

Wildagliptyna/metformina (Vimetso®) 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	6
Streszczenie	8
Słowa kluczowe	24
1 Cel raportu	25
2 Analiza problemu decyzyjnego	27
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	28
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	29
3 Metody	32
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	32
3.1.1 Kryteria włączenia	32
3.1.2 Kryteria wykluczenia	34
3.2 Źródła danych	34
3.3 Strategia wyszukiwania badań	35
3.4 Selekcja informacji	39
3.5 Ocena wiarygodności badań	40
3.6 Strategia ekstrakcji danych	40
3.7 Analiza statystyczna	41
4 Wyniki przeglądu systematycznego	42
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	42
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych	50
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	54
4.2.1 Metody badań randomizowanych	58
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	66
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	69
4.2.4 Charakterystyka populacji	72
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	76
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia	79
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	86
5 Analiza skuteczności	88
5.1 WIL + MET vs SU + MET	89
5.1.1 52 tygodnie obserwacji	94
5.1.1.1 Kontrola glikemii	94
5.1.1.1.1 Zmiana HbA _{1c} od wartości początkowych	94
5.1.1.1.2 Roczna procentowa zmiana HbA _{1c}	97
5.1.1.1.3 Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie	98
5.1.1.1.4 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7%	99

5.1.1.1.5	Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii	101
5.1.1.1.6	Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} ≤6,5%	102
5.1.1.1.7	Redukcja HbA _{1c} o ≥1%	103
5.1.1.1.8	Redukcja HbA _{1c} o ≥0,7%.....	105
5.1.1.1.9	Redukcja HbA _{1c} o ≥0,5%.....	106
5.1.1.1.10	Zmiana FPG od wartości początkowych	107
5.1.1.2	Zmiana masy ciała od wartości początkowych	107
5.1.1.3	Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne	108
5.1.1.4	Gospodarka lipidowa	108
5.1.1.5	Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność	109
5.1.2	104 tygodnie obserwacji	109
5.1.2.1	Kontrola glikemii	109
5.1.2.1.1	Zmiana HbA _{1c} od wartości początkowych	109
5.1.2.1.2	Roczna procentowa zmiana HbA _{1c}	110
5.1.2.1.3	Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7%	110
5.1.2.1.4	Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii	111
5.1.2.1.5	Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii i bez wzrostu masy ciała ≥3% (analiza <i>post hoc</i> na podstawie publikacji Bader 2013).....	112
5.1.2.1.6	Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} ≤6,5%	115
5.1.2.1.7	Zmiana FPG od wartości początkowych	116
5.1.2.2	Zmiana masy ciała od wartości początkowych	117
5.1.2.3	Gospodarka lipidowa	117
5.1.2.4	Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność	118
5.1.2.5	Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie	118
5.1.2.6	Popościkowe stężenie poszczególnych parametrów	120
5.1.3	Dei Cas 2017	121
5.1.4	Derosa 2014.....	121
5.2	WIL + MET + SU vs GLA + MET + SU	123
5.2.1	Kontrola glikemii.....	126
5.2.2	Zmiana masy ciała od wartości początkowych.....	127
5.3	WIL + MET + INS vs PLA + MET + INS	127
5.3.1	Kontrola glikemii.....	127
5.3.1.1	Zmiana HbA _{1c} od wartości początkowych	127
5.3.1.2	Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie	128
5.3.1.3	Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7%	129
5.3.1.4	Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} ≤6,5%.....	130
5.3.1.5	Zmiana FPG od wartości początkowych.....	130
5.3.2	Zmiana masy ciała od wartości początkowych.....	131
5.3.3	Zmiana średniej dobowej dawki insuliny	131

5.3.4	Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne	131
6	Analiza bezpieczeństwa	133
6.1	WIL+MET vs SU+MET.....	133
6.1.1	52 tygodnie obserwacji	138
6.1.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	138
6.1.1.2	Hipoglikemia.....	143
6.1.1.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane	147
6.1.1.4	Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA	154
6.1.2	104 tygodnie obserwacji	160
6.1.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	160
6.1.2.2	Hipoglikemia.....	163
6.1.2.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane	166
6.1.2.4	Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA	174
6.1.3	Dei Cas 2017	182
6.1.4	Derosa 2014.....	183
6.2	WIL + MET + SU vs GLA + MET + SU	184
6.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	186
6.2.2	Hipoglikemia.....	186
6.2.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane	187
6.2.4	Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA	187
6.3	WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET	190
6.3.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	190
6.3.2	Hipoglikemia.....	193
6.3.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane	196
6.3.4	Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA	199
7	Analiza efektywności praktycznej	204
7.1	Badanie EDGE	207
7.1.1	Mathieu 2013 (publikacja główna).....	208
7.1.2	Brath 2016.....	209
7.1.3	Brath 2017.....	210
7.1.4	Göke 2014a.....	212
7.1.5	Göke 2014b	213
7.1.6	Hoste 2014	214
7.1.7	Saab 2015	216
7.2	Blüher 2012 (PROVIL)	217
7.3	Detournay 2015	219
7.4	Kolaczynski 2016.....	220
7.5	Ocena jakości badań efektywności praktycznej	221

8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	227
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	227
	227	
8.2	Europejska Agencja Leków.....	227
8.3	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	228
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	229
9	Ograniczenia	231
10	Dyskusja	235
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań	243
12	Wnioski	255
13	Aneks	258
13.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	258
13.2	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane	259
13.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	261
13.4	Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS).....	266
	13.4.1 Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	266
	13.4.2 Wersja dla badań kohortowych	267
13.5	Metoda Buchera	269
13.6	Spis badań włączonych	270
13.7	Spis badań wykluczonych.....	273
13.8	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	282
13.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	290
	Spis rycin	292
	Spis tabel	298
	Bibliografia	304

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 _{1c}	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
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SU	po pochodna sulfonilomocznika
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TG	trójglicerydy
TSH	hormon tyreotropowy
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 leku złożonego wildagliptyna/metformina w leczeniu cukrzycy typu 2 we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Vimetso® (ChPL Vimetso).

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Vimetso® -
- obejmuje stosowanie leku złożonego wildagliptyna/metformina, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

- u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu chlorowodoru metforminy w monoterapii;
- u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy, w postaci oddzielnych tabletek;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

W niniejszej analizie uwzględniono zatem następujące populacje chorych:

- **po nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego - metforminy;**
- **po nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych, w tym metforminy;**
- **uzupełniająco w stosunku do insuliny w połączeniu z metforminą.**

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 leczeni wcześniej metforminą,
- chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika,
- chorzy leczeni wcześniej metforminą i insuliną w stałej dawce.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Vimetso) lek złożony wildagliptyna/metformina wskazany 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 łącznie¹; 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.

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

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 leczonych metforminą: **pochodna sulfonylomocznika+metformina,**
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika: **insulina bazowa+metformina,**
- u chorych leczonych metforminą i insuliną: **intensyfikacja leczenia insuliną+metformina.**

Metody

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą, wildagliptyny w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz wildagliptyny w połączeniu z metforminą i insuliną 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 11 opracowań wtórnych spełniających cechy przeglądu systematycznego i opublikowanych po 2018 roku, które były niskiej lub krytycznie niskiej jakości wg skali AMSTAR 2, z wyjątkiem 1 przeglądu Cochrane, który oceniono wysoko. Wnioski z włączonych do przeglądu opracowań wtórnych wskazują na porównywalną skuteczność wildagliptyny i pochodnej sulfonylomocznika w kontroli glikemii, jednocześnie podkreślając 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. Wnioski autorów badań wtórnych wskazują na mniej powikłań makronaczyniowych, mniej zdarzeń niepożądanych oraz większą insulinowrażliwość u chorych leczonych wildagliptyną w porównaniu do pochodnej 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.

Randomizowane badania kliniczne:

WIL+MET vs SU+MET:

Do przeglądu włączono 4 badania RCT porównujące stosowanie wildagliptyny z pochodną sulfonylomocznika w terapii dwulekowej z metforminą: Ferrannini 2009 (52 tyg.)/Matthews 2010 (104 tyg.), Filozof 2010 (52 tyg.), Dei Cas 2017 (12 mies.) i Derosa 2014 (24 tyg.).

Mając na uwadze taki sam okres obserwacji (52 tyg.), w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono metaanalizę wyników badania Ferrannini 2009 i Filozof

2010, uznając glimepiryd i gliklazyd jako ten sam komparator (pochodna sulfonylomocznika), natomiast wyniki opublikowane w Matthews 2010 przedstawiono osobno ze względu na 2-krotnie dłuższy okres obserwacji (104 tyg.).

Dei Cas 2017 oraz Derosa 2014 były jednośrodkowymi badaniami o małej liczebności grup, w których pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły pomiaru parametrów laboratoryjnych, a nie kontroli glikemii. Ponadto, sposób raportowania wyników nie pozwolił na przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej, w tym uwzględnienie wyników w metaanalizach. W związku z powyższym, wyniki badań Dei Cas 2017 i Derosa 2014 przedstawiono osobno.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika, jako terapii dodanych do metforminy na podstawie badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010, a więc po 52 tygodniach obserwacji, wykazała:

- w zakresie kontroli glikemii:
 - Wyniki badania Ferrannini 2009 w populacji PP wskazują na istotnie statystycznie mniejszą redukcję HbA_{1c} względem wartości początkowych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET (MD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,15], p=0,001), przy czym zgodnie z wnioskami autorów badania górna granica 97,5% przedziału ufności dla różnicy pomiędzy grupami MD=0,09 [97,5%: 0,02; 0,16] nie przekracza wcześniej zdefiniowanej wartości 0,3%, w związku z czym potwierdzono hipotezę *non-inferiority* - terapia WIL+MET jest nie gorsza od terapii SU+MET w redukcji HbA_{1c}. W badaniu Filozof 2010 w populacji PP nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET i SU+MET w redukcji HbA_{1c} od wartości początkowych (MD=0,04 [95% CI: -0,13; 0,21], p=ns). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w rocznej procentowej zmianie HbA_{1c}.
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w odsetku chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%, którzy osiągnęli poziom HbA_{1c} <7% po 52 tyg. leczenia.
 - Poziom HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii po 52 tyg. leczenia osiągnął istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET (OR=1,30 [95% CI: 1,10; 1,54], p=0,002, RD=0,07 [95% CI: 0,02; 0,11], p=0,002, NNT_{52 tyg.}=16 [95% CI: 10; 42]).
 - Odsetek chorych z HbA_{1c} ≤6,5% po 52 tyg. leczenia był istotnie statystycznie mniejszy w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w populacji PP (OR=0,68 [95% CI: 0,47; 0,99], p=0,04, RD=-0,06 [95% CI: -0,11; -0,002], p=0,04, NNT=na), jednak nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej w populacji ITT.
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w redukcji FPG po 52 tyg. leczenia.
- w zmianie masy ciała od wartości początkowej:
 - W badaniu Ferrannini 2009 obserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości początkowych w grupie WIL+MET i wzrost średniej masy

ciała w grupie SU+MET, co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść WIL+MET (MD=-1,79 kg [95% CI: -2,11; -1,47], $p<0,00001$).

- W badaniu Filozof 2010 dostępne dane nie pozwoliły na przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych, jednak zgodnie z publikacją w grupie WIL+MET obserwowano istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do grupy SU+MET (+0,08 kg vs +1,36 kg, $p<0,001$).
- w gospodarce lipidowej:
 - W badaniu Ferrannini 2009 wszystkie parametry lipidowe uległy większej poprawie w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET. Większość zmian była umiarkowana (<10% w porównaniu do wartości początkowych), ale stężenie trójglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (TC), wszystkich lipoprotein z wyjątkiem lipoprotein o wysokiej gęstości (nie-HDL-C) oraz lipoprotein o bardzo niskiej gęstości zmalało istotnie statystycznie bardziej w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET ($p<0,001$).
- w parametrach oceniających funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność:
 - W badaniu Filozof 2010 w grupie WIL+MET obserwowano redukcję stężenia insuliny i proinsuliny na czczo od wartości wyjściowych, natomiast w grupie SU+MET - wzrost, co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami ($p<0,001$ w przypadku obu punktów końcowych). Z kolei redukcja stosunku proinsulina/insulina oraz wskaźnika HOMA-IR była istotnie statystycznie większa w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (odpowiednio $p<0,001$ i $p=0,016$), co świadczy o lepszym funkcjonowaniu komórek beta oraz mniejszej insulinooporności w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonylmocznika, jako terapii dodanych do metforminy na podstawie publikacji Matthews 2010, a więc po 104 tygodniach obserwacji, wykazała:

- w zakresie kontroli glikemii:
 - Wyniki badania Matthews 2010 w populacji ITT wskazują na istotnie statystycznie mniejszą redukcję HbA_{1c} względem wartości początkowych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET (MD=0,10 [95% CI: 0,04; 0,16], $p=0,0004$), przy czym zgodnie z wnioskami autorów badania górna granica 97,5% przedziału ufności dla różnicy pomiędzy grupami MD=0,09 [97,5%: 0,0; 0,2] nie przekracza wcześniej zdefiniowanej wartości 0,3%, w związku z czym potwierdzono hipotezę *non-inferiority* - terapia WIL+MET jest nie gorsza od terapii SU+MET w redukcji HbA_{1c}. W badaniu Matthews 2010 w populacji PP nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET i SU+MET w redukcji HbA_{1c} od wartości początkowych (MD=0,04 [95% CI: -0,13; 0,21], $p=ns$).
 - Roczną zmianę HbA_{1c} (ang. *coefficient of failure*, CoF) oceniano pomiędzy 24 a 104 tyg. W populacji ITT, CoF był istotnie statystycznie lepszy w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (0,4% HbA_{1c} rocznie vs 0,5% HbA_{1c} rocznie, $p=0,008$).

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w odsetku chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%, którzy osiągnęli poziom HbA_{1c} <7% po 104 tyg. leczenia.
- Poziom HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii po 104 tyg. leczenia osiągnął istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET (OR=1,39 [95% CI: 1,15; 1,67], p=0,0006, RD=0,07 [95% CI: 0,03; 0,11], p=0,0005, NNT_{104 tyg.}=15 [95% CI: 9; 33]).
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w odsetku chorych z HbA_{1c} ≤6,5% po 104 tyg. badania.
- W grupie WIL+MET obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję FPG w porównaniu do grupy SU+MET po 104 tyg. badania w populacji ITT (MD=0,17 [95% CI: 0,03; 0,31], p=0,02), przy czym w populacji PP nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
- w zmianie masy ciała od wartości początkowej:
 - W badaniu Matthews 2010 obserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości początkowych w grupie WIL+MET (-0,26 kg) i wzrost średniej masy ciała w grupie SU+MET (+1,19 kg), co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść WIL+MET (MD=-1,45 kg [95% CI: -1,76; -1,14], p<0,00001).
- w gospodarce lipidowej:
 - Wildagliptyna wpływała umiarkowanie korzystnie na stężenie lipidów na czczo z istotnie statystycznie znaczącymi różnicami na korzyść WIL+MET w porównaniu do SU+MET w przypadku trójglicerydów (p=0,039), nie-HDL-C (p<0,001) i cholesterolu całkowitego (p<0,001).
- w parametrach oceniających funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność:
 - Stosunek proinsuliny do insuliny na czczo uległ istotnie statystycznie większej redukcji względem wartości początkowych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET (p=0,001), wskazując na lepsze funkcjonowanie komórek beta w grupie WIL+MET.
 - Insulinooporność, oceniana za pomocą wskaźnika HOMA-IR, wzrosła istotnie statystycznie mniej względem wartości początkowych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET (p=0,01).
- w czasie utrzymywania się odpowiedzi na leczenie:
 - Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako czas od początkowej odpowiedzi (najniższy poziom HbA_{1c}, który został osiągnięty przez pacjenta w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia) do wzrostu o >0,3% w stosunku do początkowej odpowiedzi był dłuższy w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET w każdej analizowanej populacji chorych. Jedynie w subpopulacji chorych z HbA_{1c} <7%, czasem trwania choroby ≥5 lat oraz ≥10 lat nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.
- w popożyłkowym stężeniu poszczególnych parametrów:

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET i SU+MET w redukcji stężenia glukozy poposiłkowej oraz wskaźnika insulina/glukagon.
- W grupie WIL+MET obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost stężenia insuliny od wartości wyjściowych w porównaniu do grupy SU+MET ($p=0,017$).
- W grupie WIL+MET obserwowano redukcję poziomu glukagonu od wartości wyjściowych, natomiast w grupie SU+MET - wzrost, co dało istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść WIL+MET ($p<0,001$). Wzrost stężenia GLP-1 był istotnie statystycznie większy w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET ($p<0,001$), natomiast wzrost wskaźnika ISR-G - istotnie statystycznie mniejszy ($p=0,022$).

W badaniu Dei Cas 2017 wykazano długotrwały korzystny wpływ wildagliptyny na poziom EPC i SDF-1 α , tym samym sugerując korzystny wpływ na integralność naczyń, ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i zgonu, czego nie zaobserwowano w grupie glibenklamidu. Spośród predefiniowanych, ocenianych w niniejszym przeglądzie punktów końcowych, w badaniu Dei Cas 2017 po 12 mies. obserwacji wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem redukcji poziomu HbA_{1c} (-0,7 vs -0,6%) i FPG (-26 vs -21 mg/dl) - w obu grupach obserwowano istotną poprawę glikemii na podobnym poziomie. Nie obserwowano również istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany BMI (-5 vs 0 kg/m²) oraz stężenia lipidów.

W badaniu Derosa 2014 po 6 mies. leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w redukcji HbA_{1c} (-1,0 vs -1,0%), stężenia glukozy na czczo FPG (-13 vs -14 mg/dl), stężenia glukozy poposiłkowej PPG (-17 vs -20 mg/dl), stężenia proinsuliny na czczo (-1,42 vs -1,47 μ U/ml), stosunku proinsuliny do insuliny na czczo (-0,066 vs -0,098), stężenia glukagonu (-12,5 vs -6,9 pmol/l), stężenia HDL-C (+3,0 vs +2,0 mg/dl), wskaźnika r (-1,0 vs -0,4 ng/ml), RBP-4 (-14,5 vs 2,8) oraz stężenia wisfatyny (-11 vs -2,8 ng/ml). Po 6 mies. leczenia w grupie WIL+MET obserwowano redukcję masy ciała i BMI (-1,5 kg, -0,5 kg/m²), natomiast w grupie SU+MET obserwowano wzrost tych parametrów (+1,2 kg, +0,4 kg/m²), co dało istotne statystycznie różnice na korzyść WIL+MET (odpowiednio: $p=0,041$ i $p=0,046$). Po 6 mies. leczenia obserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami WIL+MET vs SU+MET pod względem stężenia insuliny na czczo (-0,7, +1,6 μ U/ml, $p=0,035$), wskaźnika HOMA-IR (-0,85 vs +0,47, $p=0,047$), wskaźnika insulino-wrażliwości M (+1,0 vs +0,6 μ mol min⁻¹ kg⁻¹, $p=0,039$), stężenia cholesterolu całkowitego (-14,3 vs -2,6 mg/dl, $p=0,048$), stężenia LDL-C (-13,8 vs -1,2 mg/dl, $p=0,044$), stężenia trójglicerydów (-19,2 vs -17,4 mg/dl, $p=0,043$) oraz stężenia waspiny (-0,6 vs -0,1 ng/ml, $p=0,044$). Zgodnie z wnioskami autorów badania Derosa 2014, pomimo podobnej skuteczności WIL+MET oraz SU+MET w kontrolowaniu glikemii, terapia WIL+MET okazała się bardziej skuteczna w redukcji insulinooporności, poprawie funkcjonowania komórek beta oraz redukcji lipemii poposiłkowej.

Analiza bezpieczeństwa, dotycząca porównania WIL+MET vs SU+MET, na podstawie metaanalizy badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010 po 52 tyg. obserwacji, wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:

- Wyniki badania Ferrannini 2009 wskazują, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (OR=0,68 [95% CI: 0,57; 0,82], $p<0,0001$, RD=-0,07 [95% CI: -0,10; -0,03], $p<0,0001$, NNH=na), czego nie potwierdziły wyniki badania Filozof 2010, gdzie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie.
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia:
 - Wyniki badania Ferrannini 2009 wskazują, że zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (OR=0,60 [95% CI: 0,44; 0,82], $p=0,001$, RD=-0,03 [95% CI: -0,05; -0,01], $p=0,001$, NNH=na), czego nie potwierdziły wyniki badania Filozof 2010, gdzie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem:
 - Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, raportowane w badaniu Ferrannini 2009, występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (OR=0,38 [95% CI: 0,32; 0,46], $p<0,00001$, RD=-0,18 [95% CI: -0,21; -0,15], $p<0,00001$, NNH=na).
- poważne zdarzenia niepożądane:
 - Poważne zdarzenia niepożądane występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (OR=0,73 [95% CI: 0,58; 0,93], $p=0,009$, RD=-0,02 [95% CI: -0,04; -0,01], $p=0,009$, NNH=na).
- potwierdzone zdarzenia niepożądane sercowo- i mózgowo-naczyniowe:
 - Potwierdzone zdarzenia niepożądane sercowo- i mózgowo-naczyniowe, występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (OR=0,55 [95% CI: 0,31; 0,96], $p=0,04$, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,001], $p=0,03$, NNH=na).
- zgony:
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem częstości występowania zgonów.
- hipoglikemia:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w badaniu Ferrannini 2009 po 52 tyg. leczenia występowała:
 - hipoglikemia łącznie: OR=0,09 [95% CI: 0,06; 0,13], $p<0,00001$, RD=-0,15 [95% CI: -0,17; -0,12], $p<0,00001$, NNH=na;
 - hipoglikemia ciężka: OR=0,05 [95% CI: 0,00; 0,80], $p=0,03$, RD=-0,01 [95% CI: -0,01; -0,002], $p=0,002$, NNH=na;

- hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia: OR=0,04 [95% CI: 0,00; 0,73], p=0,03, RD=-0,01 [95% CI: -0,01; -0,003], p=0,001, NNH=na;
 - hipoglikemia u pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c <7%: OR=0,08 [95% CI: 0,04; 0,15], p<0,00001, RD=-0,17 [95% CI: -0,20; -0,14], p<0,00001, NNH=na.
- poszczególne zdarzenia niepożądane:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 52 tyg. obserwacji występowały zawroty głowy w badaniu Ferrannini 2009 (nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zawrotów głowy w badaniu Filozof 2010), zmęczenie, astenia, drżenie, nadpotliwość, głód.
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania zapalenia nosogardła, bólu głowy, grypy, biegunki, bólu pleców, nudności i nadciśnienia po 52 tyg. obserwacji.
 - zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 52 tyg. obserwacji występowały zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania zaburzeń serca, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń psychicznych, zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń naczyniowych po 52 tyg. obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa, dotycząca porównania WIL+MET vs SU+MET, na podstawie publikacji Matthews 2010 po 104 tyg. obserwacji, wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały zdarzenia niepożądane łącznie: OR=0,78 [95% CI: 0,64; 0,95], p=0,01, RD=-0,03 [95% CI: -0,06; -0,01], p=0,01, NNH=na.
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: OR=0,76 [95% CI: 0,60; 0,97], p=0,03, RD=-0,02 [95% CI: -0,04; -0,00], p=0,02, NNH=na.
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=0,39 [95% CI: 0,34; 0,46], p<0,00001, RD=-0,19 [95% CI: -0,22; -0,16], p<0,00001, NNH=na.

- poważne zdarzenia niepożądane:
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie 104 tyg. obserwacji.
- zgony:
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem częstości występowania zgonów w czasie 104 tyg. obserwacji.
- hipoglikemia:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET po 104 tyg. leczenia występowała hipoglikemia łącznie: OR=0,10 [95% CI: 0,07; 0,15], $p < 0,00001$, RD=-0,16 [95% CI: -0,18; -0,14], $p < 0,00001$, NNH=na.
- poszczególne zdarzenia niepożądane:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały zawroty głowy, zmęczenie, astenia, drżenie, nadpotliwość, głód, obrzęk obwodowy.
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania zapalenia nosogardła, bólu głowy, grypy, biegunki, bólu pleców, nudności, nadciśnienia, bólu kończyn, zapalenia oskrzeli, bólu stawów, zapalenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, zapalenia kości i stawów po 104 tyg. obserwacji.
- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały zaburzenia ucha i błędnika, zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, nieprawidłowe wyniki badań, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.
 - Istotnie statystycznie częściej w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały zakażenia i zarażenia pasożytnicze.
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania zaburzeń serca, zaburzeń oka, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń psychicznych, zaburzeń nerek i układu moczowego, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń naczyniowych po 52 tyg. obserwacji.

W badaniu DeI Cas 2017 w grupie SU+MET istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy WIL+MET obserwowano występowanie hipoglikemii łącznie (OR=0,04 [95% CI: 0,00; 0,83, $p=0,04$, RD=-0,21 [95% CI: -0,37; -0,04], $p=0,01$, NNH_{24 tyg.}=na). W grupie SU+MET wykazano trend w kierunku większej częstości występowania hipoglikemii łagodnej w

porównaniu do grupy WIL+MET, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=0,06 [95% CI: 0,00; 1,10], p=ns, RD=-0,17 [95% CI: -0,32; -0,01], p=0,03, NNH_{24 tyg.}=na). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania hipoglikemii ciężkiej.

