$ ).
- W badaniu Fonseca 2007 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS w odsetku chorych, którzy osiągnęli poziom  $HbA_{1c} <7\%$  po 24 tyg. leczenia. W badaniu Kothny 2013 w grupie WIL+INS±MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z wyjściowym  $HbA_{1c} \geq 7\%$ , którzy osiągnęli  $HbA_{1c} <7\%$  w porównaniu do grupy PLA+INS±MET po 24 tyg. leczenia zarówno w populacji całkowitej (OR=5,26 [95% CI: 2,65; 10,43],  $p<0,00001$ , RD=0,17 [0,11; 0,23],  $p<0,00001$ , NNT<sub>24 tyg.</sub>=6 [95% CI: 5; 10]), jak i w subpopulacjach chorych przyjmujących w ramach leczenia podstawowego insulinę w połączeniu z metforminą (OR=4,84 [95% CI: 2,03; 11,52],  $p=0,0004$ , RD=0,16 [95% CI: 0,08; 0,24],  $p<0,0001$ , NNT<sub>24 tyg.</sub>=7 [95% CI: 5; 13]) oraz insulinę bez metforminy (OR=5,96 [95% CI: 1,95; 18,23],  $p=0,002$ , RD=0,19 [95% CI: 0,09; 0,29],  $p=0,0003$ , NNT<sub>24 tyg.</sub>=6 [95% CI: 4; 12]). Taką samą zależność obserwowano w badaniu Kothny 2013 u chorych z wyjściowym  $HbA_{1c}$  7-8%, jedynie w subpopulacji chorych przyjmujących jako leczenie podstawowe insulinę bez metforminy nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.
- W badaniu Kothny 2013 w grupie WIL+INS±MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w porównaniu do grupy PLA+INS±MET po 24 tyg. leczenia zarówno w populacji całkowitej (OR=3,50 [95% CI: 1,27; 9,66],  $p=0,02$ , RD=0,05 [95% CI: 0,01; 0,09],  $p=0,009$ , NNT<sub>24 tyg.</sub>=19 [95% CI: 11; 76]), jak i w subpopulacji chorych przyjmujących w ramach leczenia podstawowego insulinę w połączeniu z metforminą (OR=7,15 [95% CI: 1,58; 32,34],  $p=0,01$ , RD=0,08 [95% CI: 0,03; 0,14],  $p=0,003$ , NNT<sub>24 tyg.</sub>=13 [95% CI: 8; 36]), jedynie w subpopulacji chorych nieprzyjmujących metforminy nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.
- W badaniu Fonseca 2007 zarówno na podstawie danych z publikacji, jak i raportu wykazano istotnie statystycznie większą redukcję FPG od wartości wyjściowych do końca badania w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS (odpowiednio MD=-0,60 mmol/l [95% CI: -0,69; -0,51],  $p<0,00001$  oraz MD=-0,25 mmol/l [95% CI: -0,33; -0,17]), podczas gdy autorzy badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w redukcji FPG, przy czym dane wskazują na błąd w publikacji. W badaniu Kothny 2013 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET pod względem zmiany FPG od wartości

wyjściowych, zarówno w populacji całkowitej, jak i w subpopulacjach chorych przyjmujących metforminę i nieprzyjmujących metforminy.

- w zakresie zmiany masy ciała od wartości początkowych:
  - Zgodnie z danymi autorów badania Fonseca 2007, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS pod względem zmiany masy ciała po 24 tyg. leczenia, podczas gdy oszacowania w programie Revman przy założeniu pełnej populacji wskazują, że w grupie WIL+INS wzrost średniej masy ciała po 24 tyg. leczenia był istotnie statystycznie większy w porównaniu do grupy PLA+INS (MD=0,70 kg [95% CI: 0,63; 0,77],  $p<0,00001$ ).
  - W badaniu Kothny 2013 obserwowano niewielki wzrost średniej masy ciała w grupie WIL+INS±MET oraz redukcję w grupie PLA+INS±MET, jednak dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej dla różnicy na poziomie 0,5 kg pomiędzy grupami.
- w gospodarce lipidowej:
  - W badaniu Fonseca 2007 w grupie WIL+INS obserwowano redukcję stężenia cholesterolu całkowitego, natomiast w grupie PLA+INS - wzrost, co dało istotne statystycznie różnice na korzyść WIL+INS (MD=-4,0±1,8%,  $p=0,026$ ). Podobnie, w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS obserwowano istotną statystycznie redukcję cholesterolu LDL (-5,8±2,9%,  $p=0,048$ ) oraz cholesterolu nie-HDL (-5,5±2,5%,  $p=0,026$ ). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu triacyloglicerolu, cholesterolu HDL oraz VLDL w grupie WIL+INS oraz PLA+INS.
- w zakresie zmiany średniej dobowej dawki insuliny:
  - Zgodnie z danymi autorów badania Fonseca 2007, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS pod względem zmiany średniej dobowej dawki insuliny po 24 tyg. leczenia, podczas gdy oszacowania w programie Revman na podstawie danych z raportu wskazują, że w grupie WIL+INS wzrost średniej dobowej dawki insuliny po 24 tyg. leczenia był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu do grupy PLA+INS (MD=-2,33 j./d [95% CI: -2,89; -1,77],  $p<0,00001$ ). W badaniu Kothny 2013 obserwowano większą redukcję średniej dobowej dawki insuliny w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (MD=-0,91 j./d), jednak dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej.
- w zakresie zmiany średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS pod względem zmiany średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny po 24 tyg. leczenia.
- w stosowaniu leków doraźnych:
  - W badaniu Kothny 2013 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w odsetku chorych, którzy stosowali leczenie doraźne po 24 tyg. obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa wildagliptyny w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do insuliny i metforminy lub insuliny bez metforminy po 24 tygodniach obserwacji, wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych powodujących dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku, zgonów, zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych o określonym ryzyku, klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych w obszarze narządów wewnętrznych oraz innych istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych.
  - Wykazano trend w kierunku mniejszej częstości występowania klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=0,09 [95% CI: 0,01; 1,69], p=ns, RD=-0,03 [95% CI: -0,06; -0,002], p=0,04, NNH=na).
- hipoglikemia:
  - W badaniu Fonseca 2007 łącznie odnotowano 113 zdarzeń hipoglikemii (w tym 0 ciężkich) w grupie WIL+INS i 185 zdarzeń hipoglikemii (w tym 6 ciężkich) w grupie PLA+INS, co daje częstość hipoglikemii na poziomie odpowiednio 1,95 (0,00) oraz 2,96 (0,10) zdarzeń na pacjenta rocznie - p<0,001 (p=0,032) - różnice istotne statystycznie na korzyść grupy WIL+INS. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS oraz PLA+INS w odsetku chorych, u których wystąpił ≥1 epizod potwierdzonej lub poważnej hipoglikemii.
  - W badaniu Kothny 2013 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w odsetku chorych, u których wystąpiły ≥1, 1, 2, >2 epizody hipoglikemii, jak również epizody hipoglikemii powodujące przerwanie leczenia, 2. stopnia, z podejrzeniem 2. stopnia oraz ciężkie epizody hipoglikemii.
- poszczególne zdarzenia niepożądane:
  - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w częstości występowania nadpotliwości, zawrotów głowy, drżenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, astenii, spadku cukru we krwi, bólu głowy, grypy, biegunki, nudności.
- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:
  - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały istotnie statystycznie częściej w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (OR=2,29 [95% CI: 1,47; 3,57], p=0,0002, RD=0,09 [95% CI: 0,02; 0,17]\*, p=0,01\*, NNH<sub>24 tyg.</sub>=10 [95% CI: 7; 22]).

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie WIL+INS w porównaniu do grupy PLA+INS w badaniu Fonseca 2007 (OR=0,54 [95% CI: 0,34; 0,88], p=0,01, RD=-0,14 [95% CI: -0,25; -0,03], p=0,01, NNH<sub>24 tyg.</sub>=na), natomiast zupełnie odwrotną zależność zaobserwowano w badaniu Kothny 2013 (OR=1,71 [95% CI: 1,05; 2,79], p=0,03, RD=0,08 [95% CI: 0,01; 0,15], p=0,03, NNH<sub>24 tyg.</sub>=12 [95% CI: 6; 118]).
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w podziale na kategorie wg MedDRA występujących z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji.

#### Badania efektywności praktycznej

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla porównania wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii, wildagliptyny z insuliną w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, wildagliptyny z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz wildagliptyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z intensyfikacją insulinoterapii lub placebo.