W badaniu Derosa 2014 u 8/81 (10%) pacjentów w grupie SU/MET wystąpiła hipoglikemia prowadząca do przerwania leczenia, natomiast w grupie wildagliptyny nie odnotowano żadnego zdarzenia hipoglikemii powodującej przerwanie leczenia, co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść WIL (OR=0,05 [95% CI: 0,00; 0,88], p=0,04, RD=-0,10 [95% CI: -0,17; -0,03], p=0,004, NNH_{24 tyg.}=na).

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 - Lukashevich 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_{1c} oraz odsetku chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% i HbA_{1c} ≤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 + MET + INS vs PLA + MET + INS

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z metforminą i 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 metforminy i insuliny oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego porównującego bezpośrednie stosowanie wildagliptyny z placebo w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez (Kothny 2013), gdzie 61,5% chorych stosowało metforminę, przy czym w pierwszej kolejności korzystano z danych z raportu dla subpopulacji +MET (wyłącznie chorzy stosujący metforminę). Okres obserwacji wynosił 24 tyg.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do insuliny i metforminy (wyniki dla subpopulacji +MET, chyba że zaznaczono inaczej) po 24 tygodniach obserwacji, wykazała:

- w zakresie kontroli glikemii:
 - 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=-0,63 [95% CI: -0,88; -0,38], $p < 0,00001$).

- 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 (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_{24 tyg.}=7 [95% CI: 5; 13]).
- W grupie WIL+INS+MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% w porównaniu do grupy PLA+INS+MET po 24 tyg. leczenia (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_{24 tyg.}=7 [95% CI: 5; 13]). Taką samą zależność obserwowano u chorych z wyjściowym HbA_{1c} 7-8% (OR=5,82 [95% CI: 1,13; 30,05], p=0,04, RD=0,21 [95% CI: 0,03; 0,38], p=0,02, NNT_{24 tyg.}=5 [95% CI: 3; 33]).
- W grupie WIL+INS+MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5% w porównaniu do grupy PLA+INS+MET po 24 tyg. leczenia (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_{24 tyg.}=13 [95% CI: 8; 36]).
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS+MET oraz PLA+INS+MET pod względem zmiany FPG od wartości wyjściowych.
- w zakresie zmiany masy ciała od wartości początkowych:
 - Obserwowano niewielki wzrost średniej masy ciała w grupie WIL+INS±MET (+0,1 kg) oraz redukcję w grupie PLA+INS±MET (-0,4 kg), jednak dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej dla różnicy na poziomie 0,5 kg pomiędzy grupami (wyniki dla populacji całkowitej).
- w zakresie zmiany średniej dobowej dawki insuliny:
 - Obserwowano większą redukcję średniej dobowej dawki insuliny w grupie WIL+INS±MET (-1,10 j./d) w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (-0,19 j./d) (MD=-0,91 j./d), jednak dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej (wyniki dla populacji całkowitej).
- w stosowaniu leków doraźnych:
 - 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 (wyniki dla populacji całkowitej).

Analiza bezpieczeństwa wildagliptyny w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do insuliny i metforminy (wyniki dla populacji całkowitej) po 24 tygodniach obserwacji, wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
 - Zdarzenia niepożądane łącznie występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (OR=1,51 [95% CI: 1,04; 2,19], p=0,03, RD=0,10 [95% CI: 0,01; 0,19], p=0,03, NNH_{24 tyg.}= 9 [95% CI: 5; 100]).
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w częstości występowania zdarzeń

niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku, zgonów i zdarzeń niepożądanych o określonym ryzyku.

- hipoglikemia:
 - 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, zakażenia górnych dróg oddechowych i drżenia.
- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:
 - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze występowały istotnie statystycznie częściej w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (OR=2,03 [95% CI: 1,07; 3,82], p=0,03, RD=0,06 [95% CI: 0,01; 0,12], p=0,03, NNH_{24 tyg.}=15 [95% CI: 8; 126] oraz 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_{24 tyg.}=12 [95% CI: 6; 118]).
 - Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zaburzeń psychicznych w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (OR=3,03 [95% CI: 0,96; 9,54], p=ns, RD=0,03 [95% CI: 0,001; 0,07], p=0,05, NNH_{24 tyg.}=28 [95% CI: 14; 1315]), jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.
 - 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

Do analizy efektywności praktycznej włączono 4 badania, z których większość dotyczyła porównania terapii dwulekowych: WIL+MET vs SU+MET. Wykazano, że w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wildagliptyna jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna w kontroli glikemii i jest związana z 2-4-krotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika. Wyniki opracowania wtórnego Ahrén 2014 wskazują, że efektywność wildagliptyny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest porównywalna ze skutecznością kliniczną uzyskaną w badaniach RCT, podczas gdy efektywność pochodnej sulfonilomocznika jest mniejsza w porównaniu do skuteczności klinicznej, co może być związane z obawą wystąpienia hipoglikemii. W związku z powyższym, można spodziewać się przewagi wildagliptyny nad pochodną sulfonilomocznika w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wnioski

WIL + MET vs SU + MET

Na podstawie zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą wykazuje nie gorszą skuteczność w kontroli glikemii niż pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. Większe korzyści wynikające ze stosowania wildagliptyny w połączeniu z metforminą pod względem kontroli glikemii wykazano w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. **Na podstawie badań dotyczących efektywności praktycznej dowiedziono, że stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą jest związane z istotnie statystycznie większą skutecznością w zakresie kontroli glikemii niż stosowanie pochodnej sulfonilomocznika i metforminy.**

Istotnie statystycznie większą korzyść kliniczną wildagliptyny nad pochodną sulfonilomocznika w terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą wykazano w zakresie zmiany masy ciała (obserwowano redukcję masy ciała w grupie wildagliptyny i wzrost masy ciała w grupie pochodnej sulfonilomocznika), zmiany parametrów lipidowych, czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, funkcjonowania komórek beta oraz insulinooporności.

Niekwestionowaną przewagę wildagliptyny nad pochodną sulfonilomocznika stanowi **istotnie statystycznie mniejsza częstość występowania hipoglikemii, w tym hipoglikemii ciężkiej i hipoglikemii powodującej przerwanie leczenia**, potwierdzona w badaniach klinicznych oraz badaniach efektywności praktycznej. Przewagę inhibitorów DPP-4 nad pochodnymi sulfonilomocznika pod względem mniejszej częstości występowania hipoglikemii potwierdzają wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022), wytyczne *American Diabetes Association* (ADA 2022) oraz wytyczne *Diabetes Canada* (DC 2020), które zalecają stosowanie inhibitorów DPP-4, do których należy wildagliptyna, w leczeniu cukrzycy typu 2 w sytuacji zagrożenia wystąpieniem hipoglikemii.

Na podstawie analizowanych dowodów można również wnioskować, że **wildagliptyna ma bardziej korzystny profil bezpieczeństwa niż pochodne sulfonilomocznika - stosowanie wildagliptyny związane było z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz kilku poszczególnych zdarzeń niepożądanych, przy braku przewagi pochodnej sulfonilomocznika nad wildagliptyną dla żadnego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa.**

WIL + MET + SU vs INS + MET + SU

Zbliżoną skuteczność pod względem redukcji HbA_{1c} 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 + MET + INS vs PLA + MET + INS

W badaniu **wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść wildagliptyny w zakresie kontroli glikemii, tj. zmiany HbA_{1c}**, 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_{1c}. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których występowały epizody hipoglikemii. Dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej dla różnicy w zmianie masy ciała na poziomie 0,5 kg pomiędzy grupami. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, jak również zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych była istotnie statystycznie większa w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy placebo, co jest uzasadnione w przypadku porównania z brakiem leczenia.

Opracowania wtórne

Wnioski z włączonych do przeglądu opracowań wtórnych wskazują na porównywalną skuteczność wildagliptyny i pochodnej sulfonilomocznika w kontroli glikemii, jednocześnie podkreślając **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. Wnioski autorów badań wtórnych wskazują na **mniej powikłań makronaczyniowych, mniej zdarzeń niepożądanych oraz większą insulinowrażliwość u chorych leczonych wildagliptyną** w porównaniu do pochodnej 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. W przypadku porównania z pochodną sulfonilomocznika **wildagliptynę charakteryzuje korzystny wpływ na masę ciała, profil lipidowy, funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność 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 badaniach efektywności praktycznej oraz 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. na kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trzylekowej, w wytycznych NICE 2022 - w terapii dwu- i trzylekowej, 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.

Podanie preparatu złożonego w postaci jednej tabletki może być również związane z podniesieniem komfortu pacjenta, a mniejsza liczba tabletek i wygoda dawkowania, przekładają się na **poprawę szeroko pojętej współpracy pacjenta z lekarzem (*adherence*)**, zarówno mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (*compliance*), jak i wytrwałością terapeutyczną (*persistance*), co pozwoli na dalsze zwiększanie skuteczności leczenia przeciwcukrzycowego.

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, metformina, cukrzyca typu 2, analiza kliniczna

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leku złożonego wildagliptyna/metformina w leczeniu cukrzycy typu 2 we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Vimetso® (ChPL Vimetso).

Wildagliptyna należy do grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), natomiast metformina jest pochodną biguanidu. Preparat złożony wildagliptyna/metformina to lek podawany doustnie w postaci tabletek powlekanych. Po raz pierwszy został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicine Agency*) w listopadzie 2007 roku, jako produkt leczniczy wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy glikemii (ChPL Eucreas).

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Vimetso® - - obejmuje stosowanie leku złożonego wildagliptyna/metformina, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

- u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu chlorowodorku metforminy w monoterapii;
- u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy, w postaci oddzielnych tabletek;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

W niniejszej analizie uwzględniono zatem następujące populacje chorych:

- **po nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego - metforminy;**
- **po nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych, w tym metforminy;**
- **uzupełniająco w stosunku do insuliny w połączeniu z metforminą.**

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 leczeni wcześniej metforminą,
- chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika,
- chorzy leczeni wcześniej metforminą i insuliną w stałej dawce.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Vimetso) lek złożony wildagliptyna/metformina wskazany 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 łącznie²; akarboza - 0,8% udział w rynku

² Na podstawie danych sprzedażowych pioglitazonu (dane Wnioskodawcy) oraz danych sprzedażowych metforminy i pochodnych sulfonilomocznika (dane NFZ: raport NFZ z 2019 r. i Komunikat DGL).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w odrębnym dokumencie: [REDACTED]

[REDACTED] *Wildagliptyna/metformina (Vimetso®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.* Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego wildagliptyna/metformina 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"> • metforminy w monoterapii; • metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika; • stałej dawki insuliny w połączeniu z metforminą.
Interwencja (I)	Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> • wildagliptyna + metformina; • wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika; • wildagliptyna + metformina + insulina.
Komparator (C)	Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonylomocznika + metformina; • insulina bazowa + metformina + pochodna sulfonylomocznika; • intensyfikacja insulinoterapii + metformina*.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana HbA_{1c} od wartości początkowych; ○ roczna procentowa zmiana HbA_{1c}; ○ odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie; ○ odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%; ○ odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5%; ○ odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii; ○ odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała; ○ redukcja HbA_{1c} o ≥1%, ≥0,7%, ≥0,5% ○ zmiana FPG od wartości początkowych; • zmiana masy ciała; • odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne; • zmiany w gospodarce lipidowej; • zmiana parametrów oceniających funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • poposłtkowe stężenie parametrów cukrzycowych; • zmiana wyniku kwestionariusza TSQM-9; • zmiana średniej dobowej dawki insuliny; • zmiana średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny; • jakość życia. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • poważne zdarzenia niepożądane; • zgony; • inne istotne klinicznie zdarzenia niepożądane; • hipoglikemia; • 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.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

* w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z metforminą i insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii w połączeniu z metforminą - 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 nieznana (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 (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na ~200. 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 Collaborati on (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/metformina) w ramach grupy limitowej 258.0 *Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4* w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy w maksymalnej 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.

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

W

umieszczono zestawienie aktualnie refundowanych grup leków wraz z 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 1 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 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 ≥ 30 kg/m ² 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 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 nier refundowane) są także leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd), inhibitory DPP-4 (saksagliptyna, linagliptyna), glinidy (pochodne metyglinidu i fenyloalaniny) - repaglinid oraz pochodna sulfonilomocznika - glikwidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rozyglitazon - lek będący przedstawicielem glitazonów (pochodne tiazolidynodionu). Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nier refundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynodionu - pioglitazon.

Informacje dotyczące substancji aktualnie refundowanych w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* ([redacted] Wildagliptyna/metformina (Vimetso®) 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 połączeniu z metforminą, wildagliptyny w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz wildagliptyny w połączeniu z metforminą i insuliną 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 za pośrednictwem placebo.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

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

- metforminy w monoterapii;
- metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika;
- stałej dawki insuliny w połączeniu z metforminą.

Interwencja (I):

- terapia dwulekowa: wildagliptyna³ + metformina⁴;
- terapia trzylekowa: wildagliptyna³ + metformina⁴ + pochodna sulfonilomocznika⁴
- terapia trzylekowa: wildagliptyna³ + metformina⁴ + insulina bazowa⁴.

Komparatory (C):

- terapia dwulekowa: pochodna sulfonilomocznika⁴ + metformina⁴;
- terapia trzylekowa: insulina bazowa⁴ + metformina⁴ + pochodna sulfonilomocznika⁴
- intensyfikacja insulinoterapii w połączeniu z metforminą (w przypadku braku badań bezpośrednich umożliwiono porównanie z placebo + metformina⁴ + insulina bazowa⁴).

Punkty końcowe (O):

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- kontrola glikemii
 - zmiana HbA_{1c};
 - odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie;
 - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%;
 - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5%;

³ w dawce 50 mg/2xd lub 100 mg/d.

⁴ w dawce zgodnej z ChPL.

- odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii;
- odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała;
- redukcja HbA_{1c} o $\geq 1\%$, $\geq 0,7\%$, $\geq 0,5\%$;
- zmiana FPG;
- zmiana masy ciała;
- odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne;
- zmiana 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;
- popoślukowe 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;
- 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 połączeniu z metforminą, wildagliptyny w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz wildagliptyny w połączeniu z metforminą i insuliną 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 połączeniu z metforminą, wildagliptyny w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz wildagliptyny w połączeniu z metforminą i insuliną 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 r.), 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

Przeгляд badań dla wildagliptyny

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, *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 punktów końcowych ani języka publikacji.

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

W związku z dużą ilością trafień w bazie EMBASE zastosowano dodatkowo 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

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#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 analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	495 121
#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	#13 AND #14	593

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>

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#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
#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 [REDAKTOWANE]

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. 0.

W aneksie 13.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDAKTOWANE] przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDAKTOWANE] 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 13.5, 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 połączeniu z metforminą, wildagliptyny z insuliną w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz wildagliptyny w połączeniu z metforminą i insuliną, 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.

Odnalenię łącznie 88 publikacji, z których 77 nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 13.7). Ostatecznie uwzględniono 11 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 porównywalną skuteczność wildagliptyny i pochodnej sulfonylomocznika w kontroli glikemii, jednocześnie podkreślając 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. Wnioski autorów badań wtórnych wskazują na mniej powikłań makronaczyniowych, mniej zdarzeń niepożądanych oraz większą insulinowrażliwość u chorych leczonych wildagliptyną w porównaniu do pochodnej 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 13.6.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.7.

Tab. 11. Podsumowanie włączonych opracowań wtórnych.

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
Alkahtani 2020	Przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności inhibitorów DPP-4 w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2.	PubMed, Scopus, Cochrane, Embase; badania opublikowane w latach 2007-2018.	RCTs i badania nierandomizowane	Chorzy z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolowaną glikemią podczas stosowania metforminy.	Inhibitory DPP-4: sitagliptyna, saksagliptyna, wildagliptyna. Pochodne sulfonilomocznika: glimepiryd, glipizyd. Wszystkie leki stosowane w skojarzeniu z metforminą.	W publikacji przedstawiono wyniki badań Matthews 2010, Filozof 2010 i Derosa 2014, włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w rozdz. 5 i 5.3.	Porównywalna skuteczność inhibitorów DPP-4 i pochodnych sulfonilomocznika, bez istotnego wpływu na HDL i LDL oraz z niewielkim wpływem na TG. Stosowanie inhibitorów DPP-4 powodowało mniej powikłań makronaczyniowych.
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 ≥ 24 tyg.	Chorzy z cukrzycą typu 2.	DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, omarylglipityna, saksagliptyna, alogliptyna, trelagliptyna, anagliptyna, linagliptyna, gemigliptyna, ewogliptyna, teneligliptyna) vs placebo lub inny lek.	Ryzyko wystąpienia nowotworu WIL+MET vs SU+MET Ferrannini 2009: OR=1,28 [95% CI: 0,48; 3,46], p=ns; Filozof 2010: OR=3,87 [95% CI: 0,43; 34,78], 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.

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
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 ≥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, WIL+MET vs SU+MET Ferrannini 2009: OR=1,50 [95% CI: 0,25; 8,98], p=ns; Filozof 2010: OR=0,32 [95% CI: 0,01; 7,88], p=ns. 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.
Elmubark 2020	Przegląd narracyjny, którego celem była ocena bezpieczeństwa oraz obciążenia ekonomicznego stosowania inhibitorów DPP-4 w porównaniu ze stosowaniem SU u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których stosowanie metforminy jest niewystarczające	PubMed, Cochrane, Scopus, Google Scholar, strony poszczególnych czasopism - artykuły opublikowane pomiędzy rokiem 2007 a 2018	RCTs i badania nierandomizowane	Chorzy z cukrzycą typu 2, u których stosowanie metforminy jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii.	MET+DPP-4 (alogliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) MET+SU (glimepiryd, glipizyd, glibenklamid)	W publikacji przedstawiono wyniki badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010, włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w rozdz. 5 i 5.3.	Stosowanie inhibitorów DPP-4 i SU jest porównywalnie bezpieczne, z wyjątkiem ryzyka hipoglikemii i przyrostu masy ciała, które są większe w grupie chorych leczonych SU. Terapia DPP-4+MET była kosztowo-efektywna w

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
	do odpowiedniej kontroli glikemii.						porównaniu do SU+MET.
Farah 2019	Przegląd systematyczny i metaanaliza, których celem było porównanie bezpieczeństwa i tolerancji inhibitorów DPP-4 oraz SU w leczeniu cukrzycy typu 2.	PubMed, Embase - artykuły opublikowane do lipca 2017.	RCTs	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2.	Inhibitory DPP-4 w monoterapii: 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.	W publikacji Mathews 2010, Filozof 2010, Dei Cas 2017 i Derosa 2014, włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w rozdz. 5 i 5.3.	Stosowanie inhibitorów DPP-4 w monoterapii i w kombinacji z metforminą powoduje mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do SU.

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
Madsen 2019	Przegląd systematyczny, mający za zadanie ocenić efekty terapii składającej się z metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (drugiej lub trzeciej generacji) u dorosłych z cukrzycą typu 2.	CENTRAL, MEDLINE, Embase, <i>ClinicalTrials.gov</i> , WHO ICTRP	RCTs	Dorośli (≥18 lat) chorzy z cukrzycą typu 2.	Wszystkie leki podawano w kombinacji z metforminą. Były to: pochodne sulfonylomocznika (glibenklamid, gliklazyd, glimepiryd, glipizyd, gliburyd), inhibitory DPP-4 (alogliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna), tiazolidynodiony (pioglitazon, rozyglitazon), inhibitory SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna), analogi GLP-1 (albiglutyd, liraglutyd, eksenadty), glinidy (nateglinid).	W publikacji przedstawiono wyniki badań Matthews 2010, Filozof 2010 i Dei Cas 2017, włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w rozdz. 5 i 5.3.	W przypadku punktów końcowych takich jak zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane czy powikłania sercowo-naczyniowe, MET+SU jest porównywalne do stosowania kombinacji innych leków przeciwcukrzycowych, w tym MET+WIL. Znaczącą różnicą jest natomiast istotnie podwyższone ryzyko hipoglikemii, które dotyczy chorych przyjmujących MET+SU.
Mannucci 2021	Ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów u chorych leczonych	Medline, Cochrane, Embase, <i>clinicaltrials.gov</i> z data odcięcia 1	RCTs trwające co najmniej 24 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2.	Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, omarygliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, trelagliptyna,	W publikacji przedstawiono wyniki badań Dei Cas 2017, Derosa 2014, Ferrannini 2009, Filozof 2010, Lukashovich 2014 i	Stosowanie inhibitorów DPP-4 nie powoduje zmiany częstości występowania zdarzeń sercowo-

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
	inhibitorami DPP-4 z powodu cukrzycy typu 2.	stycznia 2020 r.			anagliptyna, linagliptyna, gemigliptyna, evogliptyna, teneligliptyna) vs placebo lub aktywny komparator.	Kothny 2013 włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w rozdz. 5 i 5.3.	naczyniowych, zgonów i niewydolności serca.
Peng 2019	Przegląd systematyczny i metaanaliza badań, których celem była ocena skuteczności różnego rodzaju leków w połączeniu z metforminą, w tym WIL+MET, w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.	PubMed, Embase, Cochrane Library z datą odcięcia grudzień 2017 r.	RCTs	Chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku 30-75 lat	Glimepriyd+MET, pioglitazon+MET, ekzenatyd+MET, glibenklamid+MET, rozyglitazon+MET, wildagliptyna+MET.	W publikacji przedstawiono wyniki badania Derosa 2014 (rozdz. 5.1.4).	Wyniki przeglądu wskazują na większą skuteczność WIL+MET oraz ekzenatydu+MET w leczeniu cukrzycy typu 2 ze względu na poprawę insulinowrażliwości.
Wang 2019	Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu z placebo/brakiem leczenia jako terapii dodanej	PubMed, Cochrane Library i Embase	Randomizowane badania kliniczne	Pacjenci z potwierdzoną cukrzycą typu 2.	Inhibitory DPP-4 lub placebo/brak aktywnego leczenia w terapii dodanej do insuliny w połączeniu lub nie z OAD. Inhibitory DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, teneligliptyna.	W publikacji przedstawiono wyniki badania Kothny 2013, włączonego do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszej analizie.	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

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
	do insuliny u chorych z cukrzycą typu 2.						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 chorych z cukrzycą typu 2.	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 insuliny w połączeniu lub nie z OAD. Inhibitory DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna, teneligliptyna, alogliptyna, linagliptyna.	W publikacji przedstawiono wyniki badania Kothny 2013, włączonego do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszej analizie.	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 grup kontrolnych.
Zhang 2021	Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa, których celem była ocena wpływu leków przeciwcukrzycyco	Embase, Medline, ClinicalTrials.gov, <i>Cochrane CENTRAL</i> z datą odcięcia 1 maja 2021 r.	RCTs trwające ≥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 α-glukozydazy,	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;	Wyniki metaanalizy wskazują na tendencję w kierunku wzrostu ryzyka złamań u chorych przyjmujących

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
	wych na ryzyko złamań.				tiazolidynediony, biguanidy, insulina, pochodne sulfonilomocznika, bromokryptyna QR, placebo.	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.	wildagliptynę w porównaniu do SU i insuliny, jednak żaden wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

* wyniki przedstawione w przeglądzie są spójne z wynikami przedstawionymi dla poszczególnych badań klinicznych (rozdz. 5 i 5.3).

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.

Większość opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej charakteryzowała się niską lub krytycznie niską jakością według skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach np. brakiem opisu źródeł finansowania czy nieuwzględnieniem ryzyka błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Jedynie opracowanie Madsen 2019 charakteryzowało się wysoką jakością wg skali AMSTAR 2. 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	Alkahtani 2020	Dicembrini 2020a	Dicembrini 2020b	Elmubark 2020	Farah 2019	Madsen 2019	Mannucci 2021	Peng 2019	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	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?	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Częściowo tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak**	Tak	Tak	Tak**
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak**	Tak	Tak	Tak**	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisać włączone badania	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Alkahtani 2020	Dicembrini 2020a	Dicembrini 2020b	Elmubark 2020	Farah 2019	Madsen 2019	Mannucci 2021	Peng 2019	Wang 2019	Yang 2020	Zhang 2021
wystarczająco szczegółowo?											
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak*	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Alkahtani 2020	Dicembrini 2020a	Dicembrini 2020b	Elmubark 2020	Farah 2019	Madsen 2019	Mannucci 2021	Peng 2019	Wang 2019	Yang 2020	Zhang 2021
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy	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	Tak	Tak	Tak
Ogólna ocena	Krytycznie niska	Niska	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Wysoka	Niska	Krytycznie niska	Niska	Niska	Niska

* ocenę ryzyka błędów w poszczególnych badaniach wg Cochrane Collaboration oraz ocenę ryzyka błędów 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 ≥ 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 terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą u chorych, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii;
- 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 u chorych, u których zastosowanie insuliny w połączeniu z metforminą nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii.

Stosując strategię (opisaną w rozdz. 3.3) poszukiwano również badań, oceniających efektywność praktyczną (patrz rozdz. 6.3) 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 140 prac (139 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:

- 4 badania RCT bezpośrednio porównujące WIL+MET vs SU+MET (Ferrannini 2009/Matthews 2010, Filozof 2010, Dei Cas 2017, Derosa 2014);
- 2 badania RCT umożliwiające pośrednie porównanie WIL+MET+SU vs INS+MET+SU (Lukashevich 2014 i LEAD-5);
- 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące WIL+MET+INS vs PLA+MET+INS (Kothny 2013).

W ramach przeszukiwania literatury szarej na stronie internetowej firmy Novartis odnaleziono raporty z badań Matthews 2010, Filozof 2010, Lukashevich 2014 i Kothny 2013, którymi uzupełniono niewystarczający opis metodyki i wyników dostępny w publikacjach pełnotekstowych. Nie zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy danymi przedstawionymi w raportach i publikacjach.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie wildagliptyny z insuliną w terapii trzylekowej w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. 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 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.

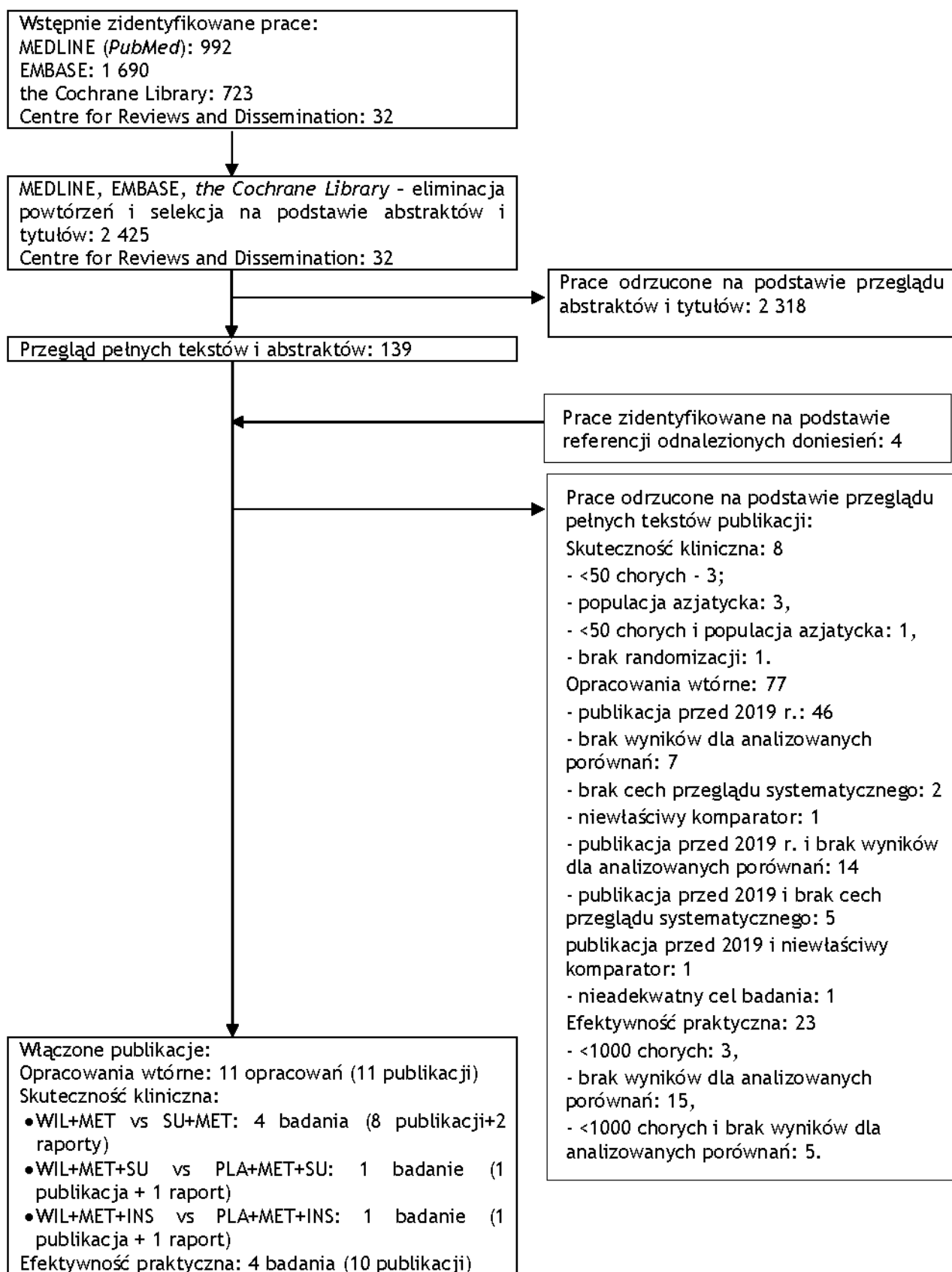
Zgodnie z wytycznymi PTD 2022 w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii wskazana jest intensyfikacja insulinoaterapii, jednak nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z metforminą i insuliną oraz intensyfikację insulinoaterapii w połączeniu z metforminą. 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 badania Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLA+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoaterapii w ramieniu komparatora.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

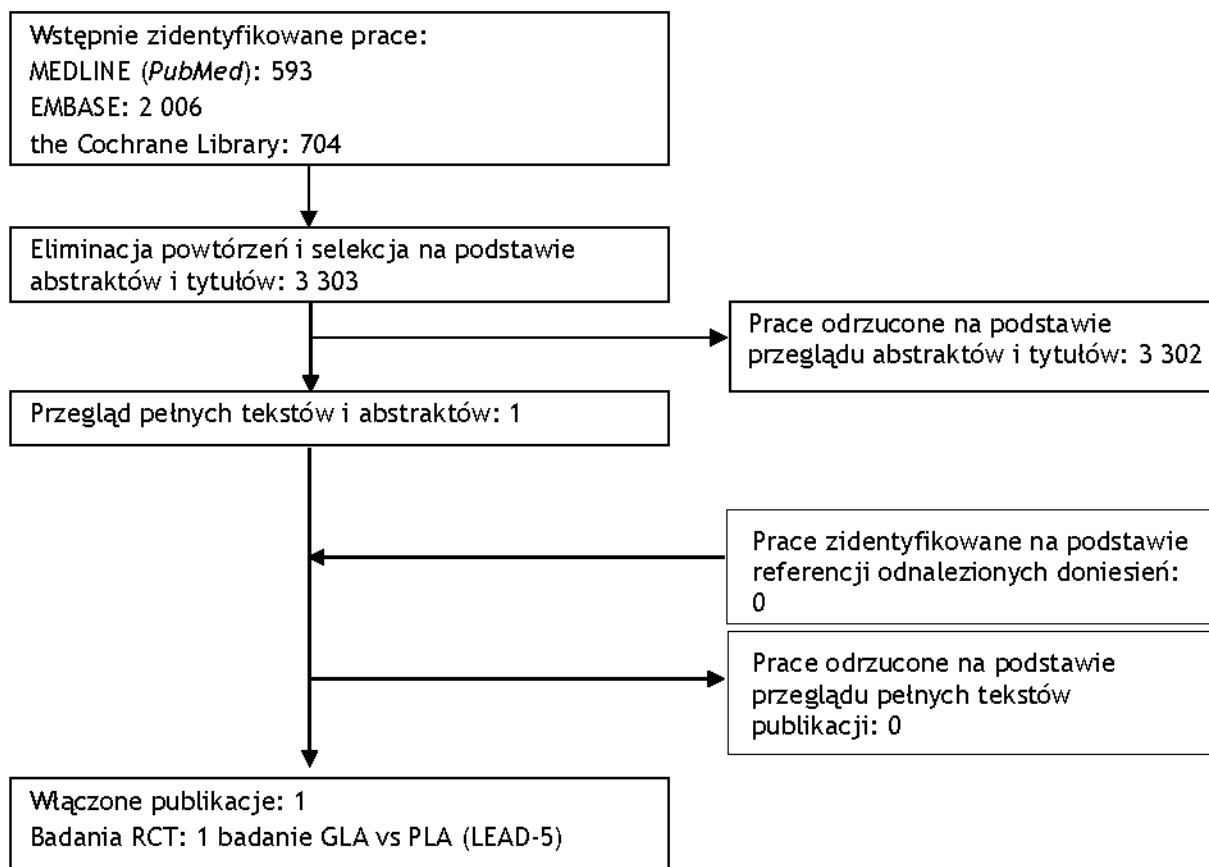
Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.6.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.7.

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 + MET vs SU + MET

Odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie WIL+MET oraz SU+MET w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i niewłaściwą kontrolą glikemii (Ferrannini 2009/Matthews 2010, Filozof 2010, Dei Cas 2017 i Derosa 2014).

Publikacje Ferrannini 2009 i Matthews 2010 przedstawiają wyniki tego samego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego badania klinicznego, w którym porównano wildagliptynę w dawce 50 mg/2xd i glimepiryd w dawce do 6 mg/d, jako terapie dodane do metforminy, w dwóch okresach obserwacji: odpowiednio 52 tyg. (analiza częściowa) i 104 tyg. (analiza końcowa). Do badania włączono odpowiednio 2 789 i 3 118 chorych.

Publikacja Filozof 2010 przedstawia wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego badania klinicznego, w którym porównano wildagliptynę w dawce 50 mg/2xd i gliklazyd w dawce do 320 mg/d, jako terapie dodane do metforminy. Okres obserwacji w badaniu Filozof 2010 wyniósł 52 tyg. Do badania włączono 1 007 chorych.

Głównym celem badania Dei Cas 2017 była ocena wpływu inhibitorów DPP-4 na biodostępność komórek progenitorowych śródbłonna (ang. *endothelial progenitor cell*, EPC) oraz zrębowego czynnika wzrostu (SDF-1), mających wpływ na ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i zgonu, u chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności metforminy. W badaniu Dei Cas 2017 porównano wildagliptynę i glibenklamid (2:1), jako terapie dodane do metforminy. Do grupy WIL+MET włączono 40 pacjentów, natomiast do grupy SU+MET - 24 pacjentów. Okres obserwacji wyniósł 12 miesięcy.

Derosa 2014 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniem klinicznym, które przeprowadzono w 1 ośrodku we Włoszech. Do badania włączono 178 pacjentów z cukrzycą typu 2 rasy kaukaskiej, w wieku ≥ 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA_{1c} 7-9%) za pomocą metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce. Ostatecznie randomizowano 167 pacjentów: 86 do grupy wildagliptyny w dawce 50 mg 2xd oraz 81 do grupy glimepirydu w dawce 2 mg 3xd, w terapii dodanej do metforminy. Okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

Mając na uwadze taki sam okres obserwacji (52 tyg.), w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono metaanalizę wyników badania Ferrannini 2009 i Filozof 2010, uznając glimepiryd i gliklazyd jako ten sam komparator (pochodna sulfonilomocznika). Wyniki opublikowane w Matthews 2010 przedstawiono osobno ze względu na 2-krotnie dłuższy okres obserwacji (104 tyg.).

Dei Cas 2017 oraz Derosa 2014 były jednośrodkowymi badaniami o małej liczebności grup, w których pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły pomiaru parametrów laboratoryjnych, a nie kontroli glikemii. Ponadto, sposób raportowania wyników nie pozwolił na przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej, w tym uwzględnienie wyników w metaanalizach. W związku z powyższym, wyniki badań Dei Cas 2017 i Derosa 2014 przedstawiono osobno.

W publikacjach Ferrannini 2009 i Filozof 2010 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji:

- ITT (ang. *intention to treat*) - zgodnie z zaplanowanym leczeniem - pacjenci randomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 pomiar HbA_{1c} oprócz początkowego, co nie jest zgodne z powszechnie stosowaną definicją populacji ITT.
- PP (*per protocol*) - chorzy randomizowani w jednej z poniższych kategorii:
 - ukończyli ≥ 48 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.

W publikacji Matthews 2010 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji:

- ITT (ang. *intention to treat*) - zgodnie z zaplanowanym leczeniem - pacjenci randomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 pomiar skuteczności (pierwszorzędowy lub drugorzędowy punkt końcowy) oprócz początkowego, co nie jest zgodne z powszechnie stosowaną definicją populacji ITT.
- PP (*per protocol*) - pacjenci ITT bez znacznych odstępstw od protokołu, z końcową oceną HbA_{1c} w czasie której nie stosowano leków doraźnych, którzy:
 - ukończyli ≥ 96 tyg. leczenia;
 - ukończyli 24 tyg. leczenia bez stosowania leków doraźnych i rozpoczęli stosowanie leków doraźnych po 24 tyg. leczenia;
 - przerwali leczenie z powodu braku skuteczności.

W publikacjach Ferrannini 2009, Matthews 2010 i Filozof 2010 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAF (ang. *safety*), która obejmowała pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 ocenę bezpieczeństwa oprócz początkowej.

W badaniu Dei Cas analizy przeprowadzono w populacji ITT, której liczebność odpowiadała liczbie chorych randomizowanych do obu grup.

W badaniu Derosa 2014 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT obejmującej chorych randomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 późniejszy pomiar skuteczności. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie chorych randomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 późniejszą ocenę bezpieczeństwa.

WIL + MET + SU vs INS + 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 wyniósł 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 wyniósł 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 ≥ 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 + MET + INS vs PLA + MET + INS

W celu pokazania korzyści z dołączenia produktu złożonego wildagliptyna/metformina do insulinoterapii przed jej intensyfikacją, zdecydowano o włączeniu podwójnie zaślepienego badania RCT - Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLA+INS±MET.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa WIL/MET+INS do przeglądu włączono 1 podwójnie zaślepieną badanie RCT, w których WIL+INS±MET porównano z PLA+INS±MET - Kothny 2013. Okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

W badaniu Kothny 2013 61,5% pacjentów stosowało metforminę, przy czym oprócz wyników dla populacji całkowitej, w raporcie dostępne były również wyniki dla subpopulacji chorych przyjmujących metforminę (+MET) oraz niestosujących metforminy (-MET).

Średnia dawka insuliny wynosiła 41 j./d, przy czym możliwa była modyfikacja dawki insuliny w zależności od potrzeby - wprowadzono margines odchylenia od wyjściowej dawki insuliny nie większy niż 10%, chyba że względy bezpieczeństwa wymagały bardziej radykalnego dostosowania dawki insuliny. W badaniu Kothny 2013 pacjenci stosowali długodziałające analogi, insuliny o pośrednim czasie działania lub gotowe mieszanki insulinowe.

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 publikacji brakuje definicji populacji chorych, w której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa. W tabeli z wynikami w ramieniu WIL + INS ± MET brakuje 1 pacjenta, co sugeruje, że analizę przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

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)
WIL + MET vs SU + MET							
Ferrannini 2009	Międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	Równoległe	402 ośrodki w 25 krajach	2 789	52 tyg. (analiza częściowa)	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania metforminy.	WIL 50 mg/2xd, N=1 396 GLIM do 6 mg/d, średnio 4,5 mg/d, N=1 393
Matthews 2010				3 118	104 tyg. (analiza końcowa)		WIL 50 mg/2xd, N=1 562 GLIM do 6 mg/d, średnio 4,5 mg/d, N=1 556
Filozof 2010	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	Równoległe	220 ośrodków w 22 krajach	1 007	52 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania metforminy.	WIL 50 mg/2xd, N=513 GLIK do 320 mg/d, N=494
Dei Cas 2017	Randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone w 1 ośrodku.	Równoległe	1 ośrodek we Włoszech	64	12 mies.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania metforminy.	WIL 100 mg/d, N=40 GLIB 2,5-5 mg 2xd, N=24
Derosa 2014	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane	Równoległe	1 ośrodek we Włoszech	167	24 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią	WIL 50 mg/2xd, N=86

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
	badanie kliniczne przeprowadzone w 1 ośrodku.					pomimo stosowania metforminy.	GLIM 2mg/3xd, N=81
WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU							
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
GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU							
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 glimepirydu jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii.	GLA średnia 24 j., N=234 PLA, N=115
WIL + MET + INS vs PLA + MET + INS							
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 - glimepiryd; 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).

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
WIL + MET vs SU + MET						
Ferrannini 2009	Tak	Opisane	Novartis Pharmaceuticals	Nie*	<i>Non-inferiority</i> (vs glimepiryd)	Nie
Matthews 2010	Tak	Opisane	Novartis Pharmaceuticals	Nie*	<i>Non-inferiority</i> (vs glimepiryd)	Tak
Filozof 2010	Tak	Opisane	Novartis Pharmaceuticals	Nie*	<i>Non-inferiority</i> (vs gliklazyd)	Tak
Dei Cas 2017	Tak	Opisane	Italian Ministry of Health, Novartis Italia***	Tak	brak	Tak
Derosa 2014	Tak	Opisane	Nie podano	Nie*	brak	Nie
WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU						
Lukashevich 2014	Tak	Opisane	Novartis Pharmaceuticals	Nie*	<i>Superiority</i> (vs placebo)	Tak
GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU						
LEAD 5	Tak	Opisane	Novo Nordisk A/S	Nie**	Brak#	Tak
WIL + MET + INS vs PLA + MET + INS						
Kothny 2013	Tak	Opisane	Novartis Pharmaceuticals	Nie*	<i>Superiority</i> (vs placebo)	Nie

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

* populacja ITT obejmowała pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku oraz mieli ≥ 1 pomiar skuteczności oprócz pomiaru wyjściowego, przy czym większość wyników skuteczności w publikacji Ferrannini 2009/Matthews 2010 i Filozof 2010 przedstawiono w populacji PP (*per protocol*);

** populacja ITT obejmowała pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku;

*** grant badawczy od Research program Regione-Emilia Romagna-University 2007-2009, Italian Ministry of Health Ricerca Finalizzata GR-2011-02347600 oraz bezwarunkowy grant od Novartis Italia;

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
WIL + MET vs SU + MET					
Ferrannini 2009/ Matthews 2010	≥ 1500 mg/d	Do 6 mg/d, średnio 4,5 mg	-	-	-
Filozof 2010	≥ 1500 mg/d	-	Do 320 mg/d	-	-
Dei Cas 2017	1500 mg/d	-	-	2,5-5 mg 2xd	-
Derosa 2014	Maksymalna tolerowana	2 mg 3xd	-	-	-
WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU					
Lukashevich 2014	≥1500 mg/d	Do 4 mg/d	-	-	-
GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU					
LEAD-5	Do 2000 mg/d	Do 4 mg/d	-	-	-
WIL + MET + INS vs PLA + MET + INS					
Kothny 2013	≥1500 mg/d	-	-	-	41 j./d

GLA - insulina glargine; MET - metformina; PLA - placebo; SU - pochodna sulfonilomocznika; 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 Derosa 2014 otrzymało 5 punktów, badania Ferrannini 2009/Matthews 2010, Filozof 2010 i Kothny 2013 otrzymały 4 punkty (brak opisu metod randomizacji), badanie Lukashevich 2014 otrzymało 3 punkty (brak opisu metod randomizacji i zaślepienia), natomiast badania Dei Cas 2017 i LEAD-5 otrzymały 3 punkty (badania 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
WIL + MET vs SU + MET					
Ferrannini 2009 /Matthews 2010	1	2	1	4	IIA
Filozof 2010	1	2	1	4	IIA
Dei Cas 2017	2	0	1	3	IIA
Derosa 2014	2	2	1	5	IIA
WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU					
Lukashevich 2014	1	1	1	3	IIA
GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU					
LEAD 5	2	0*	1	3	IIA
WIL + MET + INS vs PLA + MET + INS					
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 Ferrannini 2009/Matthews 2010, Filozof 2010 i Lukashevich 2014 (brak opisu metod randomizacji), ryzyko związane z zaślepieniem uznano jako nieznanne w badaniach Lukashevich 2014 i Kothny 2013 (brak opisu metod zaślepienia) i wysokie w badaniach Dei Cas 2017 i LEAD-5 (badania otwarte), ryzyko związane z niekompletnością wyników uznano jako wysokie w badaniu Dei Cas 2017 i Derosa 2014 (różnica w odsetku

pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niebilansowane pomiędzy grupami), ryzyko związane z innymi czynnikami było nieznane we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu (brak źródła finansowania w badaniu Derosa 2014, finansowanie przez firmę farmaceutyczną w pozostałych badaniach). Jedynie ryzyko związane z selektywnym raportowaniem uznano za niskie we wszystkich badaniach (w badaniu Filozof 2010 nie opublikowano wyników dla predefiniowanego punktu końcowego - wskaźnika HOMA-B, jednak uznano, że brak ten nie wpływa istotnie na jakość badania).

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.

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
WIL + MET vs SU + MET							
Ferrannini 2009/ Matthews 2010	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane ^{***}
Filozof 2010	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie [#]	Nieznane ^{***}
Dei Cas 2017	Niskie	Niskie	Wysokie ^{##}	Wysokie ^{##}	Wysokie [*]	Niskie	Nieznane ^{***}
Derosa 2014	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie [*]	Niskie	Nieznane ^{**}
WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU							
Lukashevich 2014	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Niskie	Niskie	Nieznane ^{***}
GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU							
LEAD 5	Niskie	Niskie	Wysokie ^{##}	Wysokie ^{##}	Niskie	Niskie	Nieznane ^{***}
WIL + MET + INS vs PLA + MET + INS							
Kothny 2013	Niskie	Niskie	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Niskie	Niskie	Nieznane ^{***}

[#] brak opisu metod randomizacji, ukrycia kodu alokacji lub zaślepienia; ^{##} badanie otwarte, w przypadku badania LEAD-5 dane dotyczą wyłącznie porównania GLA vs PLA (w badaniu LEAD-5 była jeszcze zaslepiona grupa liraglutynu, której nie uwzględniono w niniejszej analizie); ^{*} różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbalansowane pomiędzy grupami ^{**} nie podano sponsora badania; ^{***} badanie finansowane przez firmę farmaceutyczną; [#] brak raportowania predefiniowanego punktu końcowego HOMA-B uznano za niewpływające istotnie na jakość badania.

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 Ferrannini 2009 i Filozof 2010, których wyniki poddano metaanalizie oraz Lukaszewich 2014 i LEAD-5, których wyniki porównano pośrednio metodą Buchera.

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

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
WIL + MET vs SU + MET		
Ferrannini 2009, Matthews 2010	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni i kobiety (niepłodne lub stosujące medycznie zatwierdzoną metodę antykoncepcji) w wieku 18-73 lata z cukrzycą typu 2, HbA_{1c} na poziomie 6,5-8,5% i BMI na poziomie 22-45 kg/m², otrzymujący metforminę od ≥3 miesięcy, przy czym stabilną dawkę na poziomie ≥1500 mg/d od ≥4 tygodni przed wizytą przesiewową. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą wtórną w wywiadzie; ostre powikłania metaboliczne cukrzycy w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ostre infekcje, które mogą wpływać na kontrolę glikemii w ciągu 4 tyg. przed wizytą przesiewową; poważne zdarzenia sercowe (<i>torsades de pointes</i> lub częstoskurcz komorowy w wywiadzie; przezskórna interwencja wieńcowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy; zawał mięśnia sercowego, zabieg pomostosowania tętnic wieńcowych, niestabilna dusznica bolesna lub udar w ciągu ostatnich 6 mies.; zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia, wydłużony odstęp QTc) lub klinicznie istotna choroba wątroby lub nerek; niepoprawne wyniki badań laboratoryjnych: ALT lub AST >3 × GGN, bilirubina bezpośrednia >1,3 × GGN, poziom kreatyniny w surowicy ≥132 μmol/l u mężczyzn oraz ≥123 μmol/l u kobiet, istotne klinicznie odchylenia poziomu TSH w czasie wizyty przesiewowej; poziom trójglicerydów na czczo > 7,9 mmol/l.
Filozof 2010	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni i kobiety (niepłodne lub stosujące medycznie zatwierdzoną metodę antykoncepcji) w wieku 18-78 lat z cukrzycą typu 2 i HbA_{1c} na poziomie 7,5-11,0%, otrzymujący metforminę od ≥3 miesięcy, przy czym stabilną dawkę na poziomie ≥1500 mg/d od ≥4 tygodni przed wizytą przesiewową. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z cukrzycą typu 1, cukrzycą wywołaną uszkodzeniem trzustki lub cukrzycą wtórną (zespół Cushinga i akromegalia) w wywiadzie; ostre powikłania metaboliczne cukrzycy (kwasica ketonowa lub stan hiperosmolalny) w ciągu ostatnich 6 miesięcy; poważne zdarzenia sercowe (<i>torsades de pointes</i>, trwały i klinicznie istotny częstoskurcz komorowy lub migotanie komór; przezskórna interwencja wieńcowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy; zawał mięśnia sercowego, zabieg pomostosowania tętnic wieńcowych, niestabilna dusznica bolesna lub udar w ciągu ostatnich 6 mies.; zastoinowa