## 12 Wnioski

### WIL vs SU

W populacji *per protocol* nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SU w redukcji HbA<sub>1c</sub>, jednak kryterium wymagane do potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* nie zostało osiągnięte. Podobnie, wyniki w populacji ITT na podstawie danych z raportu wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie SU w porównaniu do grupy WIL. Wyjściowe wartości HbA<sub>1c</sub> były wyższe w grupie SU w porównaniu do grupy WIL, co mogło wpłynąć na większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie SU - zależność wskazującą na większą redukcję HbA<sub>1c</sub> u chorych z wyższym wyjściowym poziomem HbA<sub>1c</sub> potwierdzono w badaniu. **Stosowanie pochodnej sulfonylomocznika związane było jednak z istotnie statystycznie większym przyrostem masy ciała w stosunku do wartości początkowej oraz z istotnie statystycznie większą częstością występowania hipoglikemii w porównaniu do WIL. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach, jedynie astenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie SU.**

### WIL+SU vs INS+SU

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> po 24 tygodniach leczenia u chorych przyjmujących insulinę bazową, przy większym odsetku chorych ze wzrostem masy ciała  $\geq 3\%$  oraz zwiększonej częstości występowania hipoglikemii, tym samym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania pierwszorzędownego, złożonego punktu końcowego, składającego się z odsetka chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$  bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała  $\geq 3\%$ . Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach, wykazano trend w kierunku większej częstości występowania nadciśnienia i zaburzeń naczyniowych w grupie WIL, jednak wyniki OR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

### WIL+MET+SU vs INS+MET+SU

Zbliżoną skuteczność pod względem redukcji HbA<sub>1c</sub> wykazano również w przypadku wildagliptyny i insuliny glargine w terapii trzylekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, jedynie w przypadku redukcji FPG osiągnięto istotną statystycznie przewagę na korzyść insuliny glargine. Stosowanie WIL+MET+SU powodowało mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do GLA+MET+SU, jednak dostępne na dane nie pozwoliły na ocenę poziomu istotności statystycznej.

Zdarzenia niepożądane łącznie, w tym zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia i poważne zdarzenia niepożądane, jak również hipoglikemia występowały z porównywalną częstością w grupie wildagliptyny i insuliny glargine. Zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania występowały istotnie statystycznie częściej w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy insuliny glargine, jednak nie są to poważne zaburzenia i ich większa częstość występowania nie powinna istotnie wpływać na stosunek korzyści do ryzyka stosowania wildagliptyny.

### WIL + INS $\pm$ MET vs PLA + INS $\pm$ MET

**W badaniach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść wildagliptyny w zakresie kontroli glikemii, tj. zmiany HbA<sub>1c</sub>, przy czym należy pamiętać, że wildagliptyna**

porównywana jest z placebo, a nie intensyfikacją insulinoterapii - z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że zwiększenie dobowej dawki insuliny w ramieniu komparatora zniwelowałoby różnice pomiędzy grupami w redukcji HbA<sub>1c</sub>. W badaniach nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których występowały epizody hipoglikemii. Zgodnie z danymi autorów badania Fonseca 2007, nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany masy ciała (obliczenia własne wskazujące na przewagę PLA są ograniczone ze względu na założenia dotyczące liczebności populacji), a w badaniu Kothny 2013 dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej dla różnicy na poziomie 0,5 kg pomiędzy grupami. Dodatkowo, **wykazano korzystny wpływ wildagliptyny na stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C oraz nie-HDL-C**. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach, jedynie zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały istotnie statystycznie częściej, natomiast zakażenia i zarażenia pasożytnicze istotnie statystycznie rzadziej w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy placebo.

#### Opracowania wtórne

Wnioski z włączonych do przeglądu opracowań wtórnych wskazują na **większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii i wzrostu masy ciała u chorych przyjmujących pochodną sulfonylomocznika**. W opracowaniach wskazano na brak różnic pod względem ryzyka wystąpienia nowotworu i zapalenia trzustki oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, niewydolności serca i zgonu u chorych leczonych wildagliptyną i pochodną sulfonylomocznika. **Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa znacząco kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia. Dodanie inhibitorów DPP-4 do insuliny związane jest również z redukcją dawki insuliny**, bez istotnego wpływu na zmianę masy ciała czy ryzyko hipoglikemii.

#### Podsumowanie

Na podstawie zebranych w ramach przeglądu systematycznego dowodów naukowych, można wnioskować o porównywalnej skuteczności w zakresie kontroli glikemii wildagliptyny i pochodnych sulfonylomocznika oraz wildagliptyny i insuliny, jedynie w przypadku porównania wildagliptyny i insuliny w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika redukcja HbA<sub>1c</sub> była większa w grupie insuliny, kosztem większego ryzyka wzrostu masy ciała i większego ryzyka wystąpienia hipoglikemii. W przypadku porównania z pochodną sulfonylomocznika **wildagliptynę charakteryzuje korzystny wpływ na masę ciała oraz profil bezpieczeństwa, w szczególności w zakresie hipoglikemii**. W przypadku porównania z insuliną wildagliptynę dodatkowo charakteryzuje możliwość odsunięcia w czasie kosztownej i budzącej obawy wśród pacjentów insulinoterapii.

Wildagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 dostępna jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Obecnie żaden lek z grupy inhibitorów DPP-4 nie jest objęty refundacją w Polsce we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym. Wprowadzenie finansowania preparatów wildagliptyny, refundowanych „szeroko” już w wielu krajach na świecie, pozwoli na wdrożenie terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwie. Stosowanie wildagliptyny, jako inhibitora DPP-4, jest zalecane m.in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2022 r. zarówno w monoterapii

(w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy), jak również na kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trzylekowej, w wytycznych NICE 2022 - w terapii dwu- i trzylekowej oraz kiedy metformina jest niewskazana, w wytycznych AACE/ACE 2020 - na 2, 3 oraz 4 etapie leczenia przeciw cukrzycowego i innych (ESC/EASD 2019, ACP 2017, SIGN 2017).

W wyniku wprowadzenia refundacji wildagliptyny spodziewany jest **wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej**, zwłaszcza u chorych z dużą masą ciała i wysokim ryzykiem hipoglikemii, która pozwoli wydłużyć czas trwania znacznie tańszej i wygodniejszej dla pacjentów terapii doustnej w porównaniu do insulinoterapii.

Uwzględniając ugruntowaną pozycję analizowanych leków w terapii cukrzycy typu 2 nie należy spodziewać się przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych w analizowanym problemie decyzyjnym.



## 13 Aneks

### 13.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab.. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)				

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996;17:1-12.

## 13.2 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook (Higgins 2011):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Inne czynniki
  - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

## 13.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 82. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li> </ul>
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategie wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li> <li>• ocena ryzyka błędu.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</li> </ul>
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li> </ul>
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li> <li>• przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,</li> </ul>

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> <li>• uzasadnić ograniczenia (np. język).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li> <li>• przeszukać rejestry badań,</li> <li>• skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li> <li>• w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</li> <li>• przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania</li> </ul>
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li> <li>• dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li> </ul>
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub</li> <li>• dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</li> </ul>
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparatory,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• projekty badań.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczegółowo opisać populacje,</li> <li>• szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li> <li>• opisać warunki badania,</li> <li>• zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li> </ul>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieukrytej alokacji, oraz</li> <li>• braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li> <li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czynników zakłócających, oraz</li> <li>• błędów selekcji.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz</li> <li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul>
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• badali przyczyny heterogeniczności.</li> </ul> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz</li> </ul> <p>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>• jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</li> </ul>
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>• jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</li> </ul>
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</li> <li>• jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub</li> <li>autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</li> </ul>
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</li> <li>Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)</li> <li>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)</li> <li>Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)</li> <li>Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)</li> <li>Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)</li> <li>Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)</li> </ul> <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.</li> <li>Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> <li>Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.</li> <li>Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</li> </ul> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 22.01.2019 r.]