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia, wydłużony odstęp QTc) lub klinicznie istotna choroba wątroby lub nerek;</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepoprawne wyniki badań laboratoryjnych: ALT lub AST >2 x GGN, bilirubina całkowita >2 x GGN, poziom kreatyniny w surowicy ≥ 132 $\mu\text{mol/l}$ u mężczyzn oraz ≥ 123 $\mu\text{mol/l}$ u kobiet, pozytywny wynik dla antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub C, nieprawidłowy klirens kreatyniny w wywiadzie, istotne klinicznie odchylenia poziomu TSH w czasie wizyty przesiewowej; poziom trójglicerydów na czczo > 7,9 mmol/l.
<p>Dei Cas 2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 35 lat z ustalonym rozpoznaniem cukrzycy typu 2 wg kryteriów ADA, z czasem trwania choroby ≥ 1 rok, z niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą metforminy (HbA_{1c} 7-9%, 53-75 mmol/mol) oraz BMI 20-40 kg/m². • Stosowanie metforminy w monoterapii w stabilnej dawce 1,5 g/d (lub maksymalnej tolerowanej dawce) w ciągu 3 mies. przed wizytą przesiewową. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 1 lub cukrzyca wtórna; • znaczna progresja powikłań makro- i mikronaczyniowych w ciągu 6 mies. przed wizytą; • ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki, pankreatektomia, operacja żołądka, nieswoiste zapalenie jelit, niewydolność narządów lub inne ciężkie choroby ograniczające oczekiwaną długość życia w wywiadzie; • leki zaburzające poziom glukozy we krwi (np. kortykosteroidy) lub ostre choroby (np. infekcje) w ciągu 3 mies. przed wizytą przesiewową; • stan zapalny/infekcyjny/przewlekła choroba autoimmunologiczna; • przeciwwskazania do terapii metforminą, w tym m.in. przewlekła niewydolność nerek lub stężenie kreatyniny we krwi >1,5 mg/dl, ciężka niewydolność oddechowa, itp.; • przeciwwskazania do stosowania pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4; • klinicznie istotne zaburzenia psychiczne; • jakiegokolwiek istotne klinicznie nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, badaniach laboratoryjnych (przewlekłe choroby wątroby, w tym zakażenia HBV i HCV, markery wątrobowe powyżej 2-krotności GGN) lub parametrach życiowych w czasie badań przesiewowych; • ciąża.
<p>Derosa 2014</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy rasy kaukaskiej z cukrzycą typu 2 w wieku ≥ 18 lat obu płci z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA_{1c} 7-9%) pomimo stosowania metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kwasica ketonowa lub niestabilna/szybko postępująca retinopatia, nefropatia lub neuropatia; • zaburzenia czynności wątroby (poziom aminotransferazy i/lub gammaglutamylotransferazy powyżej GGN dla wieku i płci);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny we krwi powyżej GGN dla wieku i płci); • ciężka anemia; • pacjenci przyjmujący statyny oraz leki mające wpływ na profil lipidowy; • pacjenci z poważną chorobą układu krążenia (zastoinowa niewydolność serca stopnia I-IV wg NYHA lub zawał serca lub udar) lub chorobą naczyń mózgowych w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania; • pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie; • kobiety w ciąży, karmiące piersią, w wieku rozrodczym niestosujące odpowiednich metod antykoncepcyjnych.
WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU		
Lukashevich 2014	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 18-80 lat z cukrzycą typu 2, BMI na poziomie 22-45 kg/m², z niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania stabilnej dawki OADs przez ≥12 tyg. przed wizytą przesiewową. • Akceptowalne terapie przed włączeniem do badania obejmowały metforminę w monoterapii w dawce ≥1500 mg (HbA_{1c} 8,5-11%) lub połączenie metforminy w dawce ≥1500 mg oraz SU, TZD lub glinidu (HbA_{1c} 7,5-11%). 	<ul style="list-style-type: none"> • FPG ≥15,0 mmol/l; • istotne klinicznie choroby wątroby, nerek lub sercowo-naczyniowe; • istotne nieprawidłowości laboratoryjne; • kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU		
LEAD 5	<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 18-80 lat • cukrzyca typu 2 leczona OAD przez minimum 3 miesiące • BMI ≤ 45 kg/m² • HbA_{1c}: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (>1 OAD) • stosowanie metforminy 2g/d + glimepirydu 4 mg/d przez minimum 3 tyg. i FPG: 7,5-12,8 mmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> • insulinoterapia przez okres 3 miesięcy przed badaniem (wyjątek stanowi krótkotrwała terapia wdrożona ze względu na chorobę współistniejącą) • stosowanie leków innych niż OAD, które mogą mieć wpływ na poziom glukozy we krwi • niewydolność wątroby lub nerek • choroba nowotworowa • klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa • retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki • nadciśnienie tętnicze (≥ 180/100 mmHg) • nawracające epizody hipoglikemii w wywiadzie lub nieświadomość hipoglikemii • obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV • ciąża

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
WIL + MET + INS vs PLA + MET + INS		
Kothny 2013	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Ostre powikłania metaboliczne (np. kwasica ketonowa); ostra lub przewlekła choroba wątroby; zawał serca, operacja pomostowania tętnic wieńcowych, przezskórna interwencja wieńcowa, udar lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu ostatnich 6 miesięcy; niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy; aktualna diagnoza niewydolności serca (klasa III lub IV wg NYHA).

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

4.2.4 Charakterystyka populacji

Średnia wieku pacjentów w badaniach RCT włączonych do przeglądu wynosiła od 55 do 63 lat, odsetek mężczyzn oscylował w granicach 45-71%, większość pacjentów była rasy kaukaskiej (w publikacji Lukashevich 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 5 do 13 lat, z wyjątkiem badania Dei Cas 2017, gdzie średni czas trwania choroby wynosił 5-7 miesięcy. Średnie BMI wynosiło od 27,6 do 31,9 kg/m², HbA_{1c} od 7,3 do 8,8%, FPG od 9,1 do 10,8 mmol/l.

Czas trwania cukrzycy był najdłuższy w badaniach z udziałem chorych leczonych insuliną, co odzwierciedla zalecany w wytycznych klinicznych schemat leczenia cukrzycy typu 2.

Pacjenci w badaniu Filozof 2010 w porównaniu do badania Ferrannini 2009 byli starsi o średnio 2 lata, z dłuższym czasem trwania choroby o średnio 0,9 roku, z mniejszą kontrolą glikemii (HbA_{1c} 8,5 vs 7,3%; FPG 10,7 vs 9,2 mmol/l).

Pacjenci w badaniu LEAD-5 w porównaniu do badania Lukashevich 2014 byli starsi o ponad 2 lata, z dłuższym czasem trwania choroby o ponad 2 lata, jednak wyjściowy poziom kontroli glikemii, tj. HbA_{1c} i FPG, był porównywalny w obu badaniach.

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 T2DM, lata, średnia (SD)
WIL + MET vs SU + MET											
Ferrannini 2009	WIL	1396	57,50 (9,06)	351 (25,1)	737 (52,8)	1205 (86,3)	18 (1,3)	44 (3,2)	124 (8,9)	5 (0,4)	5,71 (5,18)
	GLIM	1393	57,46 (9,28)	361 (25,9)	753 (54,1)	1187 (85,2)	19 (1,4)	44 (3,2)	129 (9,3)	14 (1,0)	5,75 (5,03)
Matthews 2010	WIL	1562	57,5 (9,07)	392 (25,1)	829 (53,1)	1364 (87,3)	18 (1,2)	44 (2,8)	129 (8,3)	7 (0,4)	5,7 (5,2)
	GLIM	1556	57,5 (9,19)	397 (25,5)	838 (53,9)	1343 (86,3)	19 (1,2)	46 (3,0)	133 (8,5)	15 (1,0)	5,7 (5,0)
Filozof 2010	WIL	513	59,2 (9,9)	184 (35,9)	268 (52,2)	405 (78,9)	3 (0,6)	43 (8,4)	58 (11,3)	4 (0,8)	6,4 (5,1)
	GLIK	494	59,7 (10,2)	206 (41,7)	256 (51,8)	383 (77,5)	6 (1,2)	41 (8,3)	59 (11,9)	5 (1,0)	6,8 (5,3)
Dei Cas 2017	WIL	40	61 (9)	bd	26 (65)	bd	bd	bd	bd	bd	7 (4-11)**
	GLIB	24	63 (10)	bd	17 (71)	bd	bd	bd	bd	bd	5 (1-10)**
Derosa 2014	WIL	86	57,2 (9,0)	bd	42 (48,8)	86 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6,9 (4,7)*
	GLIM	81	59,8 (9,9)	bd	40 (49,4)	81 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6,8 (3,6)*
WIL + MET +SU vs PLA + MET + SU											
Lukashevich 2014	WIL	158	55,3 (10,2)	29 (18,4)	80 (50,6)	34 (21,5)	bd	116 (73,4)#	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)#	bd	6 (3,8)	7,5 (6,1)
INS + MET +SU vs PLA + MET + SU											
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)
WIL + MET + INS vs PLA + MET + INS											
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)

* miesiące; ** mediana (rozstęp międzykwartyłowy); # w grupie WIL+MET oraz SU+MET 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 ²			HbA _{1c} , % średnia (SD)	FPG, mmol/l średnia (SD)	EGFR, ml/min/1,73m ²		
				średnia (SD)	≥30, n (%)	≥35, n (%)			>80	50-80	≥30 do <50
WIL+MET vs SU+MET											
Ferranni ni 2009	WIL	1396	bd	31,80 (5,27)	822 (58,9)	381 (27,3)	7,31 (0,64)	9,16 (2,29)	bd	624 (44,7)*	65 (4,7)**
	GLIM	1393	bd	31,69 (5,25)	798 (57,3)	352 (25,3)	7,30 (0,65)	9,16 (2,23)	bd	600 (43,1)*	69 (5,0)**
Matthews 2010	WIL	1562	89,5 (18,1)	31,9 (5,3)	930 (59,5)	432 (27,7)	7,3 (0,7)	9,2 (2,3)	bd	482 (30,9)	bd
	GLIM	1556	88,9 (17,8)	31,7 (5,3)	899 (57,8)	396 (25,4)	7,3 (0,7)	9,2 (2,2)	bd	485 (31,2)	bd
Filozof 2010	WIL	513	85,7 (16,6)	31,2 (5,0)	276 (53,8)	bd	8,5 (1,0)	10,8 (2,8)	348 (67,8)	156 (30,4)	9 (1,8)
	GLIK	494	84,2 (17,9)	30,8 (5,0)	258 (52,2)	bd	8,5 (1,0)	10,6 (2,8)	335 (67,8)	152 (30,8)	7 (1,4)
Dei Cas 2017	WIL	40	bd	29,1 (26,8-32,9) [#]			7,7 (7,4-7,9)	bd	bd	bd	bd
	GLIB	24	bd	28,9 (25,4-34,1) [#]			7,7 (7,5-8,1)	bd	bd	bd	bd
Derosa 2014	WIL	86	77,8 (6,9)	27,9 (1,6)	bd	bd	7,9 (0,9)	140 (18)***	bd	bd	bd
	GLIM	81	77,0 (6,3)	27,6 (1,3)	bd	bd	7,7 (0,7)	138 (16)***	bd	bd	bd
WIL + MET +SU vs PLA + MET + SU											
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)
INS + MET +SU vs PLA + MET + SU											
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
WIL + MET + INS vs PLA + MET + INS											
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

* 60-90 ml/min/1,73m²; ** 30-60 ml/min/1,73m²; *** mg/dl; # mediana (rozstęp międzykwartyłowy).

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_{1c} od wartości początkowych do końca badania (lub ostatniego pomiaru). Wyjątek stanowi badanie Dei Cas 2017, gdzie pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana liczby komórek progenitorowych śródbłonka (EPC) w 4 i 12 mies. leczenia od wartości początkowych oraz badanie Derosa 2014, gdzie w ogóle nie podano pierwszorzędowego punktu końcowego.

Prawie we wszystkich badaniach oceniano następujące drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności: odsetek odpowiedzi na leczenie, definiowany jako odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7% lub >6,5%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <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.

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

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
WIL + MET vs SU+ MET		
Ferrannini 2009	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana HbA_{1c} od wartości wyjściowych. 	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek odpowiedzi HbA_{1c}; zmiana HbA_{1c} od wartości początkowych w zależności od wyjściowej kategorii HbA_{1c} i grupy wiekowej; zmiana FPG od wartości początkowych; zmiana masy ciała od wartości początkowych; zdarzenia niepożądane; poważne zdarzenia niepożądane; hipoglikemia i ciężka hipoglikemia.
Matthews 2010	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana HbA_{1c} od wartości wyjściowych. 	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%; odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} >6,5%, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5%; redukcja HbA_{1c} od wartości początkowych; roczna procentowa zmiana HbA_{1c} (ang. <i>coefficient of failure</i>, CoF); zmiana FPG od wartości początkowych; zmiana masy ciała od wartości początkowych; zmiana stężenia lipidów na czczo; parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność; utrzymywanie się efektów leczenia*; zdarzenia niepożądane; poważne zdarzenia niepożądane; hipoglikemia i ciężka hipoglikemia.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Filozof 2010	Zmiana HbA _{1c} od wartości wyjściowych.	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7,0% i ≤6,5%; • zmiana FPG od wartości początkowych; • zmiana masy ciała od wartości początkowych; • funkcjonowanie komórek beta (stężenie proinsuliny na czczo, stosunek proinsuliny do insuliny, HOMA-B); • insulinoopomość (stężenie insuliny na czczo, HOMA-IR); • zmiana HbA_{1c} w subpopulacjach w zależności od wyjściowego HbA_{1c}, wieku, płci i BMI; • zdarzenia niepożądane.
Dei Cas 2017	Zmiana liczby komórek progenitorowych śródbłona (EPC) w 4 i 12 mies. leczenia od wartości początkowych.	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana poziomu zrębowego czynnika wzrostu w 4 i 12 mies. leczenia od wartości początkowych; • zdarzenia niepożądane; • częstość i stopień ciężkości hipoglikemii; • hiperglikemia pow. przerw. leczenia po 4 mies.; • stosowanie leków doraźnych z powodu hiperglikemii; • nieprawidłowości w badaniu fizykalnym lub badaniach laboratoryjnych.
Derosa 2014	Brak.	<ul style="list-style-type: none"> • Masa ciała, BMI, HbA_{1c}, FPG, PPG, FPI, HOMA-IR, FPPr, FPPr/FPI, glukagon, wskaźnik M, TC, LDL-C, HDL-C, TG, wskaźnik r, RBP-4, waspina, wisfatyna, ng/ml.
WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU		
Lukashevich 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA_{1c} od wartości wyjściowych do 24 tyg. lub do ostatniej wizyty. 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana FPG od wartości wyjściowych do 24 tyg. • odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7% i ≤6,5%; • zdarzenia niepożądane; • wyniki badań biochemicznych i hematologicznych, elektrokardiogram, parametry życiowe.
INS + MET + SU vs PLA + MET + SU		
LEAD-5	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana poziomu HbA_{1c} od wartości początkowych do 26 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana masy ciała; • zmiana obwodu talii; • zmiana FPG; • zmiana PPG; • zmiana funkcji komórek B (stosunek proinsuliny do C-peptydu); • zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi; • częstość rytmu serca; • zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii.
WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET		
Kothny 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA_{1c} od wartości wyjściowych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA_{1c} od wartości wyjściowych w subpopulacji chorych przyjmujących insulinę z metforminą oraz bez metforminy;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • zmiana FPG; • częstość odpowiedzi na leczenie; • częstość występowania hipoglikemii; • zdarzenia niepożądane.

* czas od początkowej odpowiedzi (najniższy poziom HbA_{1c}, 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_{1c} - 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.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia

W badaniach Dei Cas 2017 i Derosa 2014 różnica pomiędzy grupami w odsetku chorych, którzy przzerwali badanie wyniosła >10%, przy czym główną przyczyną tej dysproporcji było występowanie hipoglikemii powodującej przerwanie leczenia w grupie SU+MET i brak hipoglikemii w grupie WIL+MET.

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
WIL+MET vs SU+MET														
Ferrannini 2009	WIL	1396*	1174	222 (16)	2	67	17	9	0	1	18	83	20	5
	GLIM	1393*	1118	275 (20)	3	107	15	3	1	5	13	101	23	4
Matthews 2010	WIL	1562	994	568 (36)	7	123	45	14	0	3	33	161	51	131
	GLIM	1556	953	603 (39)	6	160	46	10	1	9	26	172	51	122
Filozof 2010	WIL	513	407	106 (21)	1	33	22	4	1	1	6	27	6	5
	GLIK	494	412	82 (17)	1	22	13	5	0	0	3	26	7	5
Dei Cas 2017	WIL	40	40	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	GLIB	24	19	5 (21)	0	5**	0	0	0	0	0	0	0	0
Derosa 2014	WIL	86	83	3 (3)	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
	GLIM	81	70	11 (14)	0	8**	0	0	0	0	0	1	2	0
WIL + MET + SU vs PLA + MET + SU														
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
INS + MET + SU vs PLA + MET + SU														
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
WIL + MET + INS vs PLA + MET + INS														

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	
Kothny 2013	WIL	228	208 (91)	20 (9)	0	9	0	0	0	0	0	2	8	0	1
	PLA	221	191 (86)	30 (14)	1	4	0	0	0	0	0	5	12	7	1

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

W grupie WIL+MET istotnie statystycznie mniej chorych przerwało badanie w porównaniu do grupy SU+MET w ciągu 24 tyg. obserwacji (OR=0,23 [95% CI: 0,06; 0,86], p=0,03, RD=-0,10 [95% CI: -0,19; -0,02], p=0,02, NNT_{24 tyg.}=10 [95% CI: 6; 60]).

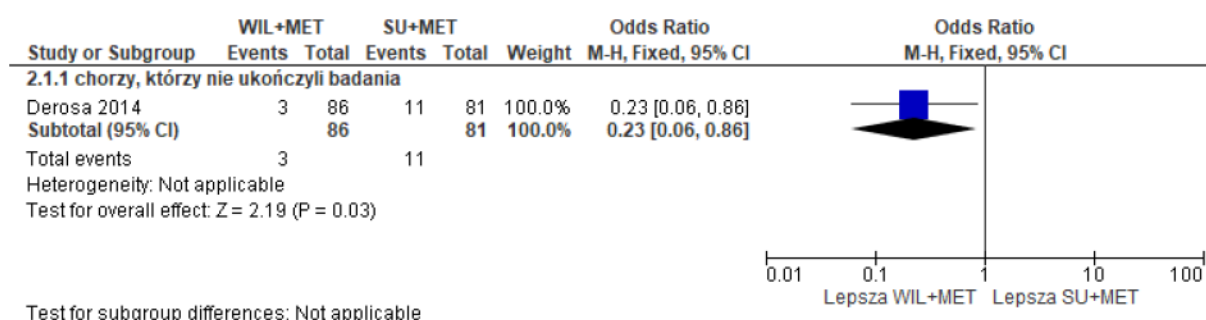
Ze względu na wysoką heterogeniczność (I²=84%) wyniki badań Dei Cas 2017, Ferrannini 2009 i Filozof 2010 analizowano osobno. W badaniach Dei Cas 2017 i Ferrannini 2009 obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, którzy przegrali badanie po 52 tyg. obserwacji w porównaniu do grupy SU+MET (odpowiednio: OR=0,04 [95% CI: 0,00; 0,83], p=0,04, RD=-0,21 [95% CI: -0,37; -0,04], p=0,01, NNT_{52 tyg.}=5 [95% CI: 3; 24] oraz OR=0,77 [95% CI: 0,63; 0,93], p=0,008, RD=-0,04 [95% CI: -0,07; -0,01], p=0,008, NNT_{52 tyg.}= 27 [95% CI: 15; 100]). W badaniu Filozof 2010 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, którzy przegrali badanie.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, którzy przegrali badanie w ciągu 104 tyg. obserwacji (publikacja Matthews 2010).

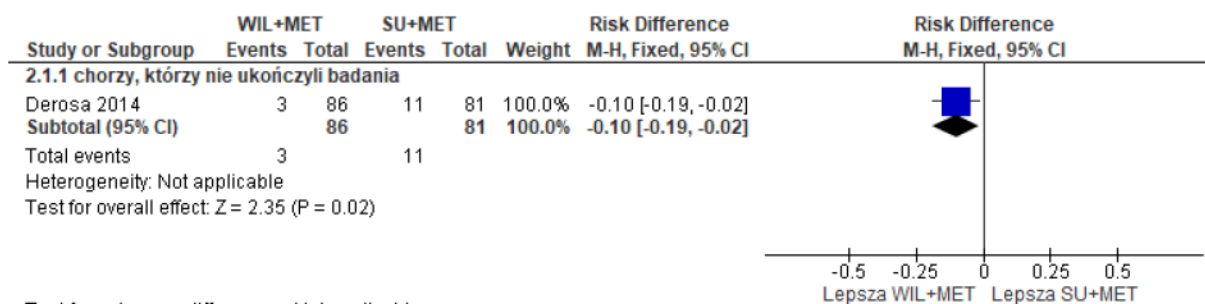
Tab. 23. Chorzy, którzy przegrali badanie RCT. WIL+MET vs SU+MET.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
WIL + MET vs SU + MET, 24 tyg. obserwacji						
Derosa 2014	86/81	0,23 [0,06; 0,86]	0,03	-0,10 [-0,19; -0,02]	0,02	10 [6;60]
WIL + MET vs SU + MET, 52 tyg. obserwacji						
Dei Cas 2017	40/24	0,04 [0,00; 0,83]	0,04	-0,21 [-0,37; -0,04]	0,01	5 [3; 24]
Ferrannini 2009	1396/1393	0,77 [0,63; 0,93]	0,008	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,008	27 [15; 100]
Filozof 2010	513/494	1,31 [0,95; 1,80]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
WIL + MET vs SU + MET, 104 tyg. obserwacji						
Matthews 2010	1562/1556	0,90 [0,78; 1,04]	ns	-0,02 [-0,06; 0,01]	ns	na

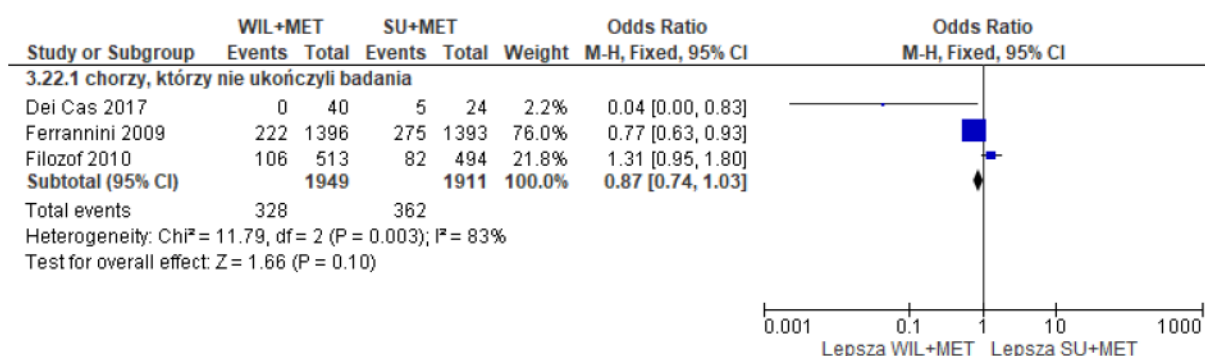
Ryc. 3. Chorzy, którzy przegrali badanie w ciągu 24 tyg. WIL+MET vs SU+MET (OR).



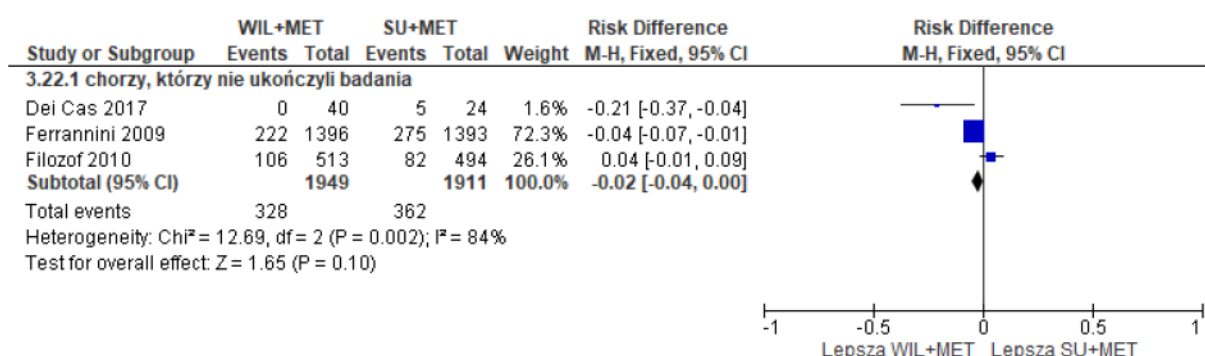
Ryc. 4. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 24 tyg. WIL+MET vs SU+MET (RD).



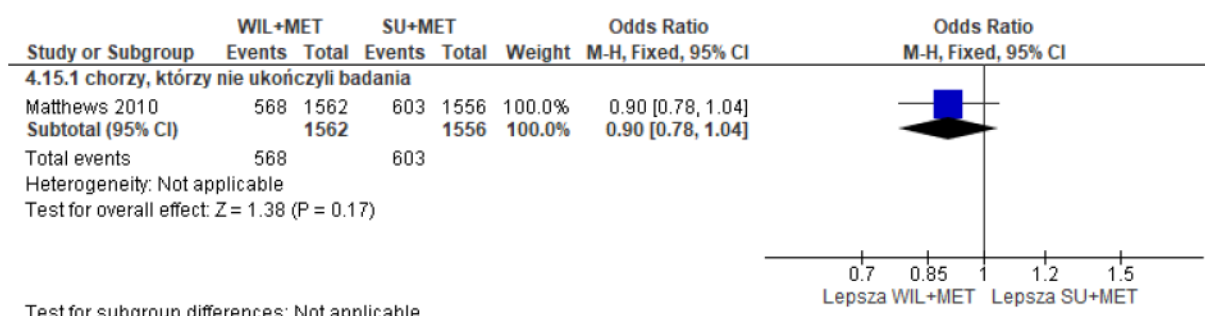
Ryc. 5. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 52 tyg. WIL+MET vs SU+MET (OR).



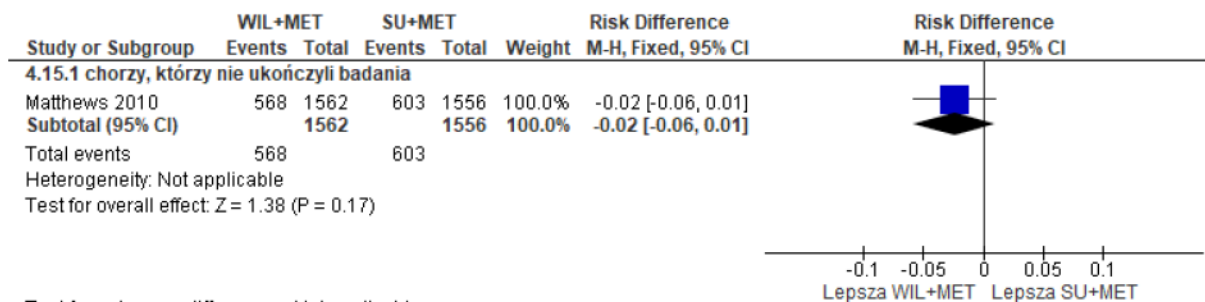
Ryc. 6. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 52 tyg. WIL+MET vs SU+MET (RD).



Ryc. 7. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 104 tyg. WIL+MET vs SU+MET (OR).



Ryc. 8. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 104 tyg. WIL+MET vs SU+MET (RD).



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

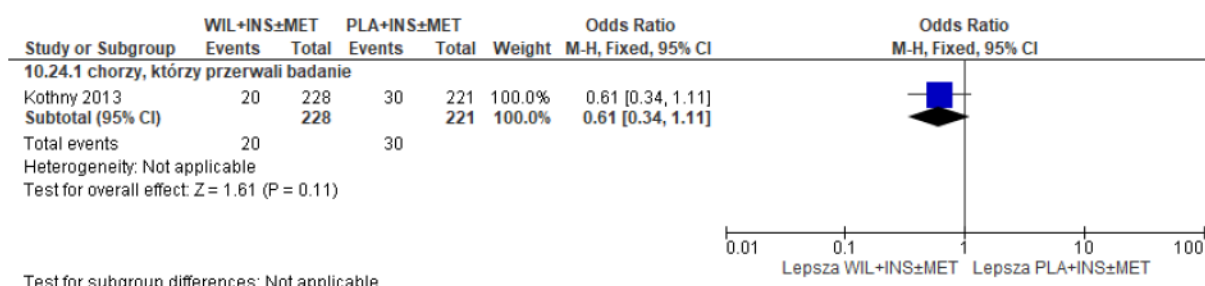
Interwencja Komparator	N	Interwencja vs Komparator OR i RD [95% CI], p	WIL vs GLA OR i RD [95% CI], p
WIL	158	3,01 [1,06; 8,58], p=0,04	50,17 [10,22; 246,21], p<0,05
PLA	160	0,06 [0,01; 0,11], p=0,03	
GLA	232	0,32 [0,15; 0,67], p=0,003	0,16 [0,07; 0,25], p<0,05
PLA	114	-0,10 [-0,18; -0,03], p=0,006	

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.

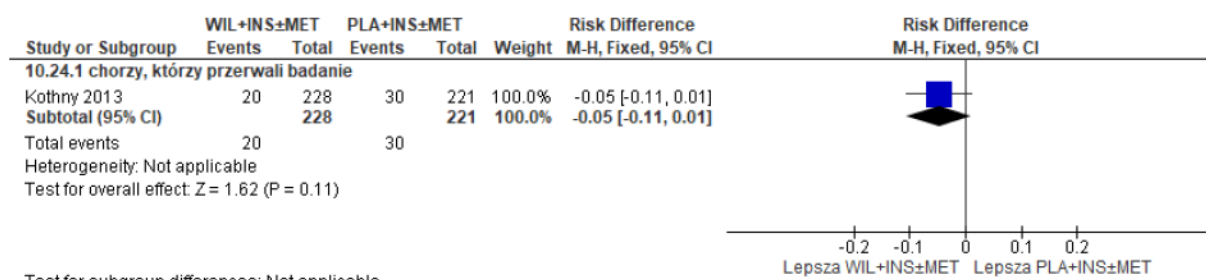
Tab. 25. Chorzy, którzy przerwali badanie Kothny 2013. WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET - 24 tyg. obserwacji.

WIL, N= 228	PLA, N= 221	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
20 (9)	30 (14)	0,61 [0,34; 1,11]	ns	-0,05 [-0,11; 0,01]	ns	na

Ryc. 9. Chorzy, którzy przerwali badanie Kothny 2013. WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET - 24 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 10. Chorzy, którzy przerwali badanie Kothny 2013. 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 oraz 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. 26. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 05.09.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT00106340	Vildagliptin Compared to Glimepiride in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes	Badanie Ferrannini 2009/Matthews 2010 włączone do przeglądu
NCT00102466	Vildagliptin Compared to Gliclazide in Combination With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes	Badanie Filozof 2010 włączone do przeglądu
NCT01822548	Effect of Vildagliptin vs. Glibenclamide on Circulating Endothelial Progenitor Cell Number Type 2 Diabetes	Badanie Dei Cas 2017 włączone do przeglądu
NCT01233622	Safety and Efficacy of Galvus as add-on Therapy to Metformin Plus Glimepiride (Vildagliptin)	Badanie Lukashevich 2014 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. 27. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 21.03.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2004-004559-21	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Long-Term Effect of Treatment with LAF237 50 mg bid to Glimepiride up to 6 mg Daily as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy.	Badanie Ferrannini 2009/Matthews 2010 włączone do przeglądu
2004-000542-20	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Controlled Study to Compare the Effect of 52 Weeks Treatment with LAF237 50 mg bid to Gliclazide up to 320 mg Daily as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy.	Badanie Filozof 2010 włączone do przeglądu

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2012-005399-32	Randomized, open label, two parallel arms, intervention trial comparing the effect of DPP-IV inhibitor Vildagliptin vs. Glibenclamide on circulating EPCs.	Badanie Dei Cas 2017 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 add-on therapy to metformin plus glimepiride in patients with type 2 diabetes.	Badanie Lukashevich 2014 włączone do przeglądu
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 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania metforminy (rozdz. 5.1),
- insuliną bazową (insuliną glargine) u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (rozdz. 5.2).
- placebo w połączeniu z insuliną i metforminą u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą insuliny i metforminy (rozdz. 5.3).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- kontrola glikemii:
 - zmiana HbA_{1c} od wartości początkowych;
 - roczna procentowa zmiana HbA_{1c};
 - odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie;
 - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%;
 - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii;
 - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała;
 - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5%;
 - redukcja HbA_{1c} o ≥1%, ≥0,7%, ≥0,5%;
 - zmiana FPG od wartości początkowych;
- zmiana masy ciała;
- odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne;
- gospodarka lipidowa;
- 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;
- czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie;
- poposiłkowe stężenie następujących parametrów:
 - glukozy, insuliny, glukagonu, GLP-1, ISR-G i wskaźnika insulina/glukagon;
- zmiana średniej dawki dobowej insuliny.

5.1 WIL + MET vs SU + MET

Do analizy skuteczności WIL+MET vs SU+MET w populacji chorych z cukrzycą typu 2 włączono 4 randomizowane badania kliniczne, przy czym 1 badanie oceniono w dwóch okresach obserwacji:

- Ferrannini 2009/Matthews 2010 (52 tyg./104 tyg.);
- Filozof 2010 (52 tyg.);
- Dei Cas 2017 (12 mies.);
- Derosa 2014 (24 tyg.).

Mając na uwadze taki sam okres obserwacji (52 tyg.), w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono metaanalizę wyników badania Ferrannini 2009 i Filozof 2010, uznając glimepiryd i gliklazyd jako ten sam komparator (pochodna sulfonilomocznika). Wyniki opublikowane w Matthews 2010 przedstawiono osobno ze względu na 2-krotnie dłuższy okres obserwacji (104 tyg.).

Dei Cas 2017 oraz Derosa 2014 były jednośrodkowymi badaniami o małej liczebności grup, w których pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły pomiaru parametrów laboratoryjnych, a nie kontroli glikemii. Ponadto, sposób raportowania wyników nie pozwolił na przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej, w tym uwzględnienie wyników w metaanalizach. W związku z powyższym, wyniki badań Dei Cas 2017 i Derosa 2014 przedstawiono osobno.

W publikacjach Ferrannini 2009 i Filozof 2010 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji:

- ITT (ang. *intention to treat*) - zgodnie z zaplanowanym leczeniem - pacjenci randomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 pomiar HbA_{1c} oprócz początkowego, co nie jest zgodne z powszechnie stosowaną definicją populacji ITT.
- PP (*per protocol*) - chorzy randomizowani w jednej z poniższych kategorii:
 - ukończyli ≥ 48 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.

W publikacji Matthews 2010 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji:

- ITT (ang. *intention to treat*) - zgodnie z zaplanowanym leczeniem - pacjenci randomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 pomiar skuteczności (pierwszorzędowy lub drugorzędowy punkt końcowy) oprócz początkowego, co nie jest zgodne z powszechnie stosowaną definicją populacji ITT.
- PP (*per protocol*) - pacjenci ITT bez znacznych odstępstw od protokołu, z końcową oceną HbA_{1c} w czasie której nie stosowano leków doraźnych, którzy:
 - ukończyli ≥ 96 tyg. leczenia;

- ukończyli 24 tyg. leczenia bez stosowania leków doraźnych i rozpoczęli stosowanie leków doraźnych po 24 tyg. leczenia;
- przerwali leczenie z powodu braku skuteczności.

W badaniu Dei Cas analizy przeprowadzono w populacji ITT, której liczebność odpowiadała liczbie chorych randomizowanych do obu grup.

W badaniu Derosa 2014 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT obejmującej chorych randomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 późniejszy pomiar skuteczności.

Analizę skuteczności przeprowadzono w grupie 4 262 pacjentów: 2 161 chorych leczonych WIL+MET oraz 2 101 chorych leczonych SU+MET.

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego WIL+MET vs SU+MET, które wykorzystano w metaanalizach zestawiono w tabeli poniżej. Pozostałe dane, zwłaszcza z badań Dei Cas 2017 i Derosa 2014, przedstawiono w odpowiednich rozdziałach.

Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności: WIL + MET vs SU + MET.

Punkt końcowy	Populacja	Ferrannini 2009 (52 tyg.)			Matthew 2010 (104 tyg.)			Filozof 2010 (52 tyg.)		
		N	WIL + MET	SU + MET	N	WIL + MET	SU + MET	N	WIL + MET	SU+MET
Zmiana HbA _{1c} , %, średnia (SD)	PP	1118/1072	-0,44 (0,67)	-0,53 (0,65)	1050/1008	-0,06 (0,97)	-0,14 (0,95)	386/393	-0,81 (1,18)	-0,85 (1,19)
	ITT	bd	bd	bd	1518/1476	-0,03 (0,78)	-0,13 (0,77)	499/487	-0,80 (1,12)	-0,81 (1,10)
	bez leków doraźnych	bd	bd	bd	906/882	-0,3 (0,0)	-0,3 (0,0)	bd	bd	bd
	HbA _{1c} ≤8,0%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	157/148	-0,47 (0,75)	-0,54 (0,97)
	HbA _{1c} >8,0%	149/169	-0,92 (0,98)	-0,95 (0,91)	bd	bd	bd	229/245	-1,05 (1,21)	-1,07 (1,41)
	HbA _{1c} ≤9,0%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	295/293	-0,64 (1,03)	-0,62 (1,20)
	HbA _{1c} >9,0%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	91/100	-1,38 (1,34)	-1,59 (1,10)
	BMI <30,0	bd	bd	bd	bd	bd	bd	186/193	-0,85 (1,09)	-0,88 (1,39)
	BMI ≥30,0	bd	bd	bd	bd	bd	bd	200/200	-0,77 (1,13)	-0,86 (1,13)
	BMI ≥35,0	bd	bd	bd	bd	bd	bd	81/67	-0,85 (1,17)	-0,65 (1,23)
	Wiek ≤65	bd	bd	bd	bd	bd	bd	243/234	-0,71 (1,09)	-0,84 (1,22)
	Wiek >65	bd	bd	bd	378/379**	-0,3 (0,0)	-0,3 (0,0)	143/159	-0,98 (1,08)	-0,91 (1,39)
	Mężczyzna	bd	bd	bd	bd	bd	bd	197/200	-0,80 (1,12)	-0,94 (1,27)
Kobieta	bd	bd	bd	bd	bd	bd	189/193	-0,82 (1,24)	-0,80 (1,25)	
HbA _{1c} <7%, n (%)	PP, HbA _{1c} ≥7%	1118/1072*	605 (54,1)	595 (55,5)	1051/1009*	388 (36,9)	386 (38,3)	379/385	112 (29,6)	123 (31,9)
	PP, HbA _{1c} ≤8%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	143/139	63 (44,1)	67 (48,2)
	ITT, HbA _{1c} ≥7%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	487/478	133 (27,3)	144 (30,1)
	ITT, HbA _{1c} ≤8%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	180/164	77 (42,8)	77 (47,0)
HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii, n (%)	PP, HbA _{1c} ≥7%	1118/1072*	569 (50,9)	475 (44,3)	1051/1009*	378 (36,0)	291 (28,8)	bd	bd	bd

Punkt końcowy	Populacja	Ferrannini 2009 (52 tyg.)			Matthew 2010 (104 tyg.)			Filozof 2010 (52 tyg.)		
		N	WIL + MET	SU + MET	N	WIL + MET	SU + MET	N	WIL + MET	SU+MET
HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała**, n (%)	HbA _{1c} ≥7%	bd	bd	bd	1036/980	309 (29,8)	190 (19,4)	bd	bd	bd
	wiek <50 lat	bd	bd	bd	207/197	44 (21,3)	24 (12,2)	bd	bd	bd
	Wiek 50 do <60 lat	bd	bd	bd	372/360	95 (25,5)	60 (16,7)	bd	bd	bd
	Wiek 60 do <70 lat	bd	bd	bd	372/345	134 (36,0)	86 (24,9)	bd	bd	bd
	Wiek 70 do <80 lat	bd	bd	bd	85/78	36 (42,4)	20 (25,6)	bd	bd	bd
	T2DM <2 lata	bd	bd	bd	200/187	61 (30,5)	29 (15,5)	bd	bd	bd
	T2DM 2 do <5 lat	bd	bd	bd	354/311	100 (28,2)	64 (20,6)	bd	bd	bd
	T2DM ≥5 lat	bd	bd	bd	482/482	148 (30,7)	97 (20,1)	bd	bd	bd
HbA _{1c} ≤6,5%, n (%)	PP, >6,5%	bd	bd	bd	1051/1009*	249 (23,7)	259 (25,7)	383/389	59 (15,4)	82 (21,1)
	ITT, >6,5%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	496/483	76 (15,3)	96 (19,9)
Redukcja HbA _{1c} o ≥1%	PP	bd	bd	bd	bd	bd	bd	386/393	181 (46,9)	202 (51,4)
	PP, HbA _{1c} >9%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	91/100	61 (67,0)	78 (78,0)
	ITT	bd	bd	bd	bd	bd	bd	499/487	220 (44,1)	234 (48,0)
	ITT, HbA _{1c} >9%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	122/123	78 (63,9)	85 (69,1)
Redukcja HbA _{1c} o ≥0,7%	PP	bd	bd	bd	bd	bd	bd	386/393	231 (59,8)	241 (61,3)
	ITT	bd	bd	bd	bd	bd	bd	499/487	281 (56,3)	284 (58,3)
Redukcja HbA _{1c} o ≥0,5%	PP	bd	bd	bd	bd	bd	bd	386/393	262 (67,9)	266 (67,7)
	ITT	bd	bd	bd	bd	bd	bd	499/487	331 (66,3)	319 (65,5)
	PP	bd	bd	bd	bd	bd	bd	386/393	267 (69,2)	269 (68,4)

Punkt końcowy	Populacja	Ferrannini 2009 (52 tyg.)			Matthew 2010 (104 tyg.)			Filozof 2010 (52 tyg.)		
		N	WIL + MET	SU + MET	N	WIL + MET	SU + MET	N	WIL + MET	SU+MET
Odpowiedź na leczenie	ITT	bd	bd	bd	bd	bd	bd	499/487	338 (67,7)	322 (66,1)
Zmiana FPG, mmol/L, średnia (SD)	PP	1118/1072	-1,01 (2,01)	-1,14 (1,96)	1048/1009	-0,54 (1,94)	-0,70 (1,91)	386/393	-1,31 (2,75)	-1,52 (2,78)
	ITT	bd	bd	bd	1524/1491	-0,47 (1,95)	-0,64 (1,93)	bd	bd	bd
Leki doraźne, n (%)	SAF	1389/1383	71 (5,1)	51 (3,7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
CoF, % rocznie, średnia (SD)		bd	bd	bd		0,4	0,5	379/389	0,42 (1,75)	0,58 (1,78)
Zmiana masy ciała, kg, średnia (SD)	PP	1118/1072	-0,23 (3,68)	+1,56 (3,93)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	ITT	bd	bd	bd	1539/1520	-0,26 (4,32)	+1,19 (4,29)	bd	+0,08	+1,36

CoF - roczna zmiana HbA_{1c} (ang. *coefficient of failure*); FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); MET - metformina; PP - zgodnie z protokołem (ang. *per protocol*); SD - odchylenie standardowe; SU - pochodna sulfonylomocznika; T2DM - cukrzyca typu 2; WIL - wildagliptyna.

* z powodu braku innych danych założono pełną populację PP; ** analiza *post hoc* na podstawie publikacji Bader 2013.

5.1.1 52 tygodnie obserwacji

5.1.1.1 Kontrola glikemii

5.1.1.1.1 Zmiana HbA_{1c} od wartości początkowych

Wyniki badania Ferrannini 2009 w populacji PP wskazują na istotnie statystycznie mniejszą redukcję HbA_{1c} względem wartości początkowych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET (MD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,15], p=0,001), przy czym zgodnie z wnioskami autorów badania górna granica 97,5% przedziału ufności dla różnicy pomiędzy grupami MD=0,09 [97,5%: 0,02; 0,16] nie przekracza wcześniej zdefiniowanej wartości 0,3%, w związku z czym potwierdzono hipotezę *non-inferiority* - terapia WIL+MET jest nie gorsza od terapii SU+MET w redukcji HbA_{1c}.

W badaniu Filozof 2010 w populacji PP nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET i SU+MET w redukcji HbA_{1c} od wartości początkowych (MD=0,04 [95% CI: -0,13; 0,21], p=ns).

Wynik metaanalizy badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010 wskazuje na istotną statystycznie przewagę SU+MET nad WIL+MET w redukcji HbA_{1c} od wartości początkowych w populacji PP (MD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,14], p=0,001), przy czym znaczący wpływ na uzyskany wynik ma badanie Ferrannini 2009 (ze względu na znacznie większą liczebność grup), z którego wnioski przedstawiono powyżej.

Tab. 29. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA_{1c} (%) od wartości wyjściowych po 52 tyg. obserwacji - populacja PP.

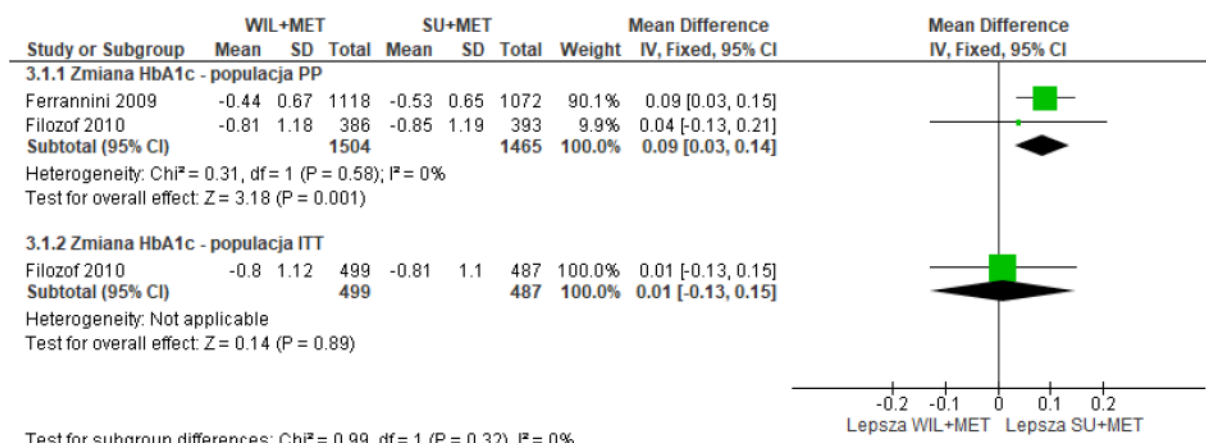
Badanie	Ni/Nk	WIL+MET, średnia (SD)	SU+MET, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95%CI]	p
Ferrannini 2009	1118/1072	-0,44 (0,67)	-0,53 (0,65)	0,09 [0,03; 0,15]	0,001
Filozof 2010	386/393	-0,81 (1,18)	-0,85 (1,19)	0,04 [-0,13; 0,21]	ns
Metaanaliza	1504/1465	-	-	0,09 [0,03; 0,14]	0,001

W badaniu Filozof 2010 w populacji ITT nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET i SU+MET w redukcji HbA_{1c} od wartości początkowych (MD=0,01 [95% CI: -0,13; 0,15], p=ns).

Tab. 30. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA_{1c} (%) od wartości wyjściowych po 52 tyg. obserwacji - populacja ITT.

Badanie	Ni/Nk	WIL+MET, średnia (SD)	SU+MET, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95%CI]	p
Filozof 2010	499/487	-0,80 (1,12)	-0,81 (1,10)	0,01 [-0,13; 0,15]	ns

Ryc. 11. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA_{1c} (%) od wartości wyjściowych po 52 tyg. obserwacji - populacja PP oraz ITT.

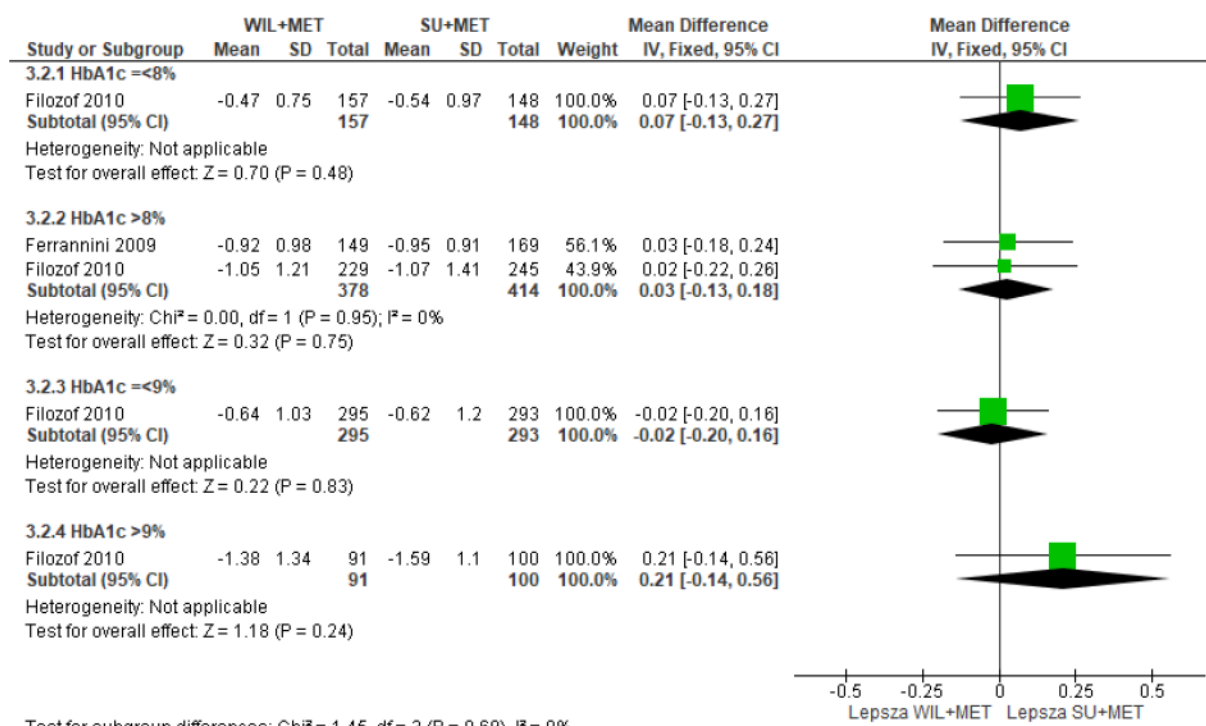


Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w redukcji HbA_{1c} od wartości początkowych w różnych subpopulacjach chorych w zależności od wyjściowej wartości HbA_{1c}, BMI, wieku czy płci w populacji PP - patrz tabela i ryciny poniżej.