## 13.4 Metoda Buchera

W celu porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa wildagliptyny w porównaniu z insuliną bazową korzystano z metody Buchera, wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru OR):

1. oszacowanie ilorazu szans (OR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ilorazu szans;
3. oszacowanie wyników OR przy użyciu funkcji eksponentyjnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:  
$$\sqrt{\left(\frac{1}{n_{\text{INTERWENCJA}}} - \frac{1}{N_{\text{INTERWENCJA}}}\right) + \left(\frac{1}{n_{\text{KOMPARATOR}_1}} - \frac{1}{N_{\text{KOMPARATOR}_1}}\right)}$$
;
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:  
$$\sqrt{\left(\frac{1}{n_{\text{KOMPARATOR}_2}} - \frac{1}{N_{\text{KOMPARATOR}_2}}\right) + \left(\frac{1}{n_{\text{KOMPARATOR}_1}} - \frac{1}{N_{\text{KOMPARATOR}_1}}\right)}$$
;
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości  $1,96 \cdot SE^6$  od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

---

<sup>6</sup> SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

## 13.5 Spis badań włączonych

Tab. 83. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Badania pierwotne - WIL vs SU</b>		
1	Foley 2009	Foley JE, Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. <i>Horm Metab Res.</i> 2009 Dec;41(12):905-9. Raport Novartis: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000540-24/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000540-24/results</a> [dostęp 05.09.2022 r.]
<b>Badania pierwotne - WIL + SU vs INS + SU, gdy MET przeciwwskazana lub nietolerowana</b>		
1	Forst 2015	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. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2015 Jun;31(6):1079-84. Raport Novartis: <a href="https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=12643">https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=12643</a> [dostęp 05.09.2022 r.]
<b>Badania pierwotne - WIL + SU + MET vs PLA + SU + MET</b>		
1	Lukashevich 2014	Lukashevich V, Del 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. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 May;16(5):403-9. Raport Novartis: <a href="https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=7383">https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=7383</a> [dostęp 05.09.2022 r.]
<b>Badania pierwotne - INS + SU + MET vs PLA + SU + MET</b>		
1	LEAD-5 (Russell-Jones 2009)	Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia.</i> 2009 Oct;52(10):2046-55.
<b>Badania pierwotne - WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET</b>		
1	Fonseca 2007	Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. <i>Diabetologia.</i> 2007 Jun;50(6):1148-55. Raport Novartis: <a href="https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=2277">https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=2277</a> [dostęp 05.09.2022 r.]
2	Kothny 2013	Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Mar;15(3):252-7. Raport Novartis: <a href="https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=7264">https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=7264</a> [dostęp 05.09.2022 r.]
<b>Opracowania wtórne, raporty HTA</b>		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Dicembrini 2020a	Dicembrini I, Montereggi C, Nreu B, Mannucci E, Monami M. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors: An extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2020 Jan;159:107981.
2	Dicembrini 2020b	Dicembrini I, Nreu B, Montereggi C, Mannucci E, Monami M. Risk of cancer in patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: an extensive meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta Diabetol.</i> 2020 Jun;57(6):689-696.
3	Farah 2019	Farah D, Leme GM, Eliaschewitz FG, Fonseca MCM. A safety and tolerability profile comparison between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2019 Mar;149:47-63.
4	Jia 2019	Jia Y, Lao Y, Zhu H, Li N, Leung SW. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Obes Rev.</i> 2019 Jan;20(1):1-12.
5	Mannucci 2021	Mannucci E, Nreu B, Montereggi C, Raghianti B, Gallo M, Giaccari A, Monami M; SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: An extensive meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis.</i> 2021 Sep 22;31(10):2745-2755.
6	Wang 2019	Wang, N., et al., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy</i> , 2019, 12: 1513-1526.
7	Yang 2020	Yang, J., et al., Effect of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors Used in Combination with Insulin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic review and Meta-analysis. <i>Diabetes Therapy</i> , 2020, 11(10): 2371-2382.
8	Zhang 2021	Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, Chen SC, Xie BC. Effects of Anti-Diabetic Drugs on Fracture Risk: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2021 Oct 14;12:735824.

## 13.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 84. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
<b>Badania pierwotne - wildagliptyna</b>		
1	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. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2015 Jul;109(1):141-8.	Populacja azjatycka.
2	Kanazawa I, Tanaka KI, Notsu M, Tanaka S, Kiyohara N, Koike S, Yamane Y, Tada Y, Sasaki M, Yamauchi M, Sugimoto T. Long-term efficacy and safety of vildagliptin add-on therapy in type 2 diabetes mellitus with insulin treatment. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2017 Jan;123:9-17.	Populacja azjatycka.
<b>Opracowania wtórne</b>		

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Agarwal S, Parashar A, Menon V. Meta-analysis of the cardiovascular outcomes with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: validation of the current FDA mandate. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2014 Jun;14(3):191-207.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników dla analizowanych porównań.
2	Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. <i>JAMA</i> . 2007 Jul 11;298(2):194-206.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
3	Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. <i>Clin Ther</i> . 2012 Jun;34(6):1247-1258.e22.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
4	Bekiaris E, Rizava C, Athanasiadou E, Papatheodorou K, Liakos A, Karagiannis T, Mainou M, Rika M, Boura P, Tsapas A. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. <i>Endocrine</i> . 2016 Jun;52(3):458-80.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
5	Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>J Clin Pharm Ther</i> . 2012 Aug;37(4):386-98.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
6	Cai X, Han X, Luo Y, Ji L. Efficacy of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and impact on B-cell function in Asian and Caucasian type 2 diabetes mellitus patients: A meta-analysis. <i>J Diabetes</i> . 2015 May;7(3):347-59.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
7	Charoenngam N, Rittiphairoj T, Ponvilawan B, Ungprasert P. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors is associated with a lower risk of rheumatoid arthritis in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. <i>Diabetes Metab Syndr</i> . 2021 Jan-Feb;15(1):249-255.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
8	Chen Q, Liu T, Zhou H, Peng H, Yan C. Risk of Fractures Associated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Diabetes Ther</i> . 2019 Oct;10(5):1879-1892.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
9	Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. <i>Diabetes Ther</i> . 2014 Jun;5(1):1-41.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
10	Derosa G, Maffioli P. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: 3 years of experience. <i>Diabetes Technol Ther</i> . 2012 Apr;14(4):350-64.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
11	Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2011 Jul;13(7):594-603.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
12	Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D. Baseline glycemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors : meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20,053 patients. <i>Endocrine</i> . 2014 May;46(1):43-51.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
13	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. <i>BMJ Open</i> . 2014 Jun 10;4(6):e005442.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
14	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	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. <i>BMJ Open</i> . 2015 Feb 16;5(2):e005892.	
15	Gamble JM, Clarke A, Myers KJ, Agnew MD, Hatch K, Snow MM, Davis EM. Incretin-based medications for type 2 diabetes: an overview of reviews. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2015 Jul;17(7):649-58.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
16	Gibbs JP, Fredrickson J, Barbee T, Correa I, Smith B, Lin SL, Gibbs MA. Quantitative model of the relationship between dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibition and response: meta-analysis of alogliptin, saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin efficacy results. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2012 Oct;52(10):1494-505.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak cech przeglądu systematycznego (przeszukano 1 bazę danych).
17	Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2012 Dec;14(12):1061-72.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
18	Guo WQ, Li L, Su Q, Dai WR, Ye ZL. Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Heart Failure: A Network Meta-Analysis. <i>Value Health</i> . 2017 Dec;20(10):1427-1430.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników dla analizowanych porównań.
19	Hidayat K, Du X, Shi BM. Risk of fracture with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in real-world use: systematic review and meta-analysis of observational studies. <i>Osteoporos Int</i> . 2019 Oct;30(10):1923-1940.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
20	Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ</i> . 2012 Mar 12;344:e1369.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
21	Kim JY, Yang S, Lee JI, Chang MJ. Cardiovascular Effect of Incretin-Based Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS One</i> . 2016 Apr 14;11(4):e0153502.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
22	Kongwatharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, Phrommintikul A, Chaiyakunapruk N. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Int J Cardiol</i> . 2016 May 15;211:88-95.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
23	Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Garmpi A, Farmaki P, Kyre K, Gkogkos S, Savvanis S, Memi E. Cardiovascular and Renal Outcomes of Incretin-based Therapies: A Review of Recent Clinical Trials. <i>Curr Cardiol Rev</i> . 2020;16(4):253-257.	Brak wyników dla analizowanych porównań w analizowanej populacji chorych.
24	Lautsch D, Alsumali A, McLeod E, Kuang Y, He J, Singh R, Nevo A, Arnet U, Uyei J, Rajpathak S. Comparative Efficacy of Dual and Single Initiation of Add-On Oral Antihyperglycemic Agents in Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin Alone: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. <i>Diabetes Ther</i> . 2021 Jan;12(1):389-418.	Niewłaściwy komparator.
25	Lee CM, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - A network meta-analysis. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2016 Jun;116:149-58.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników dla analizowanych porównań.
26	Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, Zhang L, Shen J, Bala MM, Sohani ZN, Wong E, Busse JW, Ebrahim S, Malaga G, Rios LP, Wang Y, Chen Q, Guyatt GH, Sun X. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. <i>BMJ</i> . 2016 Feb 17;352:i610.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
27	Ling J, Ge L, Zhang DH, Wang YF, Xie ZL, Tian JH, Xiao XH, Yang KH. DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: a methodology overview of systematic reviews. <i>Acta Diabetol.</i> 2019 Jan;56(1):7-27.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
28	Liu X, Men P, Wang Y, Zhai S, Liu G. Impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on serum adiponectin: a meta-analysis. <i>Lipids Health Dis.</i> 2016 Nov 23;15(1):204.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
29	Liu J, Li L, Deng K, Xu C, Busse JW, Vandvik PO, Li S, Guyatt GH, Sun X. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ.</i> 2017 Jun 8;357:j2499.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
30	Liu X, Men P, Wang B, Cai G, Zhao Z. Effect of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors on C-reactive protein in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Lipids Health Dis.</i> 2019 Jun 18;18(1):144.	Nieadekwatny cel badania.
31	Luo Y, Lu K, Liu G, Wang J, Laurent I, Zhou X. The Effects of Novel Antidiabetic Drugs on Albuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Clin Drug Investig.</i> 2018 Dec;38(12):1089-1108.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
32	Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2019 May;105(5):1213-1223.	Brak cech przeglądu systematycznego (1 baza danych).
33	Mamza J, Marlin C, Wang C, Chokkalingam K, Idris I. DPP-4 inhibitor therapy and bone fractures in people with Type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2016 Jun;116:288-98.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników dla analizowanych porównań.
34	Mannucci E, Monami M. Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapies in Type 2 Diabetes: Systematic Review of Integrated Analyses and Randomized Controlled Trials. <i>Adv Ther.</i> 2017 Jan;34(1):1-40.	Brak cech przeglądu systematycznego (1 baza danych).
35	McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, Shao Q, Kothny W. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2015 Nov;17(11):1085-92.	Metaanaliza opublikowana przed rokiem 2019, brak cech przeglądu systematycznego.
36	Mearns ES, Saulsberry 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. <i>Diabet Med.</i> 2015 Dec;32(12):1530-40.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników dla analizowanych porównań.
37	Men P, He N, Song C, Zhai S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of arthralgia: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Metab.</i> 2017 Dec;43(6):493-500.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
38	Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011 Nov;27 Suppl 3:57-64.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
39	Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Care.</i> 2011 Nov;34(11):2474-6.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
40	Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2011 May;27(4):362-72.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
41	Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, Bartoli N, Toffanello G, Raghianti B, Monami F, Marchionni N, Mannucci E. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: meta-analysis of placebo-controlled trials. <i>Adv Ther.</i> 2012 Sep;29(9):736-46.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników dla analizowanych porównań.
42	Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. <i>Adv Ther.</i> 2012 Jan;29(1):14-25.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników dla analizowanych porównań.
43	Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Feb;15(2):112-20.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
44	Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis.</i> 2014 Jul;24(7):689-97.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
45	Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 Jan;16(1):48-56.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
46	Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. <i>Ann Pharmacother.</i> 2012 Nov;46(11):1453-69.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak cech przeglądu systematycznego (1 baza danych).
47	Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DS, O'Keefe JH. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. <i>Am J Cardiol.</i> 2012 Sep 15;110(6):826-33.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019
48	Phan K, Charlton O, Smith SD. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bullous pemphigoid: A systematic review and adjusted meta-analysis. <i>Australas J Dermatol.</i> 2020 Feb;61(1):e15-e21.	Brak wyników analizowanych porównań.
49	Qian D, Zhang T, Tan X, Zheng P, Liang Z, Xie J, Jiang J, Situ B. Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2018 Aug 27;13(8):e0202563.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019
50	Richard KR, Shelburne JS, Kirk JK. Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a review. <i>Clin Ther.</i> 2011 Nov;33(11):1609-29.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
51	Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2008 Apr 16;(2):CD006739.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników analizowanych porównań.
52	Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. <i>Vasc Health Risk Manag.</i> 2008;4(4):753-68.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników analizowanych porównań.
53	Rotz ME, Ganetsky VS, Sen S, Thomas TF. Implications of incretin-based therapies on cardiovascular disease. <i>Int J Clin Pract.</i> 2015 May;69(5):531-49.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
54	Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Care.</i> 2010 Aug;33(8):1859-64.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników dla analizowanych porównań.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
55	Silverii GA, Dicembrini I, Nreu B, Monteregegi C, Mannucci E, Monami M. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Endocrine</i> . 2020 Sep;69(3):504-507.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
56	Singh AK, Singh R. Heart Failure Hospitalization with DPP-4 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Indian J Endocrinol Metab</i> . 2019 Jan-Feb;23(1):128-133.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
57	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. <i>BMJ Open</i> . 2014 Dec 23;4(12):e005752.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
58	Wang LG, Wang H, Liu Q, Hua WC, Li CM. A network meta-analysis for efficacy and safety of seven regimens in the treatment of type II diabetes. <i>Biomed Pharmacother</i> . 2017 Aug;92:707-719.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników dla analizowanych porównań.
59	Wani JH, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Dipeptidyl peptidase-4 as a new target of action for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. <i>Cardiol Clin</i> . 2008 Nov;26(4):639-48.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników dla analizowanych porównań.
60	Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2010 Jul;14(36):1-248.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
61	Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. <i>Cardiovasc Ther</i> . 2014 Aug;32(4):147-58.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
62	Wu S, Chai S, Yang J, Cai T, Xu Y, Yang Z, Zhang Y, Ji L, Sun F, Zhan S. Gastrointestinal Adverse Events of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clin Ther</i> . 2017 Sep;39(9):1780-1789.e33.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
63	Wu S, Cipriani A, Yang Z, Yang J, Cai T, Xu Y, Quan X, Zhang Y, Chai S, Sun F, Zhan S. The cardiovascular effect of incretin-based therapies among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. <i>Expert Opin Drug Saf</i> . 2018 Mar;17(3):243-249.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników dla analizowanych porównań.
64	Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Metab Res Rev</i> . 2016 May;32(4):391-404.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
65	Yang XL, Duo-Ji MM, Long ZW. Efficacy and Safety of Single- or Double-Drug Antidiabetic Regimens in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. <i>J Cell Biochem</i> . 2017 Dec;118(12):4536-4547.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
66	Yang J, Huang C, Wu S, Xu Y, Cai T, Chai S, Yang Z, Sun F, Zhan S. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>PLoS One</i> . 2017 Dec 5;12(12):e0187537.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
67	Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. <i>Diabetes Metab Res Rev</i> . 2014 Mar;30(3):241-56.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
68	Zhang X, Zhao Q. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <i>J Hypertens</i> . 2016 Feb;34(2):167-75.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak wyników dla analizowanych porównań.
<b>Badania pierwotne - efektywność praktyczna</b>		
1	Benford M, Milligan G, Pike J, Anderson P, Piercy J, Fermer S. Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. <i>Adv Ther</i> . 2012 Jan;29(1):26-40.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
2	Brath H, Bialek C, Gingl E, Resl M, Prager R, Ratzinger M. Efficacy and tolerability of vildagliptin-based versus comparative dual therapy in type 2 diabetes : Results of the Austrian subpopulation of the EDGE study. <i>Wien Klin Wochenschr</i> . 2015 Apr;127(7-8):250-5.	Liczba pacjentów <1000, brak wyników dla analizowanych porównań*.
3	Brath H, Paldánus PM, Bader G, Kolaczynski WM, Nilsson PM. Differences in glycemic control across world regions: a post-hoc analysis in patients with type 2 diabetes mellitus on dual antidiabetes drug therapy. <i>Nutr Diabetes</i> . 2016 Jul 4;6(7):e217.	Brak wyników dla analizowanych porównań*.
4	Brath H, Paldánus PM, Bader G, Mathieu C. Relationship Between Duration of Type 2 Diabetes and Effectiveness of DPP-4 Inhibitor Versus Sulfonylurea as Add-on Therapy: A Post Hoc Analysis. <i>Diabetes Ther</i> . 2017 Aug;8(4):829-836.	Brak wyników dla analizowanych porównań*.
5	Detournay B, Halimi S, Robert J, Deschaseaux C, Dejager S. Hypoglycemia hospitalization frequency in patients with type 2 diabetes mellitus: a comparison of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and insulin secretagogues using the French health insurance database. <i>Vasc Health Risk Manag</i> . 2015 Jul 17;11:417-25.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
6	Göke R, Bader G, Dworak M. Real-life effectiveness and tolerability of vildagliptin and other oral glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes in Germany. <i>Diabetes Ther</i> . 2014 Jun;5(1):183-91.	Brak wyników dla analizowanych porównań*.
7	Hermans M, Van Gaal L, Rézette I, Daci E, MacDonald K, Denhaerynck K, Vancayzeele S, De Meester L, Clemens A, Yee B, Abraham I. Patient engagement impacts glycemic management with vildagliptin and vildagliptin/metformin (single pill) regimens in type 2 diabetes mellitus (the GLORIOUS study). <i>Prim Care Diabetes</i> . 2016 Dec;10(6):425-433.	Liczba pacjentów <1000, brak wyników dla analizowanych porównań.
8	Herrera Comoglio R, Vidal Guitart X. Cardiovascular events and mortality among type 2 diabetes mellitus patients newly prescribed first-line blood glucose-lowering drugs monotherapies: A population-based cohort study in the Catalan electronic medical record database, SIDIAP, 2010-2015. <i>Prim Care Diabetes</i> . 2021 Apr;15(2):323-331.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
9	Hoste J, Daci E, Mathieu C. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin versus other oral agents in type 2 diabetes (EDGE): post-hoc subanalysis of the Belgian data. <i>Acta Clin Belg</i> . 2014 Jun;69(3):171-6.	Brak wyników dla analizowanych porównań*.
10	Kamenov Z. Effectiveness and Tolerability of Second-Line Therapy with Vildagliptin Versus Other Oral Agents in Type 2 Diabetes (EDGE): Post Hoc Sub-Analysis of Bulgarian Data. <i>Diabetes Ther</i> . 2014 Dec;5(2):483-98.	Liczba pacjentów <1000, brak wyników dla analizowanych porównań*.
11	Kolaczynski WM, Hankins M, Ong SH, Richter H, Clemens A, Toussi M. Microvascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Vildagliptin vs. Sulfonylurea: A Retrospective Study	Brak wyników dla analizowanych porównań*.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Using German Electronic Medical Records. <i>Diabetes Ther.</i> 2016 Sep;7(3):483-96.	
12	Mathieu C, Barnett AH, Brath H, Conget I, de Castro JJ, Göke R, Márquez Rodriguez E, Nilsson PM, Pagkalos E, Penformis A, Schaper NC, Wangnoo SK, Kothny W, Bader G. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). <i>Int J Clin Pract.</i> 2013 Oct;67(10):947-56.	Brak wyników dla analizowanych porównań*.
13	Rosales R, Abou Jaoude E, Al-Arouj M, Fawwad A, Orabi A, Shah P, DiTommaso S, Vaz J, Latif ZA. Clinical effectiveness and safety of vildagliptin in >19 000 patients with type 2 diabetes: the GUARD study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2015 Jun;17(6):603-607.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
14	Saab C, Al-Saber FA, Haddad J, Jallo MK, Steitieh H, Bader G, Ibrahim M. Effectiveness and tolerability of second-line treatment with vildagliptin versus other oral drugs for type 2 diabetes in a real-world setting in the Middle East: results from the EDGE study. <i>Vasc Health Risk Manag.</i> 2015 Feb 24;11:149-55.	Brak wyników dla analizowanych porównań*.
15	Sayiner ZA, Inan Demiroğlu G, Akarsu E, Araz M. The Relationship Between Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Usage and Asymptomatic Amylase Lipase Increment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. <i>Turk J Pharm Sci.</i> 2020 Feb;17(1):68-73.	Liczba pacjentów <1000, brak wyników dla analizowanych porównań.
16	Shelbaya S, Rakha S. Effectiveness and safety of vildagliptin and vildagliptin add-on to metformin in real-world settings in Egypt - results from the GUARD study. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2017 May;33(5):797-801.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
17	Simon D, Detournay B, Eschwege E, Bouée S, Bringer J, Attali C, Dejager S. Use of Vildagliptin in Management of Type 2 Diabetes: Effectiveness, Treatment Persistence and Safety from the 2-Year Real-Life VILDA Study. <i>Diabetes Ther.</i> 2014 Jun;5(1):207-24.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
18	Van Gaal L, Hermans MP, Daci E, Denhaerynck K, De Meester L, MacDonald K, Abraham I, Vancayzeele S, Maris M. Effectiveness and Tolerability of Vildagliptin and the Single Pill Combination of Vildagliptin and Metformin in "Real-World" Management of Type 2 Diabetes Mellitus: The G-FORCE Study. <i>Diabetes Ther.</i> 2019 Jun;10(3):965-979.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
19	Williams R, de Vries F, Kothny W, Serban C, Lopez-Leon S, Chu C, Schlienger R. Cardiovascular safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A European multi-database, non-interventional post-authorization safety study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2017 Oct;19(10):1473-1478.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
20	Williams R, Kothny W, Serban C, Lopez-Leon S, de Vries F, Schlienger R. Association between vildagliptin and risk of angioedema, foot ulcers, skin lesions, hepatic toxicity, and serious infections in patients with type 2 diabetes mellitus: A European multidatabase, noninterventional, postauthorization safety study. <i>Endocrinol Diabetes Metab.</i> 2019 Jun 21;2(3):e00084.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
21	Williams R, Kothny W, Serban C, Lopez-Leon S, Schlienger R. Pancreatic safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A European, noninterventional, postauthorization safety study. <i>Endocrinol Diabetes Metab.</i> 2019 Jan 24;2(2):e00052.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
22	Zerovnik S, Kos M, Locatelli I. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes using novel antidiabetic medicines as add-on therapy: an observational real-world study. <i>BMJ Open.</i> 2021 Sep 13;11(9):e051549.	Brak wyników dla analizowanych porównań.