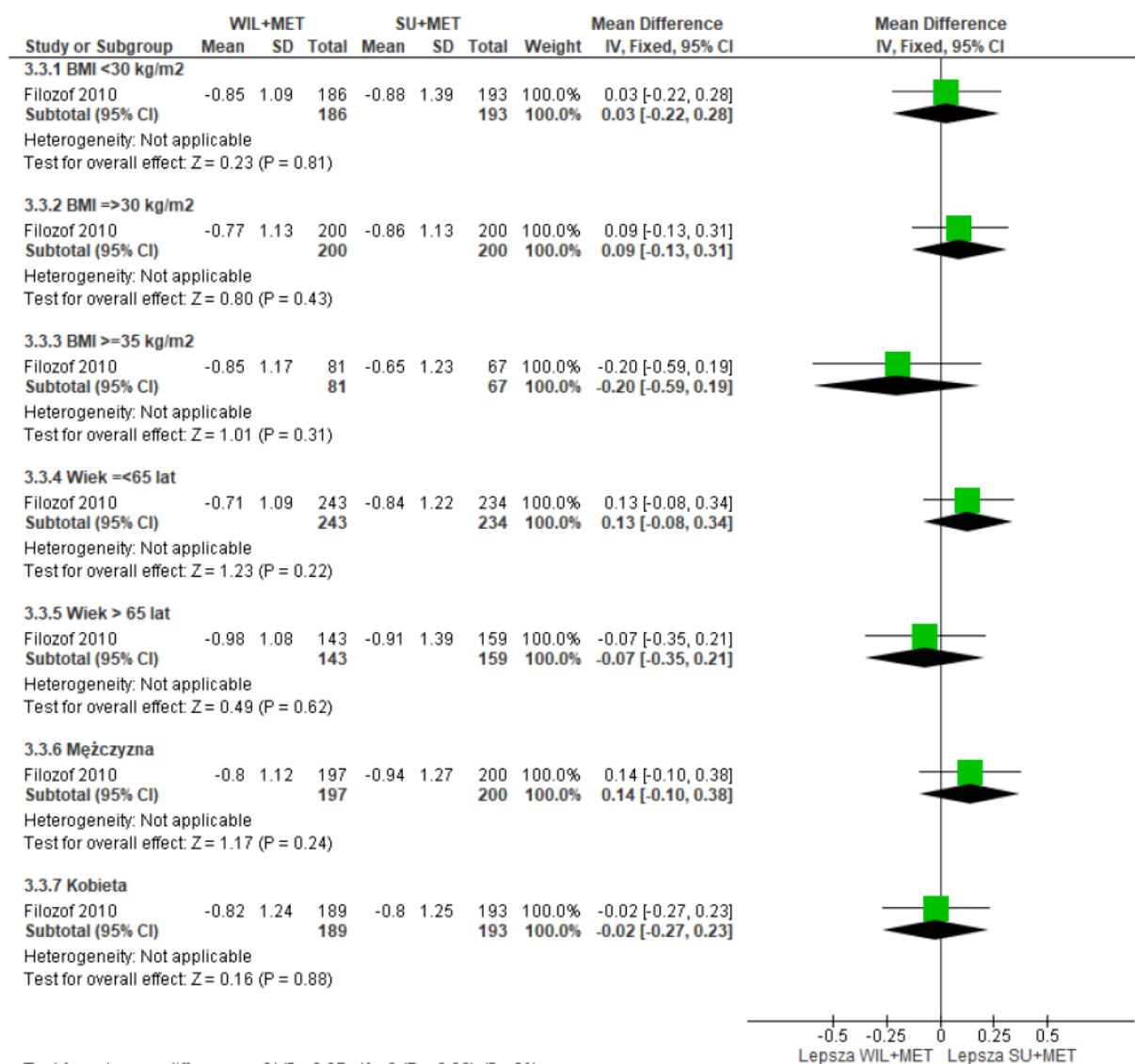
Tab. 31. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA_{1c} (%) od wartości początkowych w różnych subpopulacjach chorych po 52 tyg. obserwacji - populacja PP.

Badanie	Subpopulacja	Ni/Nk	WIL+MET, średnia (SD)	SU+MET, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95%CI]	p
F2010	HbA _{1c} ≤8,0%	157/148	-0,47 (0,75)	-0,54 (0,97)	0,07 [-0,13; 0,27]	ns
F2009	HbA _{1c} >8,0%	149/169	-0,92 (0,98)	-0,95 (0,91)	0,03 [-0,18; 0,24]	ns
F2010	HbA _{1c} >8,0%	229/245	-1,05 (1,21)	-1,07 (1,41)	0,02 [-0,22; 0,26]	ns
Metaanaliza	HbA _{1c} >8,0%	378/414	-	-	0,03 [-0,13; 0,18]	ns
F2010	HbA _{1c} ≤9,0%	295/293	-0,64 (1,03)	-0,62 (1,20)	-0,02 [-0,20; 0,16]	ns
F2010	HbA _{1c} >9,0%	91/100	-1,38 (1,34)	-1,59 (1,10)	0,21 [-0,14; 0,56]	ns
F2010	BMI <30,0	186/193	-0,85 (1,09)	-0,88 (1,39)	0,03 [-0,22; 0,28]	ns
F2010	BMI ≥30,0	200/200	-0,77 (1,13)	-0,86 (1,13)	0,09 [-0,13; 0,31]	ns
F2010	BMI ≥35,0	81/67	-0,85 (1,17)	-0,65 (1,23)	-0,20 [-0,59; 0,19]	ns
F2010	Wiek ≤65	243/234	-0,71 (1,09)	-0,84 (1,22)	0,13 [-0,08; 0,34]	ns
F2010	Wiek >65	143/159	-0,98 (1,08)	-0,91 (1,39)	-0,07 [-0,35; 0,21]	ns
F2010	Mężczyzna	197/200	-0,80 (1,12)	-0,94 (1,27)	0,14 [-0,10; 0,38]	ns
F2010	Kobieta	189/193	-0,82 (1,24)	-0,80 (1,25)	-0,02 [-0,27; 0,23]	ns

Ryc. 12. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA_{1c} (%) od wartości początkowych po 52 tyg. obserwacji w różnych subpopulacjach chorych - populacja PP, cz. 1.



Ryc. 13. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA_{1c} (%) od wartości początkowych po 52 tyg. obserwacji w różnych subpopulacjach chorych - populacja PP, cz. 2.



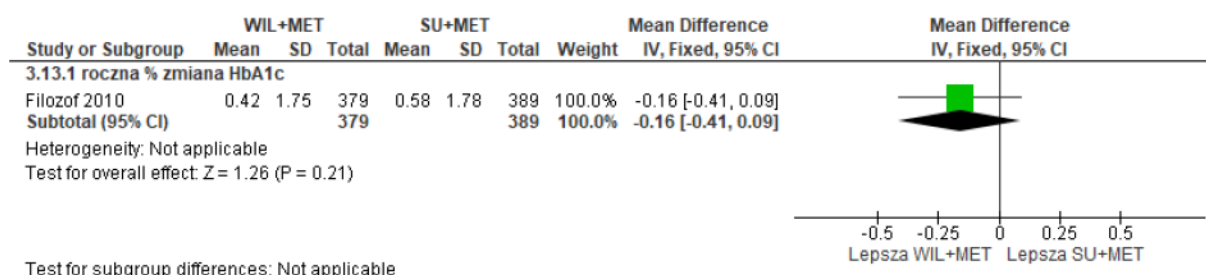
5.1.1.1.2 Roczna procentowa zmiana HbA_{1c}

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w rocznej procentowej zmianie HbA_{1c} - patrz tabela i rycina poniżej.

Tab. 32. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Roczna procentowa zmiana HbA_{1c} po 52 tyg. obserwacji.

Badanie	Ni/Nk	Średnia (SD)	Średnia (SD)	MD [95%CI]	p
Filozof 2010	379/389	0,42 (1,75)	0,58 (1,78)	-0,16 [-0,41; 0,09]	ns

Ryc. 14. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Roczna procentowa zmiana HbA_{1c} po 52 tyg. obserwacji.



5.1.1.1.3 Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie

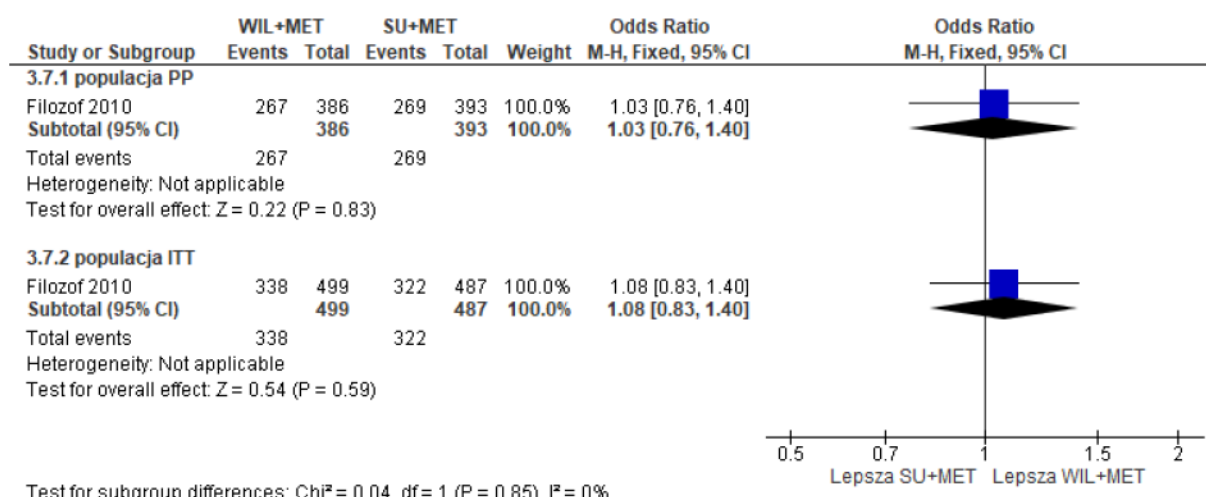
Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako osiągnięcie poziomu HbA_{1c} <7% lub redukcja HbA_{1c} o ≥0,5% po 52 tyg. leczenia.

Odpowiedź na leczenie osiągnął istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie SU w porównaniu do grupy WIL 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).

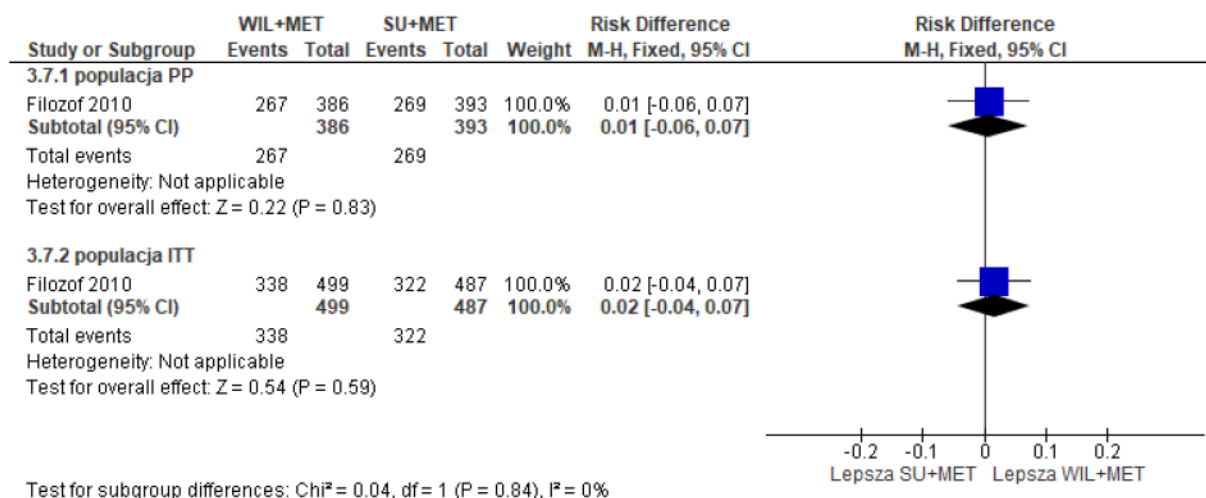
Tab. 33. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 52 tyg. obserwacji.

Populacja	WIL+MET	SU+MET	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PP	267/386 (69,2)	269/393 (68,4)	1,03 [0,76; 1,40]	ns	0,01 [-0,06; 0,07]	ns	na
ITT	338/499 (67,7)	322/487 (66,1)	1,08 [0,83; 1,40]	ns	0,02 [-0,04; 0,07]	ns	na

Ryc. 15. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 52 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 16. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 52 tyg. obserwacji (RD).



5.1.1.1.4 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%

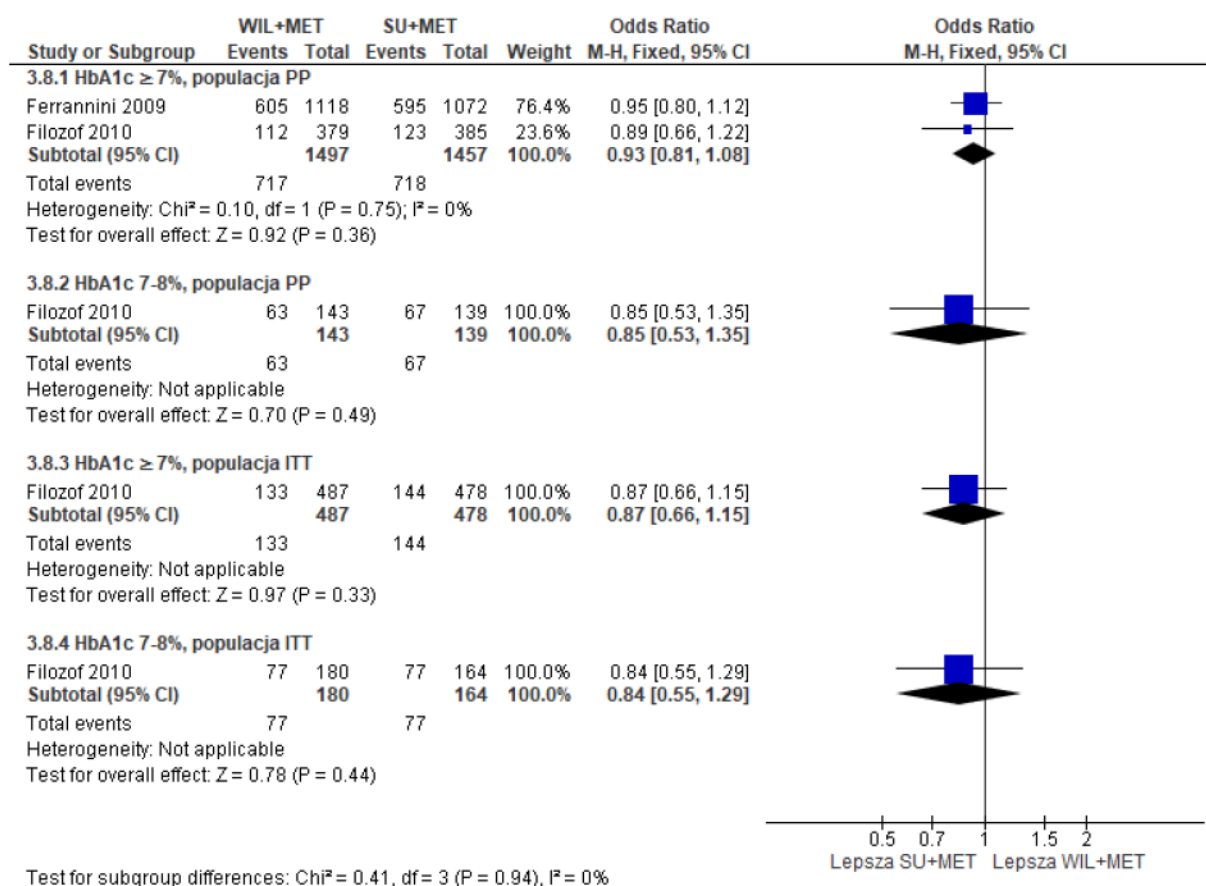
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w odsetku chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%, którzy osiągnęli poziom HbA_{1c} <7% po 52 tyg. leczenia.

Tab. 34. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% po 52 tyg. leczenia.

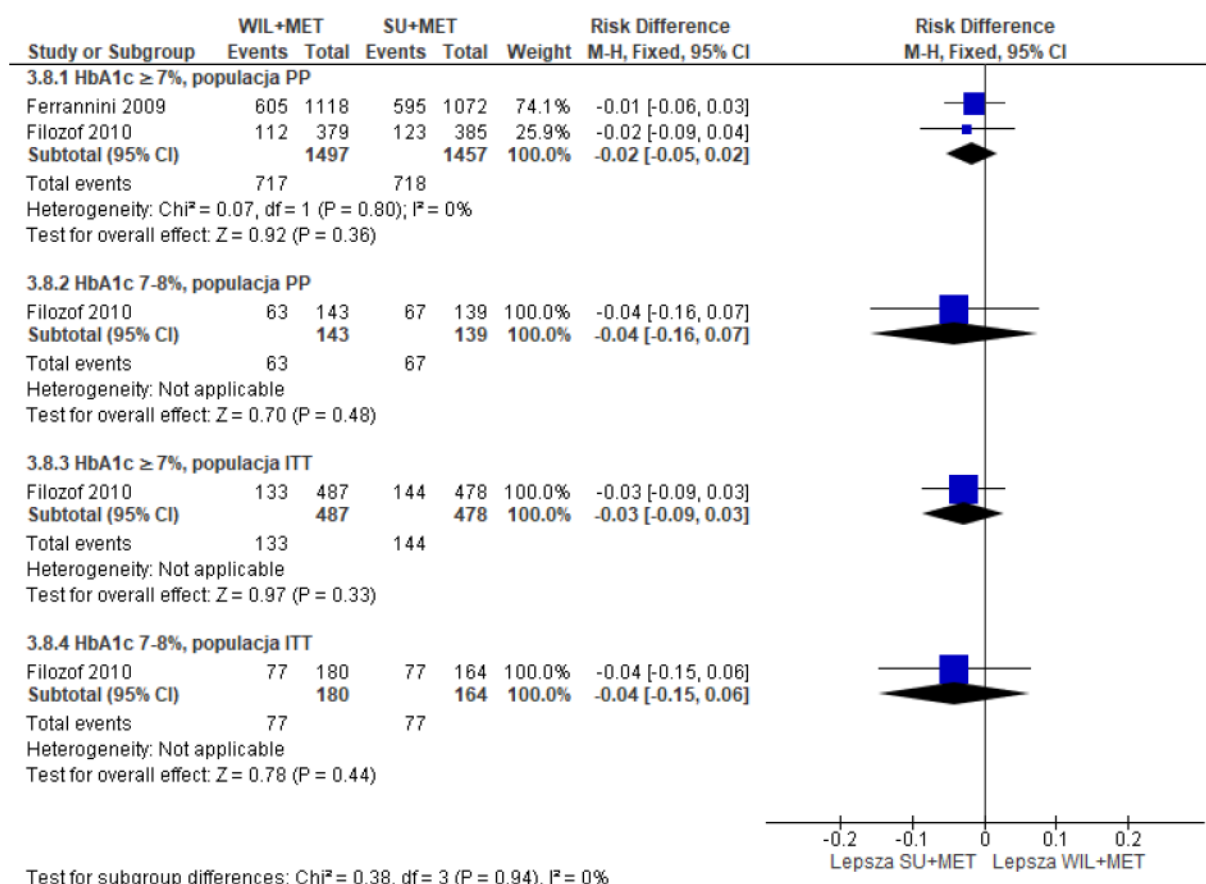
Badanie	Subpopulacja	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
F2009	≥7%, PP	1118/1072*	0,95 [0,80; 1,12]	ns	-0,01 [-0,06; 0,03]	ns	na
F2010	≥7%, PP	379/385	0,89 [0,66; 1,22]	ns	-0,02 [-0,09; 0,04]	ns	na
Meta	≥7%, PP	1497/1457	0,93 [0,81; 1,08]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na
F2010	7-8%, PP	143/139	0,85 [0,53; 1,35]	ns	-0,04 [-0,16; 0,07]	ns	na
F2010	≥7%, ITT	487/478	0,87 [0,66; 1,15]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns	na
F2010	7-8%, ITT	180/164	0,84 [0,55; 1,29]	ns	-0,04 [-0,15; 0,06]	ns	na

* ze względu na brak podanej wielkości populacji w publikacji Ferrannini 2009, przyjęto liczebność populacji PP.

Ryc. 17. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% po 52 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 18. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% po 52 tyg. leczenia (RD).



5.1.1.1.5 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii

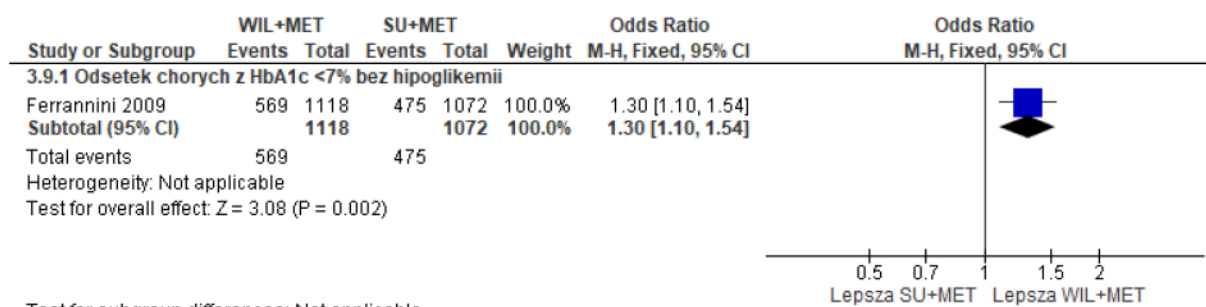
Poziom HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii po 52 tyg. leczenia osiągnął istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET (OR=1,30 [95% CI: 1,10; 1,54], p=0,002, RD=0,07 [95% CI: 0,02; 0,11], p=0,002, NNT_{52 tyg.}=16 [95% CI: 10; 42]).

Tab. 35. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii po 52 tyg. leczenia.

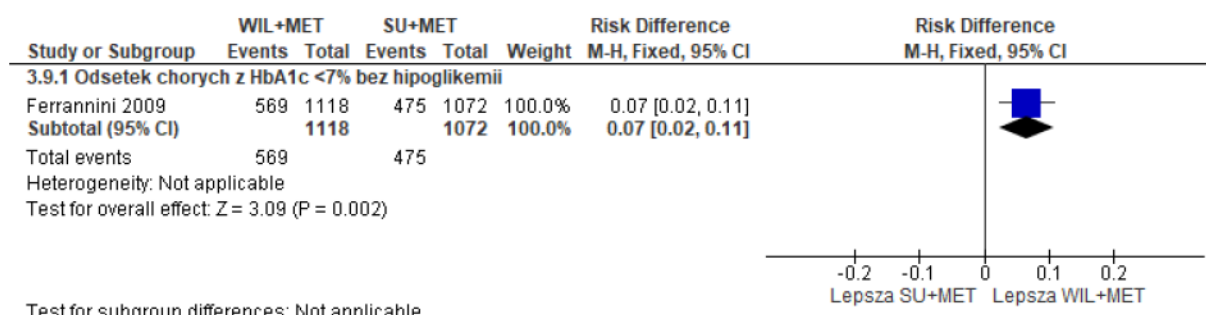
Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ferrannini 2009	1118/1072*	1,30 [1,10; 1,54]	0,002	0,07 [0,02; 0,11]	0,002	16 [10; 42]

* ze względu na brak podanej wielkości populacji w publikacji Ferrannini 2009 przyjęto liczebność populacji PP.

Ryc. 19. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii po 52 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 20. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii po 52 tyg. leczenia (RD).



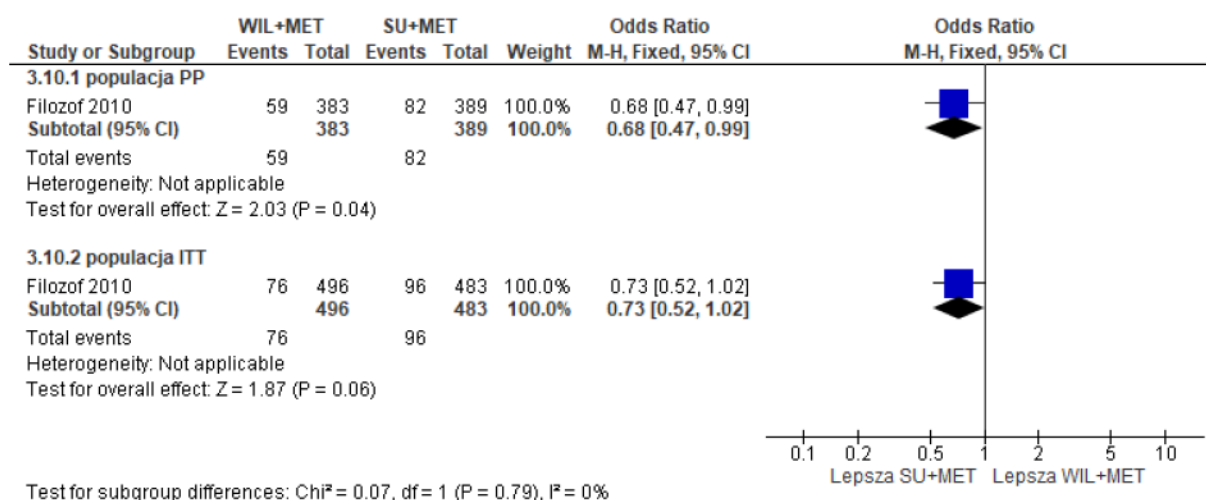
5.1.1.1.6 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5%

Odsetek chorych z HbA_{1c} ≤6,5% po 52 tyg. leczenia był istotnie statystycznie mniejszy w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w populacji PP (OR=0,68 [95% CI: 0,47; 0,99], p=0,04, RD=-0,06 [95% CI: -0,11; -0,002], p=0,04, NNT=na), jednak nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej w populacji ITT.