\* w grupie interwencji ponad 80% stanowiło połączenie WIL+MET, nie będące przedmiotem niniejszej analizy.

## 13.7 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 85. Krytyczna ocena badania Foley 2009.

Foley 2009					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	151 ośrodków w 16 krajach Europy, Ameryki Łacińskiej i Południowej Afryki	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 dotychczas nieleczeni. N=1092 (104 tyg.)	WIL 50 mg /2xd, N=546 GLIK do 320 mg /d, N=546	Pierwszorzędowy punkt końcowy: • Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowych. Drugorzędowe punkty końcowe: • Zmiana masy ciała; • zmiana FPG; • zmiana stężenia lipidów na czczo; • zmiana stężenia proinsuliny na czczo; • zmiana stężenia insuliny na czczo; • zmiana stosunku proinsulina /insulina na czczo; • HOMA-IR; • zdarzenia niepożądane.	AOTMIT: II A Jadad: 3
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mężczyźni i kobiety w wieku <math>\geq 18</math> lat z cukrzycą typu 2, HbA<sub>1c</sub> na poziomie 7,5-11,0% (FPG &lt;15 mmol/l [270 mg/dl]) i BMI na poziomie 22-45 kg/m<sup>2</sup> dotychczas nieleczeni (nie przyjmowali OADs przez co najmniej 12 tygodni przed wizytą przesiewową i przez &gt; 3 kolejne miesiące w przeszłości).</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>cukrzyca typu 1 w wywiadzie;</li> <li>uszkodzenie trzustki;</li> <li>wtórne formy cukrzycy;</li> <li>objawowa neuropatia autonomiczna;</li> <li>ostre infekcje;</li> <li>zastoinowa niewydolność serca III lub IV klasy wg NYHA;</li> <li>nieprawidłowość w EKG;</li> <li>marskość wątroby;</li> <li>przewlekłe aktywne zapalenie wątroby.</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b>					
BMI - wskaźnik masy ciała; EKG - elektrokardiogram; FPG - stężenie glukozy na czczo; GLIK - glikazyd; HbA <sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana; NYHA - <i>New York Heart Association</i> ; OADs - doustne leki przeciwcukrzycowe; WIL - wildagliptyna.					

Tab. 86. Krytyczna ocena badania Forst 2015.

Forst 2015					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne fazy IV.	47 ośrodków w Niemczech	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania pochodnej sulfonilomocznika, u których metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana. N=161* (24 tyg.)	WIL 50 mg/1xd, N=82 Insulina NPH 0,3-0,4 j./kg mc., N=79	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7% bez potwierdzonej hipoglikemii (stężenie glukozy we krwi &lt; 3,9 mmol/l) lub wzrostu masy ciała ≥3% na końcu badania;</li> <li>• częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii.</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7% bez potwierdzonej hipoglikemii;</li> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości wyjściowych do 24 tyg.</li> <li>• ocena satysfakcji z leczenia wg TSQM-9;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	AOTMIT: II A Jadad: 2
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku 18-85 lat z cukrzycą typu 2, BMI na poziomie 21-45 kg/m<sup>2</sup>, z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA<sub>1c</sub> 7,0-8,5%) pomimo stosowania SU w monoterapii, którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję MET.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie OADs innych niż SU w ciągu ostatnich 12 tygodni;</li> <li>• ostre powikłania metaboliczne w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• klinicznie istotny stan medyczny (poważna choroba serca lub wątroby);</li> <li>• przyjmowanie SU przez ponad 5 lat przed badaniem przesiewowym.</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b>					
BMI - wskaźnik masy ciała; FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA <sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana; MET - metformina; OADs - doustne leki przeciwcukrzycowe; SU - pochodna sulfonilomocznika; TSQM-9 - <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> ; WIL - wildagliptyna; * nie uwzględniono 1 pacjenta w grupie WIL+SU, który zmarł na zawał serca zanim otrzymał pierwszą dawkę leku.					

Tab. 87. Krytyczna ocena badania Lukashovich 2014.

Lukashevich 2014					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	40 ośrodków w 11 krajach	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania metforminy w monoterapii lub połączenia metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, tiazolidynedionu lub glinidu. N=318 (24 tyg.)	WIL 50 mg/2xd, N=158 PLA, N=160	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c do 24 tyg. lub do ostatniej wizyty.</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana FPG od wartości wyjściowych do 24 tyg.</li> <li>odsetek pacjentów z HbA1c &lt;7% i ≤6,5%;</li> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>wyniki badań biochemicznych i hematologicznych, elektrokardiogram, parametry życiowe.</li> </ul>	AOTMIT: II A Jadad: 3
<b>Kryteria włączenia ^</b>			<b>Kryteria wykluczenia ^</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 18-80 lat z cukrzycą typu 2, BMI na poziomie 22-45 kg/m<sup>2</sup>, z niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania stabilnej dawki OADs przez ≥12 tyg. przed wizytą przesiewową.</li> <li>Akceptowalne terapie przed włączeniem do badania obejmowały metforminę w monoterapii w dawce ≥1500 mg (HbA1c 8,5-11%) lub połączenie metforminy w dawce ≥1500 mg oraz SU, TZD lub glinidu (HbA1c 7,5-11%).</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>FPG ≥15,0 mmol/l;</li> <li>istotne klinicznie choroby wątroby, nerek lub sercowo-naczyniowe;</li> <li>istotne nieprawidłowości laboratoryjne;</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b>					
BMI - wskaźnik masy ciała; FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA <sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana; OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe; PLA - placebo; SU - pochodna sulfonilomocznika; TZD - tiazolidynedion; WIL - wildagliptyna.					

Tab. 88. Krytyczna ocena badania LEAD-5.

LEAD-5					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni metforminą i glimepirydem, N=581 (26 tyg.)	107 ośrodków w 17 krajach	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 u których zastosowanie metforminy i glimepirydu jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii. N=349* (26 tyg.)	GLA średnia 24 IU, N=234 PLA, N=115	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> do 26 tyg.</li> </ul> Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>zmiana obwodu talii,</li> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana PPG,</li> <li>zmiana funkcji komórek β (stosunek proinsuliny do C-peptydu),</li> <li>zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi,</li> <li>częstość rytmu serca,</li> <li>zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii.</li> </ul>	AOTMIT: II A Jadad: 3*
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek: 18-80 lat;</li> <li>cukrzyca typu 2 leczona OAD przez minimum 3 miesiące;</li> <li>BMI ≤ 45 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>HbA<sub>1c</sub>: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (&gt;1 OAD);</li> <li>stosowanie metforminy 2g/d + glimepirydu 4 mg/d przez minimum 3 tyg. i FPG: 7,5-12,8 mmol/l.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Insulinoterapia przez okres 3 miesięcy przed badaniem (wyjątek stanowi krótkotrwała terapia wdrożona ze względu na chorobę współistniejącą)</li> <li>stosowanie leków innych niż OAD, które mogą mieć wpływ na poziom glukozy we krwi;</li> <li>niewydolność wątroby lub nerek;</li> <li>choroba nowotworowa;</li> <li>klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa;</li> <li>retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki;</li> <li>nadciśnienie tętnicze (≥ 180/100 mmHg);</li> <li>nawracające epizody hipoglikemii w wywiadzie lub nieświadomość hipoglikemii;</li> <li>obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV;</li> <li>ciąża.</li> </ul>			
<b>Komentarz:</b>					
BMI - wskaźnik masy ciała; FPG - stężenie glukozy we krwi na czczo; GLA - insulina glargine; HbA <sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana; OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy; PLA - placebo; PPG - stężenie glukozy we krwi po posiłku. * dane dotyczą wyłącznie porównania GLA vs PLA (w badaniu LEAD-5 była jeszcze grupa liraglutyny, której nie uwzględniono w niniejszej analizie).					

Tab. 89. Krytyczna ocena badania Fonseca 2007.

Fonseca 2007					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	68 ośrodków w Niemczech (10), Finlandii (5), Hiszpanii (4) i USA (49)	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie insuliny w monoterapii jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii. N=296 (24 tyg.)	WIL 50 mg/2xd + INS, N=144 PLA + INS, N=152	Pierwszorzędowy punkt końcowy: • Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowych. Drugorzędowe punkty końcowe: • Zmiana FPG, • średnia dobową dawkę insuliny; • średnia dobową liczbę wstrzyknięć insuliny; • częstość odpowiedzi na leczenie; • zmiana stężenia lipidów na czczo; • zmiana masy ciała; • hipoglikemia; • zdarzenia niepożądane; • parametry życiowe, elektrokardiogram.	AOTMIT: II A Jadad: 3
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mężczyźni i kobiety (niepłodne lub stosujące medycznie zatwierdzoną metodę antykoncepcji) w wieku 18-80 lat z cukrzycą typu 2 z BMI 22-45 kg/m<sup>2</sup> nieskutecznie leczeni (HbA<sub>1c</sub> 7,5-11,0%, FPG &lt;15 mmol/l) za pomocą insuliny w monoterapii, którą przyjmowali od ≥3 mies. w dawce ≥ 30 j./d przez ≥4 tyg.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z cukrzycą typu 1, cukrzycą wywołaną uszkodzeniem trzustki lub cukrzycą wtórną (zespół Cushinga i akromegalia) w wywiadzie;</li> <li>ostre powikłania metaboliczne cukrzycy w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>poważny stan sercowy;</li> <li>istotna klinicznie choroba wątroby;</li> <li>ALT lub AST &gt;3x GGN;</li> <li>bilirubina bezpośrednia &gt;1,3x GGN;</li> <li>stężenie kreatyniny we krwi &gt;220 μmol/l;</li> <li>stężenie triacyloglicerolu na czczo &gt;7,9 mmol/l.</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b>					
ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; BMI - wskaźnik masy ciała; FPG - stężenie glukozy na czczo; GGN - górna granica normy; HbA <sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana; INS - insulina; WIL - wildagliptyna.					

Tab. 90. Krytyczna ocena badania Kothny 2013.

Kothny 2013					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	67 ośrodków w 11 krajach	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie insuliny w monoterapii lub w połączeniu z metforminą jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii. N=449 (24 tyg.)	WIL 50 mg/2xd + INS ± MET, N=228 PLA + INS ± MET, N=221	Pierwszorzędowy punkt końcowy: • Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowych. Drugorzędowe punkty końcowe: • Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowych w subpopulacji chorych przyjmujących insulinę z metforminą oraz bez metforminy; • zmiana FPG; • częstość odpowiedzi na leczenie; • częstość występowania hipoglikemii; • zdarzenia niepożądane.	AOTMIT: II A Jadad: 4
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 18-80 lat z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni stałymi dawkami insuliny ≤1 IU/kg/d (długodziałającymi, o pośrednim czasie działania lub gotowymi mieszankami) w połączeniu z metforminą w stałej dawce ≥1500 mg lub maksymalnej tolerowanej przez ≥12 tygodni.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Ostre powikłania metaboliczne (np. kwasica ketonowa);</li> <li>ostra lub przewlekła choroba wątroby;</li> <li>zawał serca, operacja pomostowania tętnic wieńcowych, przeszłoma interwencja wieńcowa, udar lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>aktualna diagnoza niewydolności serca (klasa III lub IV wg NYHA).</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b>					
FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA <sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana; INS - insulina; MET - metformina; NYHA - <i>New York Heart Association</i> ; PLA - placebo; WIL - wildagliptyna.					