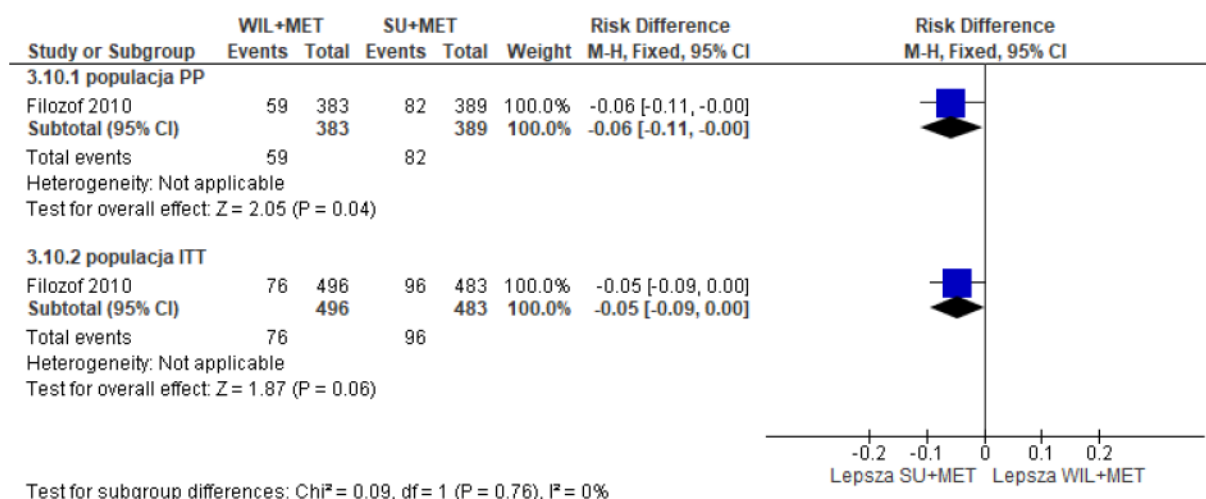
Tab. 36. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5% po 52 tyg. leczenia.

Badanie	Subpopulacja	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
F2010	>6,5%, PP	383/389	0,68 [0,47; 0,99]	0,04	-0,06 [-0,11; -0,002]	0,04	na
F2010	>6,5%, ITT	496/483	0,73 [0,52; 1,02]	ns	-0,05 [-0,09; 0,002]	ns	na

Ryc. 21. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5% po 52 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 22. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5% po 52 tyg. leczenia (RD).



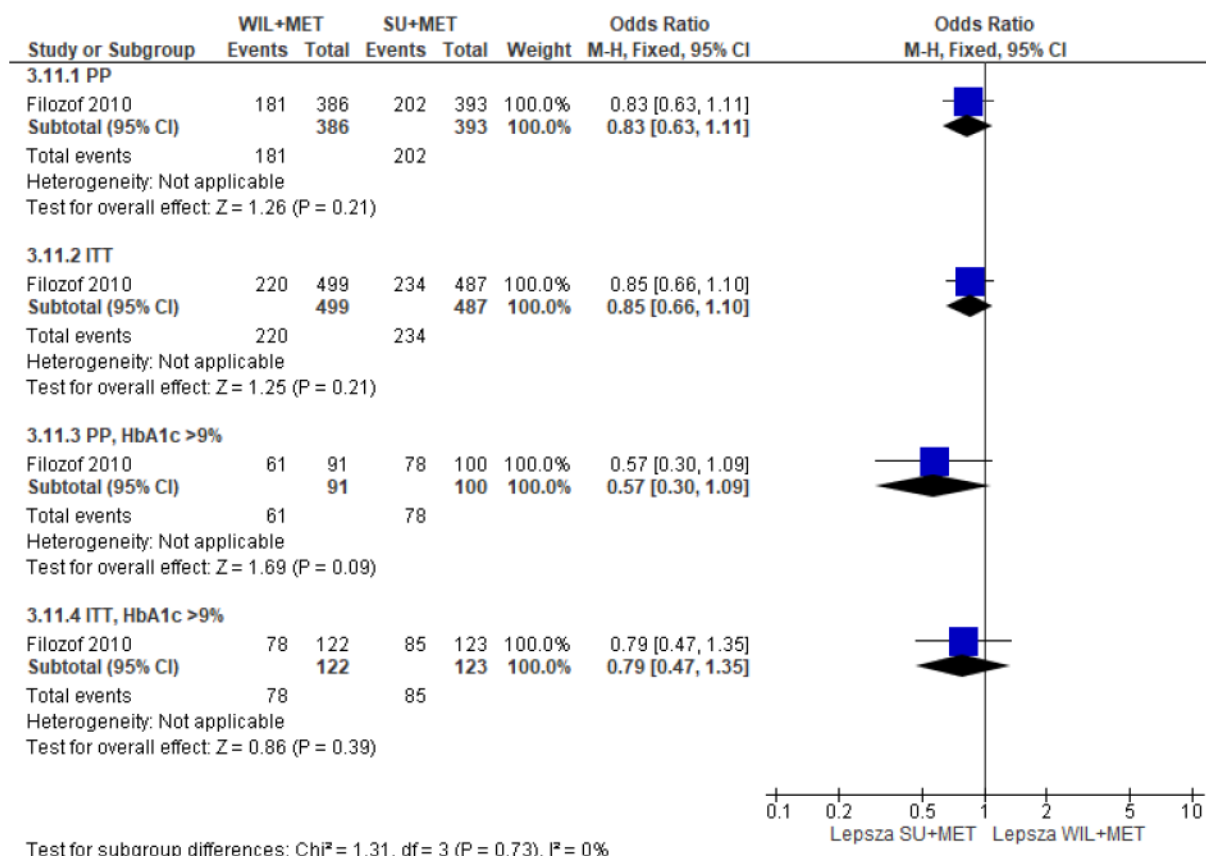
5.1.1.1.7 Redukcja HbA_{1c} o ≥1%

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w odsetku chorych, którzy osiągnęli redukcję HbA_{1c} o ≥1% we wszystkich analizowanych subpopulacjach chorych - patrz tabela i ryciny poniżej.

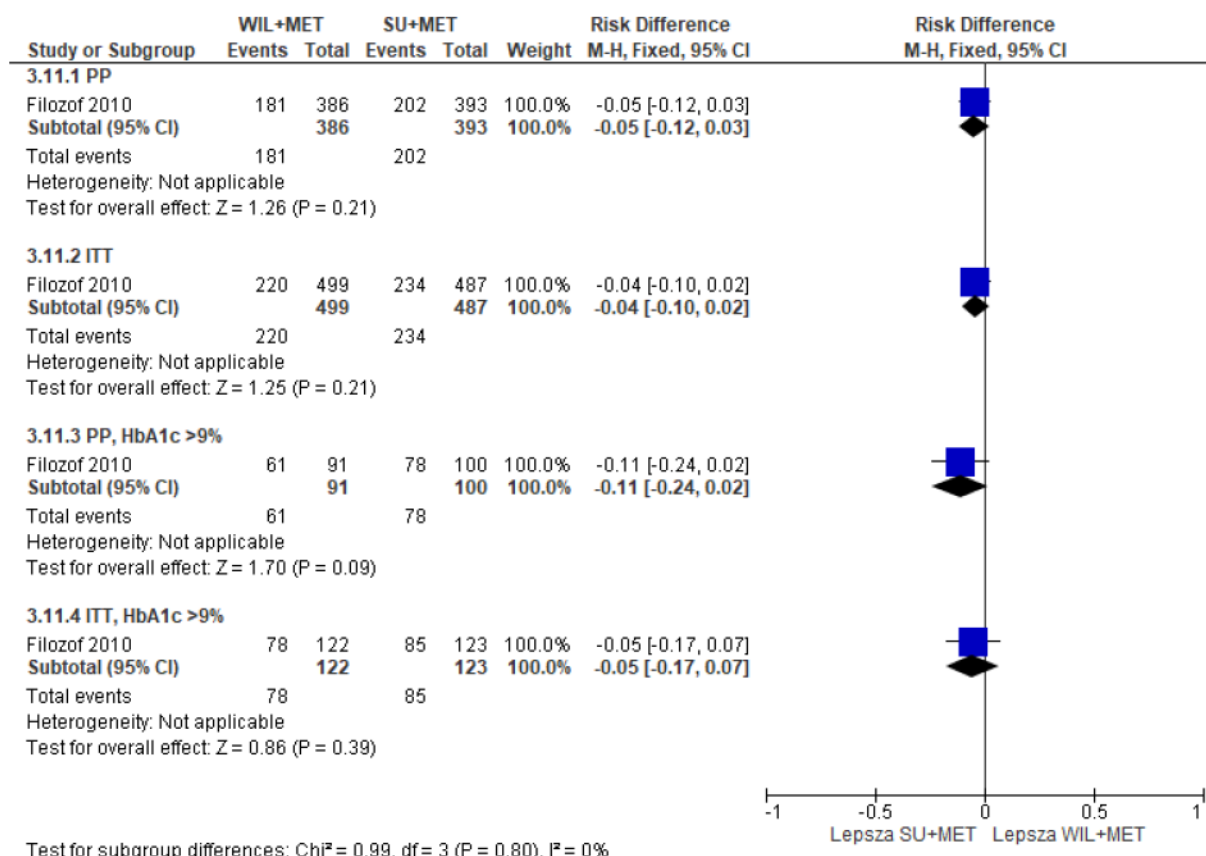
Tab. 37. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA_{1c} o ≥1% po 52 tyg. leczenia.

Badanie	Subpopulacja	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
F2010	PP	386/393	0,83 [0,63; 1,11]	ns	-0,05 [-0,12; 0,03]	ns	na
F2010	ITT	499/487	0,85 [0,66; 1,10]	ns	-0,04 [-0,10; 0,02]	ns	na
F2010	PP, HbA _{1c} >9%	91/100	0,57 [0,30; 1,09]	ns	-0,11 [-0,24; 0,02]	ns	na
F2010	ITT, HbA _{1c} >9%	122/123	0,79 [0,47; 1,35]	ns	-0,05 [-0,17; 0,07]	ns	na

Ryc. 23. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA_{1c} o ≥1% po 52 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 24. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA_{1c} o ≥1% po 52 tyg. leczenia (RD).



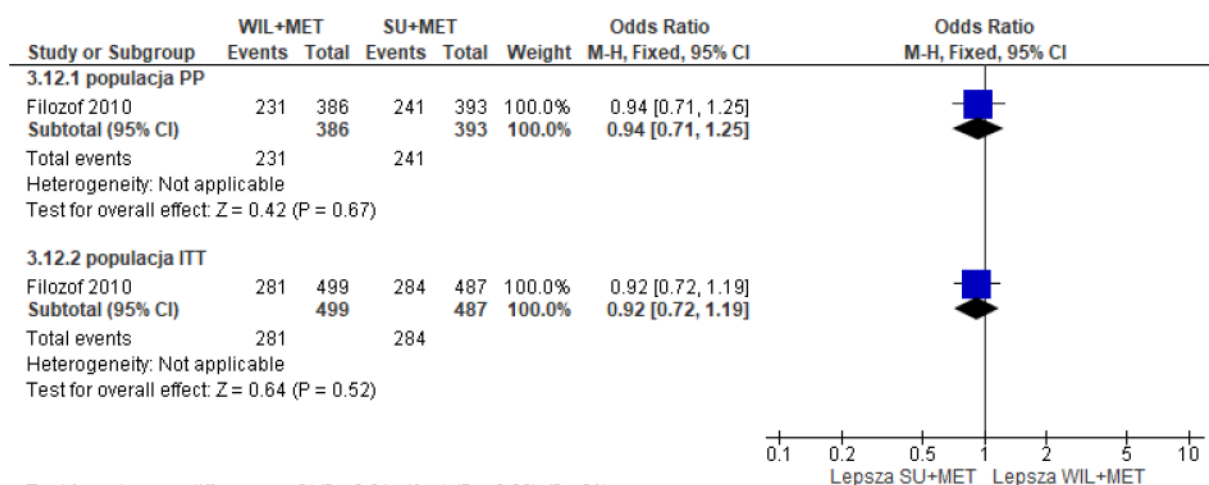
5.1.1.1.8 Redukcja HbA_{1c} o ≥0,7%

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w odsetku chorych, którzy osiągnęli redukcję HbA_{1c} o ≥0,7% we wszystkich analizowanych subpopulacjach chorych - patrz tabela i ryciny poniżej.

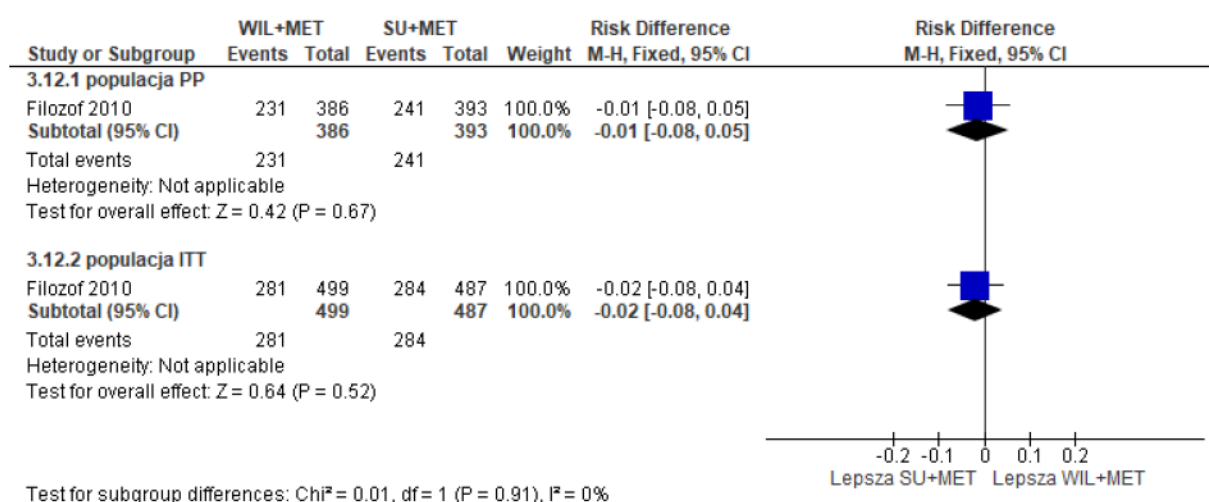
Tab. 38. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA_{1c} o ≥0,7% po 52 tyg. leczenia.

Badanie	Subpopulacja	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
F2010	PP	386/393	0,94 [0,71; 1,25]	ns	-0,01 [-0,08; 0,05]	ns	na
F2010	ITT	499/487	0,92 [0,72; 1,19]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na

Ryc. 25. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA_{1c} o ≥0,7% po 52 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 26. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA_{1c} o ≥0,7% po 52 tyg. leczenia (RD).



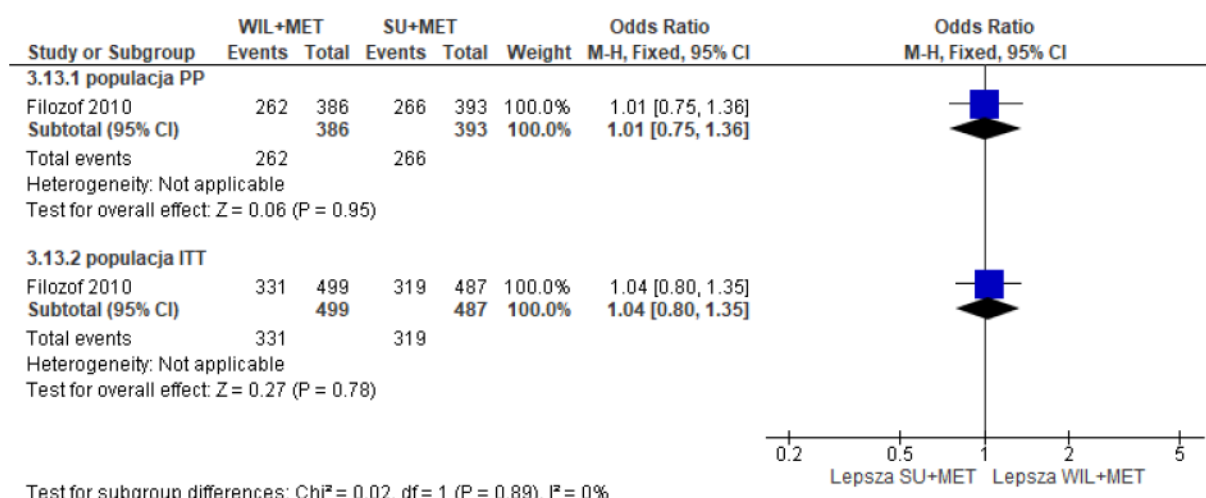
5.1.1.1.9 Redukcja HbA_{1c} o ≥0,5%

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w odsetku chorych, którzy osiągnęli redukcję HbA_{1c} o ≥0,5% we wszystkich analizowanych subpopulacjach chorych - patrz tabela i ryciny poniżej.

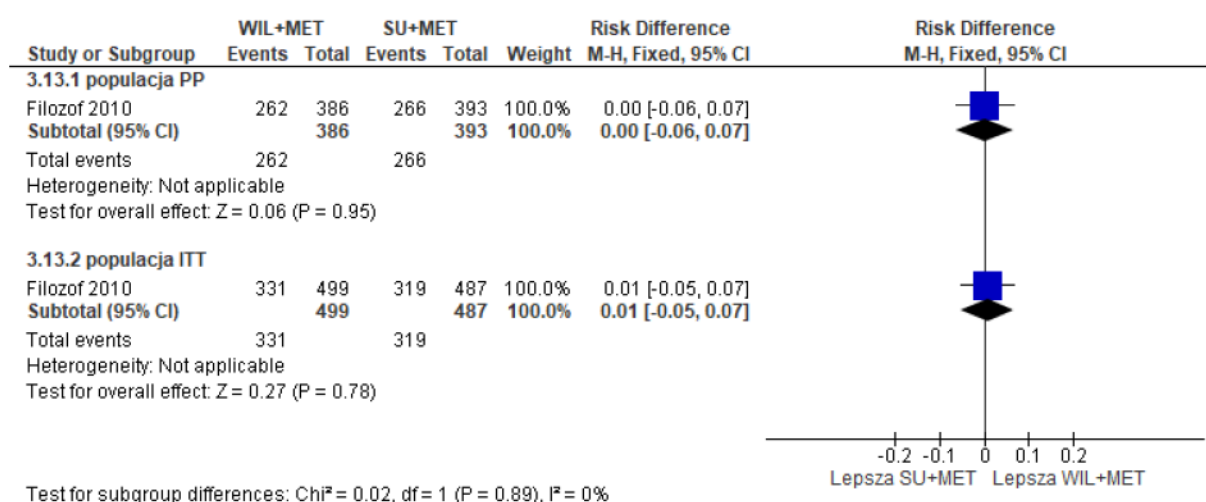
Tab. 39. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA_{1c} o ≥0,5% po 52 tyg. leczenia.

Badanie	Subpopulacja	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
F2010	PP	386/393	1,01 [0,75; 1,36]	ns	0,002 [-0,06; 0,07]	ns	na
F2010	ITT	499/487	1,04 [0,80; 1,35]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns	na

Ryc. 27. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA_{1c} o ≥0,5% po 52 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 28. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA_{1c} o ≥0,5% po 52 tyg. leczenia (RD).



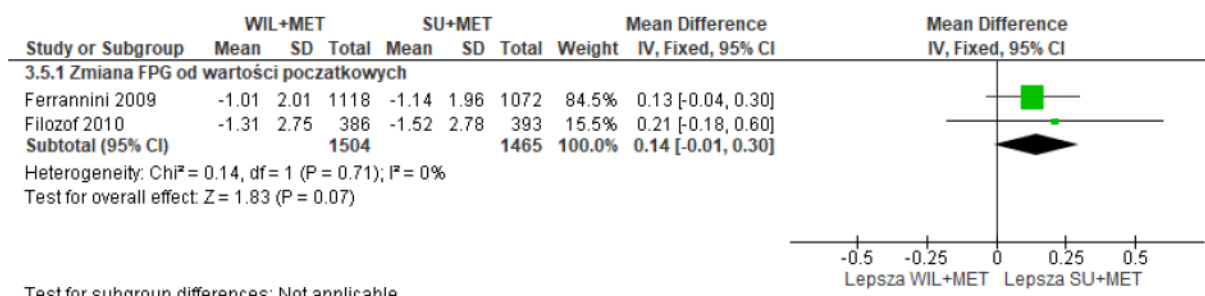
5.1.1.1.10 Zmiana FPG od wartości początkowych

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w redukcji FPG po 52 tyg. leczenia - patrz tabela i rycina poniżej.

Tab. 40. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana FPG (mmol/l) od wartości początkowych po 52 tyg. obserwacji - populacja PP.

Badanie	Ni/Nk	WIL+MET, średnia (SD)	SU+MET, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95%CI]	p
Ferrannini 2009	1118/1072	-1,01 (2,01)	-1,14 (1,96)	0,13 [-0,04; 0,30]	ns
Filozof 2010	386/393	-1,31 (2,75)	-1,52 (2,78)	0,21 [-0,18; 0,60]	ns
Metaanaliza	1504/1465	bd	bd	0,14 [-0,01; 0,30]	ns

Ryc. 29. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana FPG (mmol/l) od wartości początkowych po 52 tyg. obserwacji - populacja PP.



5.1.1.2 Zmiana masy ciała od wartości początkowych

W badaniu Ferrannini 2009 obserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości początkowych w grupie WIL+MET i wzrost średniej masy ciała w grupie SU+MET, co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść WIL+MET (MD=-1,79 kg [95% CI:-2,11; -1,47], p<0,00001).

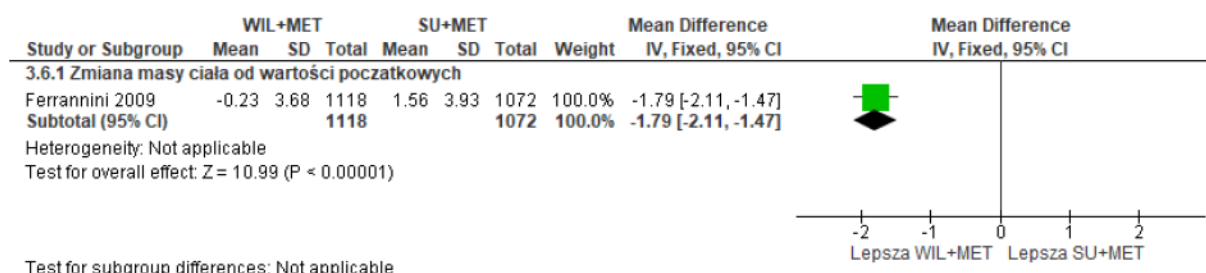
W badaniu Filozof 2010 dostępne dane nie pozwoliły na przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych, jednak zgodnie z publikacją w grupie WIL+MET obserwowano istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do grupy SU+MET (+0,08 kg vs +1,36 kg, p<0,001).

Tab. 41. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 52 tyg. obserwacji.

Badanie	Ni/Nk	WIL+MET, średnia (SD)	SU+MET, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95%CI]	p
Ferrannini 2009	1118/1072*	-0,23 (3,68)	+1,56 (3,93)	-1,79 [-2,11; -1,47]	<0,00001
Filozof 2010	bd	+0,08 (bd)	+1,36 (bd)	bd	<0,001

* założono populację PP.

Ryc. 30. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 52 tyg. obserwacji.



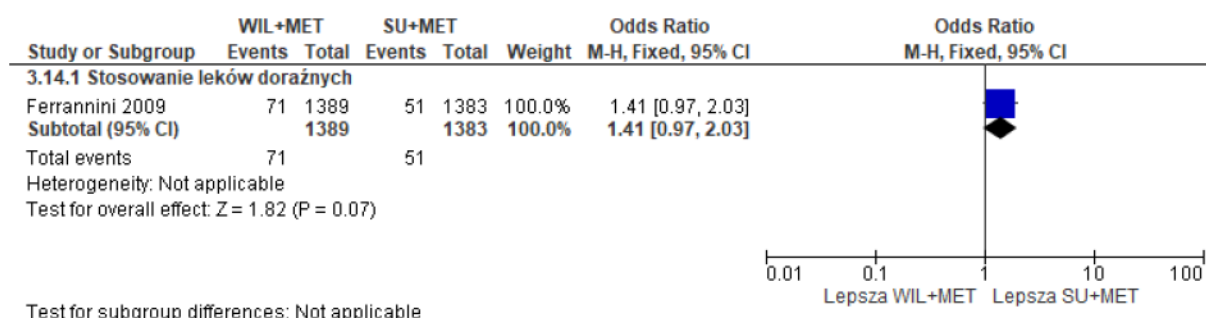
5.1.1.3 Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości stosowania leków doraźnych w grupie WIL+MET oraz SU+MET - patrz tabela i ryciny poniżej.

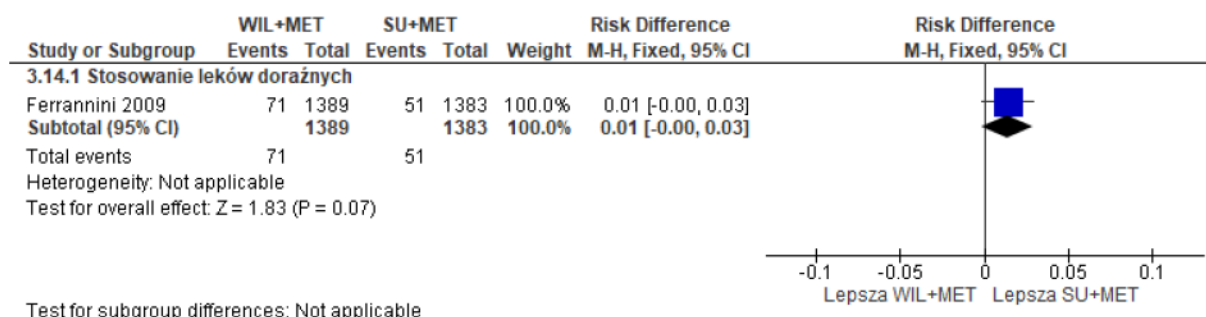
Tab. 42. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne w ciągu 52 tyg. leczenia.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
F2009	1389/1383	1,41 [0,97; 2,03]	ns	0,01 [-0,001; 0,03]	ns	na

Ryc. 31. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne w ciągu 52 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 32. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne w ciągu 52 tyg. leczenia (RD).