## 13.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 91. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1, 4.2.1	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna	2.2, 4.2.1	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	4.2, 13.5	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 13.5, 13.6	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (diagram QUOROM/PRISMA).....	52
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji dotyczących badań dla insuliny bazowej w porównaniu z placebo, po nieskuteczności terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika (diagram QUOROM/PRISMA). ....	53
Ryc. 3. Chorzy, którzy przegrali badanie Foley 2009. WIL vs SU - 104 tyg. obserwacji (OR). ....	73
Ryc. 4. Chorzy, którzy przegrali badanie Foley 2009. WIL vs SU - 104 tyg. obserwacji (RD). ....	73
Ryc. 5. Chorzy, którzy przegrali badanie Forst 2015. WIL+SU vs INS+SU - 24 tyg. obserwacji (OR).....	74
Ryc. 6. Chorzy, którzy przegrali badanie Forst 2015. WIL+SU vs INS+SU - 24 tyg. obserwacji (RD). ....	74
Ryc. 7. Chorzy, którzy przegrali badanie. WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET - 24 tyg. obserwacji (OR).....	75
Ryc. 8. Chorzy, którzy przegrali badanie. WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET - 24 tyg. obserwacji (RD). ....	75
Ryc. 9. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych po 104 tyg. obserwacji. ....	80
Ryc. 10. Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości wyjściowych do 104 tyg. (średnia ± SE) w grupie WIL oraz SU w badaniu Foley 2009 - populacja PP. ....	80
Ryc. 11. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 104 tyg. obserwacji (OR). ....	81
Ryc. 12. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 104 tyg. obserwacji (RD). ....	81
Ryc. 13. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z HbA <sub>1c</sub> <7% po 104 tyg. leczenia (OR).....	82
Ryc. 14. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z HbA <sub>1c</sub> <7% po 104 tyg. leczenia (RD). ....	83
Ryc. 15. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> >6,5%, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% po 104 tyg. leczenia (OR).....	84
Ryc. 16. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> >6,5%, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% po 104 tyg. leczenia (RD). ....	84
Ryc. 17. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% po 104 tyg. leczenia (OR)..	85
Ryc. 18. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% po 104 tyg. leczenia (RD)..	86
Ryc. 19. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥0,7% po 104 tyg. leczenia (OR). ....	87
Ryc. 20. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥0,7% po 104 tyg. leczenia (RD). ....	87
Ryc. 21. Analiza skuteczności WIL vs SU+. Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥0,5% po 104 tyg. leczenia (OR). ....	88

Ryc. 22. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA <sub>1c</sub> o $\geq 0,5\%$ po 104 tyg. leczenia (RD). .....	88
Ryc. 23. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji. ....	89
Ryc. 24. Analiza skuteczności WIL vs SU. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji. ....	89
Ryc. 25. Analiza skuteczności WIL vs SU. Zmiana poziomu lipidów od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji - populacja PP, cz. 1. ....	91
Ryc. 26. Analiza skuteczności WIL vs SU. Zmiana poziomu lipidów od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji - populacja PP, cz. 2. ....	91
Ryc. 27. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana parametrów oceniających funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji, cz. 1. ....	94
Ryc. 28. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana parametrów oceniających funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji, cz. 2. ....	94
Ryc. 29. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała $\geq 3\%$ po 24 tyg. leczenia (OR). ...	96
Ryc. 30. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała $\geq 3\%$ po 24 tyg. leczenia (RD). ...	97
Ryc. 31. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych po 24 tyg. obserwacji (MD). ....	98
Ryc. 32. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, u których wystąpił $\geq 3\%$ wzrost masy ciała po 24 tyg. obserwacji (OR). ....	98
Ryc. 33. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, u których wystąpił $\geq 3\%$ wzrost masy ciała po 24 tyg. obserwacji (RD). ....	98
Ryc. 34. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Zmiana masy ciała (kg) od wartości wyjściowych po 24 tyg. obserwacji. ....	99
Ryc. 35. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Zmiana masy ciała (kg) od wartości wyjściowych po 24 tyg. obserwacji. ....	100
Ryc. 36. Schemat porównania pośredniego WIL+MET+SU z GLA+MET+SU. ....	100
Ryc. 37. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Zmiana HbA <sub>1c</sub> w ciągu 24 tyg. leczenia. ....	105
Ryc. 38. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji. ....	106
Ryc. 39. Analiza skuteczności WIL+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET. Zmiana HbA <sub>1c</sub> w ciągu 24 tyg. leczenia. ....	106
Ryc. 40. Analiza skuteczności WIL+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET. Zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji. ....	107
Ryc. 41. Analiza skuteczności WIL+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 24 tyg. leczenia - badanie Kothny 2013 (OR). ....	108
Ryc. 42. Analiza skuteczności WIL+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET. z odpowiedzią na leczenie po 24 tyg. leczenia - badanie Kothny 2013 (RD). ....	108

Ryc. 43. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> ≥7%, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia, cz. 1 (OR). .....	111
Ryc. 44. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> ≥7%, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia, cz. 1 (RD). .....	111
Ryc. 45. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> ≥7%, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia, cz. 2 (OR). .....	111
Ryc. 46. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> ≥7%, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia, cz. 2 (RD). .....	112
Ryc. 47. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> 7-8%, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia (OR). .....	112
Ryc. 48. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> 7-8%, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia (RD). .....	113
Ryc. 49. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% po 24 tyg. leczenia - badanie Kothny 2013 (OR). .....	114
Ryc. 50. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% po 24 tyg. leczenia - badanie Kothny 2013 (RD). .....	114
Ryc. 51. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Redukcja HbA <sub>1c</sub> o 0,7% po 24 tyg. leczenia (Fonseca 2007 - dane z raportu) (OR). .....	115
Ryc. 52. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Redukcja HbA <sub>1c</sub> o 0,7% po 24 tyg. leczenia (Fonseca 2007 - dane z raportu) (RD). .....	115
Ryc. 53. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji. ....	116
Ryc. 54. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji. ....	117
Ryc. 55. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 24 tyg. obserwacji. ....	118
Ryc. 56. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zmiana średniej dobowej dawki insuliny (j./d) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji. ....	120
Ryc. 57. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zmiana średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji. ....	120
Ryc. 58. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne (OR). .....	121
Ryc. 59. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne (RD). .....	121
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji (OR). .....	124
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji (RD). .....	125
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Częstość występowania hipoglikemii w czasie 104 tyg. obserwacji (OR). .....	126
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Częstość występowania hipoglikemii w czasie 104 tyg. obserwacji (RD). .....	126
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji (OR). .....	128

Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji (RD).	129
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz.1 (OR).	131
Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).	132
Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).	133
Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).	134
Ryc. 70. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji (OR).	137
Ryc. 71. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji (RD).	138
Ryc. 72. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, u których wystąpił $\geq 1$ epizod potwierdzonej hipoglikemii w ciągu 24 tyg. obserwacji (OR).	138
Ryc. 73. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, u których wystąpił $\geq 1$ epizod potwierdzonej hipoglikemii w ciągu 24 tyg. obserwacji (RD).	139
Ryc. 74. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Roczna częstość występowania hipoglikemii w ciągu 24 tyg. obserwacji (MD).	139
Ryc. 75. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji (OR).	142
Ryc. 76. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji (RD).	143
Ryc. 77. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji (OR).	145
Ryc. 78. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji (RD).	146
Ryc. 79. Schemat porównania pośredniego WIL+MET+SU z GLA+MET+SU.	147
Ryc. 80. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).	156
Ryc. 81. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).	156
Ryc. 82. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).	157
Ryc. 83. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).	158
Ryc. 84. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji, cz. 3 (OR).	159

Ryc. 85. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji, cz. 3 (RD).....	159
Ryc. 86. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS vs PLA+INS. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji - badanie Fonseca 2007 (OR).....	160
Ryc. 87. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS vs PLA+INS. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji - badanie Fonseca 2007 (RD).....	160
Ryc. 88. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji - badanie Kothny 2013 (OR). ....	163
Ryc. 89. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji - badanie Kothny 2013 (RD). ....	164
Ryc. 90. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).....	166
Ryc. 91. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD). ....	167
Ryc. 92. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR). ....	168
Ryc. 93. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD). ....	168
Ryc. 94. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR). ....	170
Ryc. 95. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD). ....	171
Ryc. 96. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR). ....	172
Ryc. 97. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD). ....	173

## Spis tabel

Tab. 1 Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO. ....	24
Tab. 2. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ) (NFZ 2019). ....	26
Tab. 3. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu cukrzycy, wraz z dokładnymi zakresami wskazań. ....	27
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 05.09.2022 r. ....	34
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 05.09.2022 r. ....	34
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 05.09.2022 r. ....	35
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wildagliptyny w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 05.09.2022 r. ....	35
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań z randomizacją dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa INS+MET+SU w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 05.09.2022 r. ....	36
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań z randomizacją dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa INS+MET+SU w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 05.09.2022 r. ....	37
Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań z randomizacją dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa INS+MET+SU w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 05.09.2022 r. ....	37
Tab. 11. Podsumowanie włączonych opracowań wtórnych. ....	42
Tab. 12. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2. ....	48
Tab. 13. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu, cz.1. ....	57
Tab. 14. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu, cz.2. ....	59
Tab. 15. Dawki leczenia podstawowego stosowane w badaniach RCT włączonych do przeglądu. ....	60
Tab. 16. Ocena jakości badań RCT włączonych do przeglądu wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT). ....	61
Tab. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do przeglądu wg Cochrane (Higgins, 2011). ....	63
Tab. 18. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach RCT włączonych do przeglądu. ....	64
Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach RCT włączonych do przeglądu, cz. 1. ....	67
Tab. 20. Charakterystyka populacji chorych w badaniach RCT włączonych do przeglądu, cz. 2. ....	68



Tab. 21. Zestawienie punktów końcowych w badaniach RCT włączonych do przeglądu.....	69
Tab. 22. Liczebność chorych, którzy nie ukończyli poszczególnych badań RCT włączonych do przeglądu. ....	72
Tab. 23. Chorzy, którzy przerwali badanie Foley 2009. WIL vs SU - 104 tyg. obserwacji. ...	73
Tab. 24. Chorzy, którzy przerwali badanie Forst 2015. WIL+SU vs INS+SU - 24 tyg. obserwacji. ....	73
Tab. 25. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 24/26 tyg. obserwacji. WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU.....	74
Tab. 26. Chorzy, którzy przerwali badanie. WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET - 24 tyg. obserwacji. ....	74
Tab. 27. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 05.09.2022 r. ....	76
Tab. 28. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 05.09.2022 r. ....	76
Tab. 29. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych po 104 tyg. obserwacji. ....	79
Tab. 30. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 104 tyg. obserwacji.....	81
Tab. 31. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z HbA <sub>1c</sub> <7% po 104 tyg. leczenia. ....	82
Tab. 32. Analiza skuteczności WIL vs SU. Odsetek chorych z wyjściowym HbA <sub>1c</sub> >6,5%, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% po 104 tyg. leczenia. ....	83
Tab. 33. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% po 104 tyg. leczenia. ....	85
Tab. 34. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥0,7% po 104 tyg. leczenia. ....	86
Tab. 35. Analiza skuteczności WIL vs SU. Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥0,5% po 104 tyg. leczenia. ....	87
Tab. 36. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji. ....	88
Tab. 37. Analiza skuteczności WIL vs SU. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji - populacja PP. ....	89
Tab. 38. Analiza skuteczności WIL vs SU. Zmiana poziomu lipidów od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji - populacja PP. ....	90
Tab. 39. Analiza skuteczności WIL vs SU. Średnia zmiana parametrów oceniających funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność od wartości wyjściowych do 104 tyg. obserwacji - populacja PP. ....	93
Tab. 40. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7% bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała ≥3% po 24 tyg. leczenia. ....	95
Tab. 41. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych po 24 tyg. obserwacji. ....	97
Tab. 42. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, u których wystąpił ≥3% wzrost masy ciała po 24 tyg. obserwacji. ....	98
Tab. 43. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Zmiana masy ciała (kg) od wartości wyjściowych po 24 tyg. obserwacji. ....	99

Tab. 44. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Zmiana wyniku kwestionariusza TSQM-9 od wartości wyjściowych po 24 tyg. obserwacji. ....	99
Tab. 45. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim WIL + MET + SU vs GLA + MET + SU. ....	102
Tab. 46. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Kontrola glikemii. ....	103
Tab. 47. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Zmiana masy ciała od wartości wyjściowych. ....	104
Tab. 48. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji. ....	105
Tab. 49. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji. ....	107
Tab. 50. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 24 tyg. leczenia - badanie Kothny 2013. ....	108
Tab. 51. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z HbA <sub>1c</sub> <7% po 24 tyg. leczenia. ....	110
Tab. 52. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych z HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% po 24 tyg. leczenia - badanie Kothny 2013. ....	113
Tab. 53. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Redukcja HbA <sub>1c</sub> o 0,7% po 24 tyg. leczenia (Fonseca 2007 - dane z raportu). ....	115
Tab. 54. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji. ....	116
Tab. 55. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji. ....	116
Tab. 56. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 24 tyg. obserwacji. ....	117
Tab. 57. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zmiana średniej dobowej dawki insuliny (j./d) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji. ....	119
Tab. 58. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zmiana średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji. ....	120
Tab. 59. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne. ....	120
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji. ....	123
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Częstość występowania hipoglikemii w czasie 104 tyg. obserwacji. ....	125
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji. ....	127
Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa WIL vs SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji. ....	130
Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji. ....	136

Tab. 65. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Odsetek chorych, u których wystąpił $\geq 1$ epizod potwierdzonej hipoglikemii w ciągu 24 tyg. obserwacji. ....	138
Tab. 66. Analiza skuteczności WIL+SU vs INS+SU. Roczna częstość występowania hipoglikemii w ciągu 24 tyg. obserwacji. ....	139
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji. ....	141
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa WIL+SU vs INS+SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji. ....	144
Tab. 69. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim WIL vs GLA. ....	147
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Zdarzenia niepożądane ogółem. ....	149
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Hipoglikemia. ....	149
Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup. ....	150
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup. ....	151
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa - WIL + INS $\pm$ MET vs PLA + INS $\pm$ MET. ....	152
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji. ....	155
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS vs PLA+INS. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji - badanie Fonseca 2007. ....	160
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji - badanie Kothny 2013. ....	162
Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji. ....	165
Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji. ....	169
Tab. 80. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wildagliptynę. ....	175
Tab. 81. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wildagliptynę odnalezione w bazie VigiAccess™ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 05.09.2022 r. ....	177
Tab. 82. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	203
Tab. 83. Spis badań włączonych do przeglądu. ....	209
Tab. 84. Spis badań wykluczonych z przeglądu. ....	210
Tab. 85. Krytyczna ocena badania Foley 2009. ....	218
Tab. 86. Krytyczna ocena badania Forst 2015. ....	219

Tab. 87. Krytyczna ocena badania Lukashevich 2014. ....	220
Tab. 88. Krytyczna ocena badania LEAD-5. ....	221
Tab. 89. Krytyczna ocena badania Fonseca 2007. ....	222
Tab. 90. Krytyczna ocena badania Kothny 2013. ....	223
Tab. 91. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ). .....	224

## Bibliografia

- AACE/ACE 2020 Garber A. J., et al., Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract*, 2020, 26(1):107-139.
- ACP 2017 Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, Fitterman N, Horwath C, Kansagara D, McLean RM, Wilt TJ. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Feb 21;166(4):279-290.
- ADA 2022 American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009. PMID: 34964831.
- AOTM 2013 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, [...]. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/R\\_EK/RP\\_32\\_2013\\_Lantus\\_06.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/R_EK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf) [dostęp: 06.09.2022 r.].
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 65/206 z dnia 18 października 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tresiba Penfill, insulina degludec [...]. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/114/R\\_EK/RP\\_65\\_2016\\_Tresiba.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/114/R_EK/RP_65_2016_Tresiba.pdf) [dostęp: 06.09.2022 r.].
- Bucher 1997 Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
- ChPL Galvus Charakterystyka Produktu Leczniczego Galvus. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151216133541/anx\\_133541\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151216133541/anx_133541_pl.pdf) [dostęp 06.09.2022 r.].
- ChPL Glypviso Charakterystyka Produktu Leczniczego Glypviso. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 06.09.2022 r.].

DC 2020	Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR, Simpson S, Senior PA. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. <i>Can J Diabetes</i> . 2020 Oct;44(7):575-591.
ESC/EASD 2019	Cosentino F, et al., 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. <i>Eur Heart J</i> , 2020, 41(2):255-323.
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]</i> . The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <a href="http://www.handbook.cochrane.org">www.handbook.cochrane.org</a> .
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> . 1996;17:1-12.
Kuczerowski 2008	Kuczerowski R. „Hipoglikemia polekowa u chorych na cukrzycę typu 2” <i>Diabetologia Praktyczna</i> 2008; 9; 6: 277-284.
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> . <i>Lancet</i> . 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>PLoS Med</i> . 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. Epub 2009 Jul 21.
NFZ 2019	Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca.” 2019.
Novartis Database	Novartis. Clinical Trials Results Database. <a href="https://www.novctrd.com/#!/clinicaltrialresults?category=MedicalCondition">https://www.novctrd.com/#!/clinicaltrialresults?category=MedicalCondition</a> [dostęp 06.09.2022 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.
PTD 2022	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. <i>Curr Top Diabetes</i> , 2022; 2 (1): 1-134. <a href="https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf">https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf</a> [dostęp 06.09.2022 r.].
Schernthaner 2004	Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, Novials A, Rottiers R, Rutten GE, Shaw KM. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and

- glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest. 2004 Aug;34(8):535-42.
- SIGN 2017 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 154. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. A national clinical guideline. 2017. <https://www.sign.ac.uk/media/1090/sign154.pdf> [dostęp: 05.09.2022 r.]
- Szczekliak 2019 Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.