5.1.1.4 Gospodarka lipidowa

Zgodnie z treścią publikacji Ferrannini 2009 wszystkie parametry lipidowe uległy większej poprawie w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET. Większość zmian była

umiarkowana (<10% w porównaniu do wartości początkowych), ale stężenie trójglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (TC), wszystkich lipoprotein z wyjątkiem lipoprotein o wysokiej gęstości (nie-HDL-C) oraz lipoprotein o bardzo niskiej gęstości zmalało istotnie statystycznie bardziej w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET ($p<0,001$).

5.1.1.5 Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność

W badaniu Filozof 2010 w grupie WIL+MET obserwowano redukcję stężenia insuliny i proinsuliny na czczo od wartości wyjściowych, natomiast w grupie SU+MET - wzrost, co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść SU+MET ($p<0,001$ w przypadku obu punktów końcowych). Z kolei redukcja stosunku proinsulina/insulina oraz wskaźnika HOMA-IR była istotnie statystycznie większa w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (odpowiednio $p<0,001$ i $p=0,016$), co świadczy o odpowiednio lepszym funkcjonowaniu komórek beta oraz mniejszej insulinooporności w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET.

Tab. 43. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność po 52 tyg. obserwacji w badaniu Filozof 2010.

Punkt końcowy	Ni/Nk	WIL+MET, średnia	SU+MET, średnia	p
Zmiana stężenia insuliny na czczo w osoczu, pmol/l, średnia	237/241	-2,08	+10,2	<0,001
Zmiana stężenia proinsuliny na czczo w osoczu, pmol/l, średnia	242/249	-5,98	+2,03	<0,001
Stosunek proinsulina/insulina	235/240	-0,11	-0,03	<0,001
HOMA-IR	232/234	-0,67	-0,11	0,016

5.1.2 104 tygodnie obserwacji

5.1.2.1 Kontrola glikemii

5.1.2.1.1 Zmiana HbA_{1c} od wartości początkowych

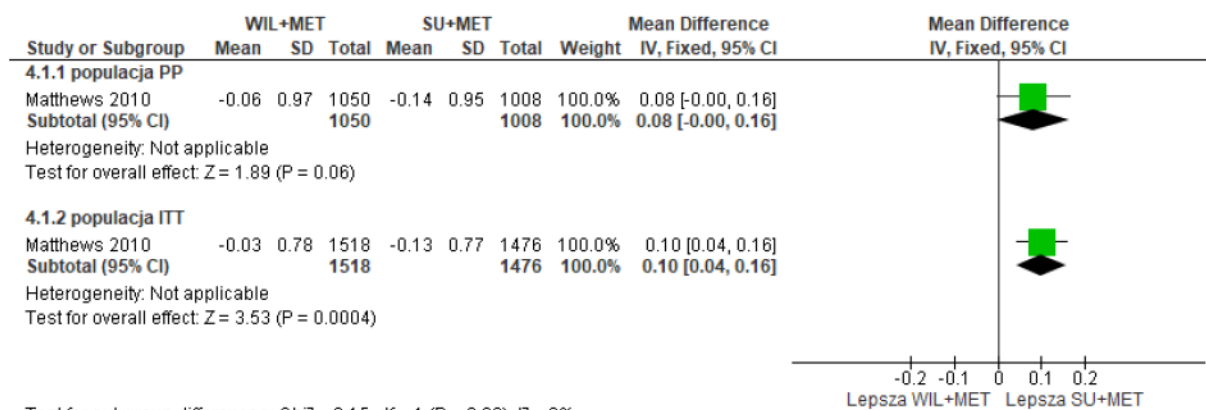
Wyniki badania Matthews 2010 w populacji ITT wskazują na istotnie statystycznie mniejszą redukcję HbA_{1c} względem wartości początkowych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET (MD=0,10 [95% CI: 0,04; 0,16], $p=0,0004$), przy czym zgodnie z wnioskami autorów badania górna granica 97,5% przedziału ufności dla różnicy pomiędzy grupami MD=0,09 [97,5%: 0,0; 0,2] nie przekracza wcześniej zdefiniowanej wartości 0,3%, w związku z czym potwierdzono hipotezę *non-inferiority* - terapia WIL+MET jest nie gorsza od terapii SU+MET w redukcji HbA_{1c}.

W badaniu Matthews 2010 w populacji PP nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET i SU+MET w redukcji HbA_{1c} od wartości początkowych (MD=0,04 [95% CI: -0,13; 0,21], $p=ns$).

Tab. 44. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA_{1c} (%) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji - populacja PP.

Populacja	Ni/Nk	WIL+MET, średnia (SD)	SU+MET, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95%CI]	p
PP	1050/1008	-0,06 (0,97)	-0,14 (0,95)	0,08 [-0,003; 0,16]	ns
ITT	1518/1476	-0,03 (0,78)	-0,13 (0,77)	0,10 [0,04; 0,16]	0,0004

Ryc. 33. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA_{1c} (%) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji - populacja PP oraz ITT.



Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w redukcji HbA_{1c} od wartości początkowych w subpopulacji chorych, którzy nie stosowali leków doraźnych (-0,3% vs -0,3%) oraz w subpopulacji chorych w wieku ≥65 lat (-0,3% vs -0,3%).

5.1.2.1.2 Roczna procentowa zmiana HbA_{1c}

Roczną zmianę HbA_{1c} (ang. *coefficient of failure*, CoF) oceniano pomiędzy 24 a 104 tyg. W populacji ITT, CoF był istotnie statystycznie lepszy w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (0,4% HbA_{1c} rocznie vs 0,5% HbA_{1c} rocznie, p=0,008).

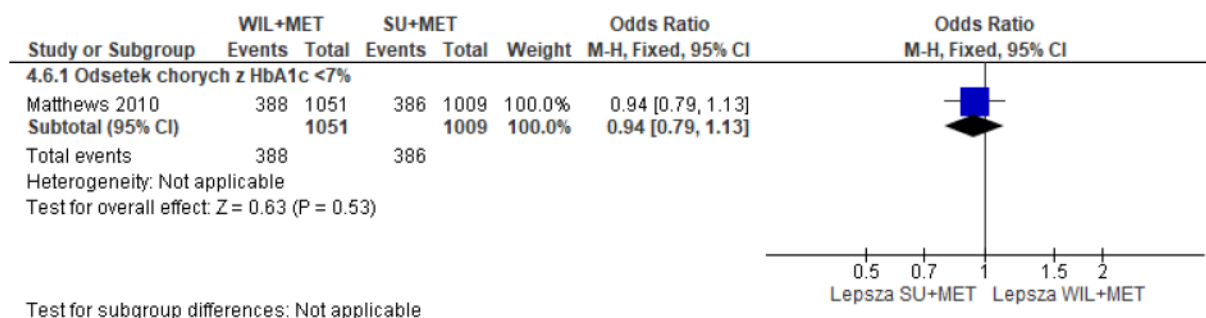
5.1.2.1.3 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w odsetku chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%, którzy osiągnęli poziom HbA_{1c} <7% po 104 tyg. leczenia.

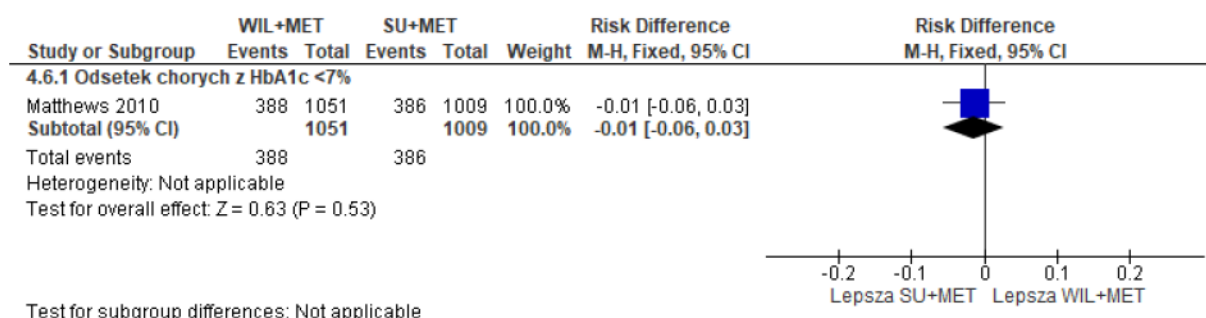
Tab. 45. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% po 104 tyg. leczenia - populacja PP.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Matthews 2010	1051/1009	0,94 [0,79; 1,13]	ns	-0,01 [-0,06; 0,03]	ns	na

Ryc. 34. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% po 104 tyg. leczenia - populacja PP (OR).



Ryc. 35. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% po 104 tyg. leczenia - populacja PP (RD).



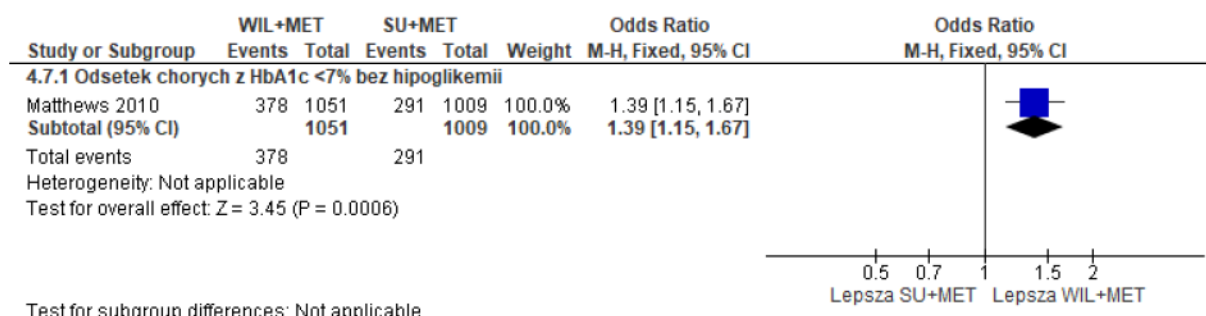
5.1.2.1.4 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii

Poziom HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii po 104 tyg. leczenia osiągnął istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie WIL+MET vs SU+MET (OR=1,39 [95% CI: 1,15; 1,67], p=0,0006, RD=0,07 [95% CI: 0,03; 0,11], p=0,0005, NNT_{104 tyg.}=15 [95% CI: 9; 33]).

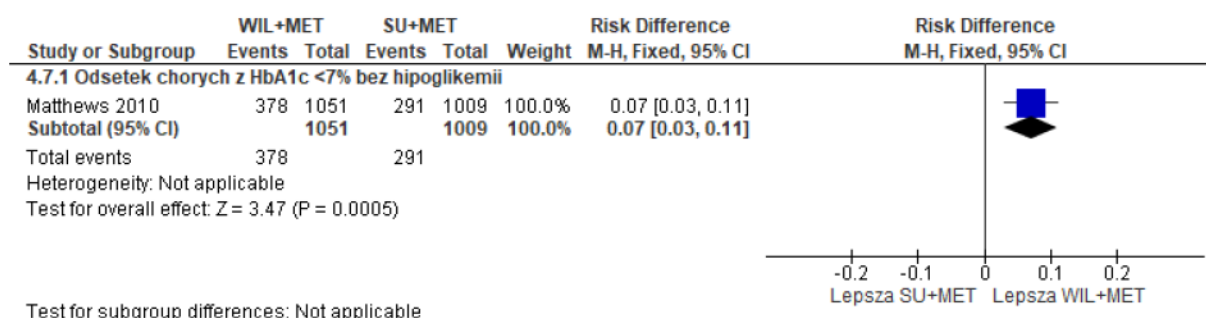
Tab. 46. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii po 104 tyg. leczenia - populacja PP.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Matthews 2010	1051/1009	1,39 [1,15; 1,67]	0,0006	0,07 [0,03; 0,11]	0,0005	15 [9; 33]

Ryc. 36. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii po 104 tyg. leczenia - populacja PP (OR).



Ryc. 37. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii po 104 tyg. leczenia - populacja PP (RD).



5.1.2.1.5 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii i bez wzrostu masy ciała ≥3% (analiza *post hoc* na podstawie publikacji Bader 2013)

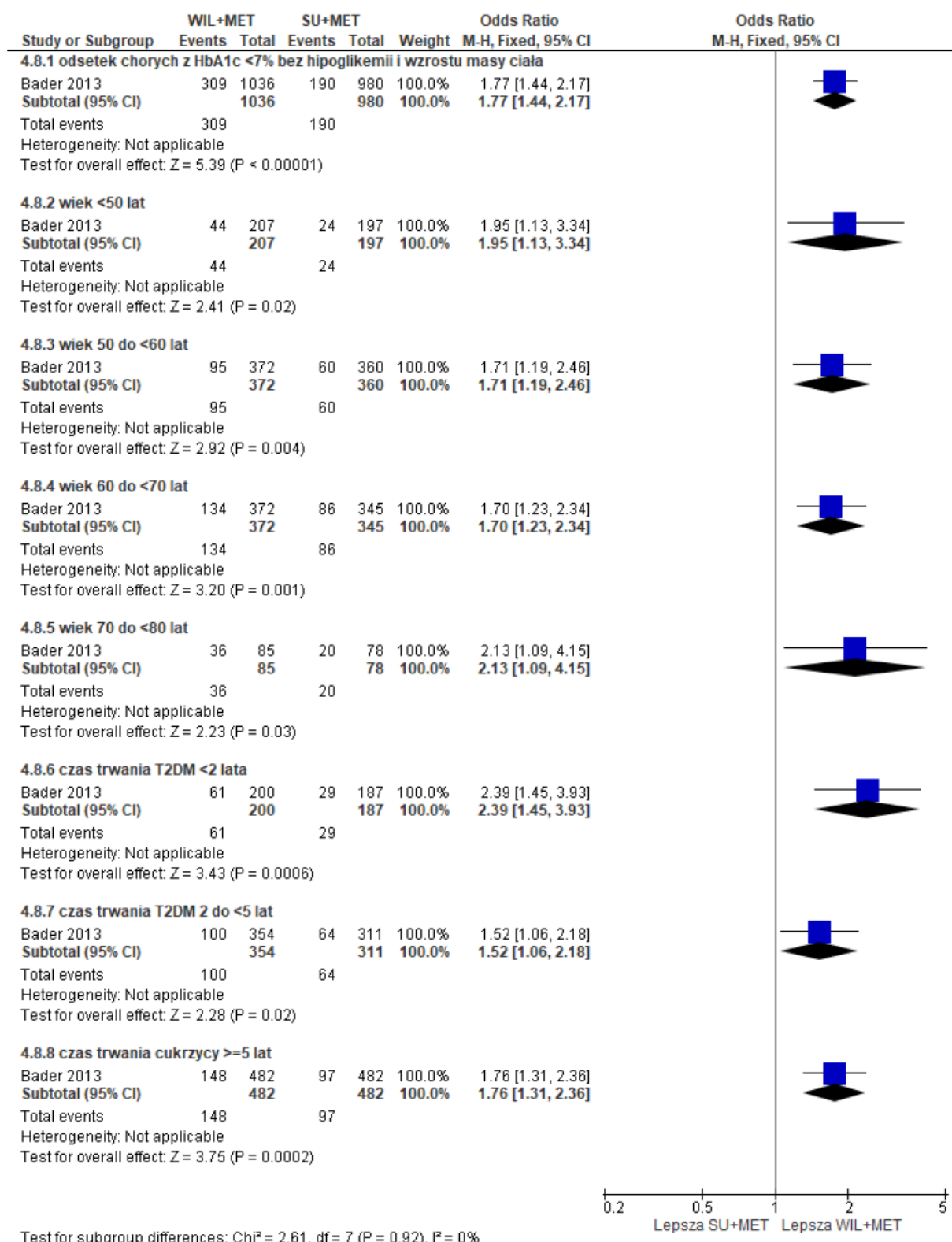
Wyniki analizy *post hoc* wskazują, że poziom HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii i bez wzrostu masy ciała (<3%) po 104 tyg. leczenia osiągnął istotnie statystycznie większy odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7% w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET (OR=1,77 [95% CI: 1,44; 2,17], p<0,00001, RD=0,10 [95% CI: 0,07; 0,14], p<0,00001, NNT_{104 tyg.}=10 [95% CI: 8; 15]). Przewaga WIL+MET nad SU+MET pod względem odsetka chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii i bez wzrostu masy ciała po 104 tyg. leczenia była największa w subpopulacji najstarszych chorych, tj. w wieku od 70 do <80 lat oraz u chorych z najkrótszym czasem trwania cukrzycy typu 2, tj. do <2 lat - patrz tabela poniżej.

Tab. 47. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii i bez wzrostu masy ciała po 104 tyg. leczenia.

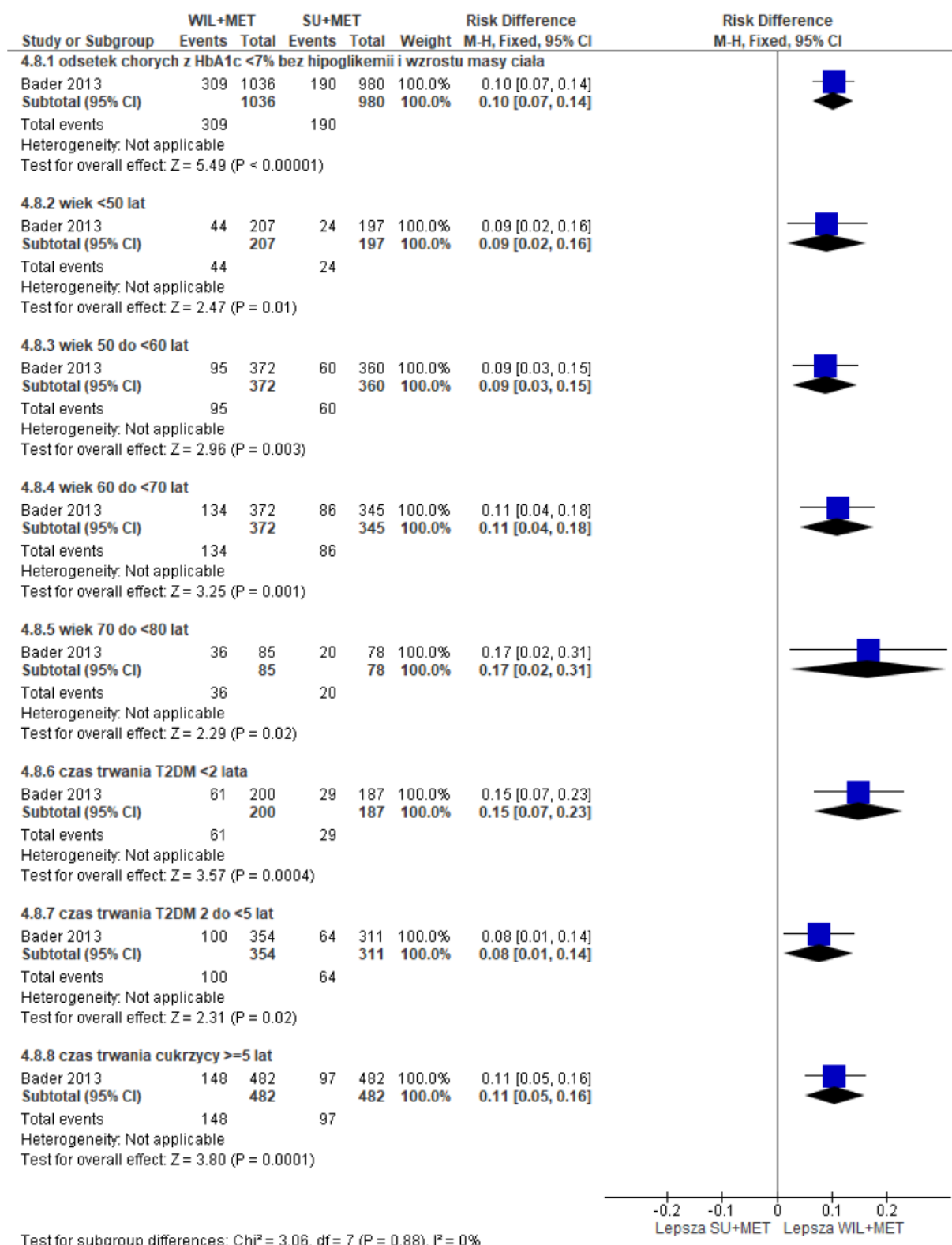
Populacja	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Wyjściowe HbA _{1c} ≥7%	1036/980	1,77 [1,44; 2,17]	<0,00001	0,10 [0,07; 0,14]	<0,00001	10 [8; 15]
Wiek						
<50 lat	207/197	1,95 [1,13; 3,34]	0,02	0,09 [0,02; 0,16]	0,01	12 [7; 54]
50 do <60 lat	372/360	1,71 [1,19; 2,46]	0,004	0,09 [0,03; 0,15]	0,001	12 [7; 34]
60 do <70 lat	372/345	1,70 [1,23; 2,34]	0,001	0,11 [0,04; 0,18]	0,003	10 [6; 23]

Populacja	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
70 do <80 lat	85/78	2,13 [1,09; 4,15]	0,03	0,17 [0,02; 0,31]	0,02	6 [4; 42]
Czas trwania cukrzycy typu 2						
<2 lata	200/187	2,39 [1,45; 3,93]	0,0006	0,15 [0,07; 0,23]	0,0004	7 [5; 15]
2 do <5 lat	354/311	1,52 [1,06; 2,18]	0,02	0,08 [0,01; 0,14]	0,02	14 [8; 86]
≥5 lat	482/482	1,76 [1,31; 2,36]	0,0002	0,11 [0,05; 0,16]	0,0001	10 [7; 20]

Ryc. 38. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii i bez wzrostu masy ciała po 104 tyg. leczenia - populacja PP (OR).



Ryc. 39. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii i bez wzrostu masy ciała po 104 tyg. leczenia - populacja PP (RD).



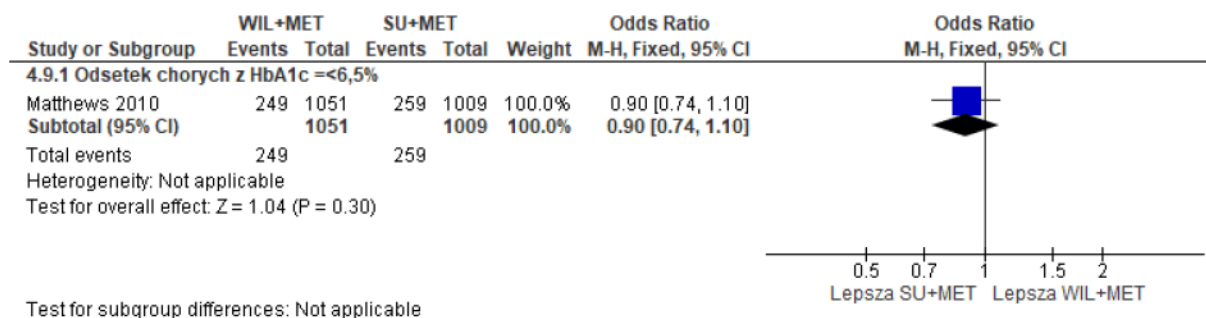
5.1.2.1.6 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5%

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w odsetku chorych z HbA_{1c} ≤6,5% po 104 tyg. badania.

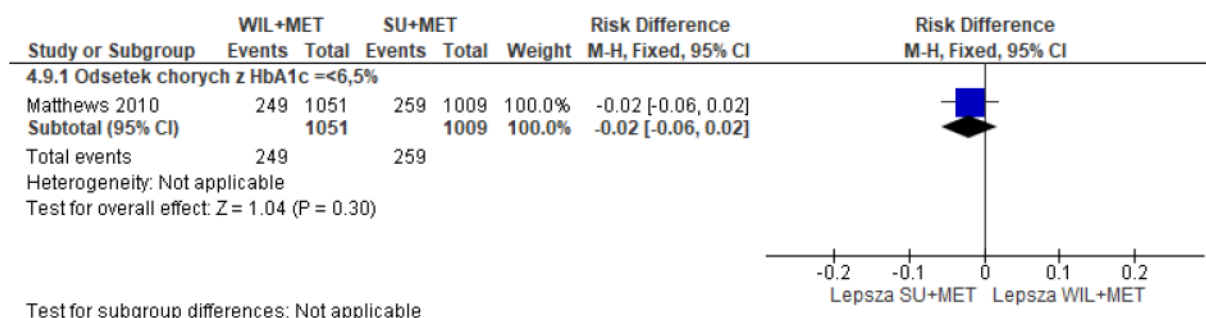
Tab. 48. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5% po 104 tyg. leczenia.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Matthews 2010	1051/1009	0,90 [0,74; 1,10]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na

Ryc. 40. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5% po 104 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 41. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5% po 104 tyg. leczenia (RD).



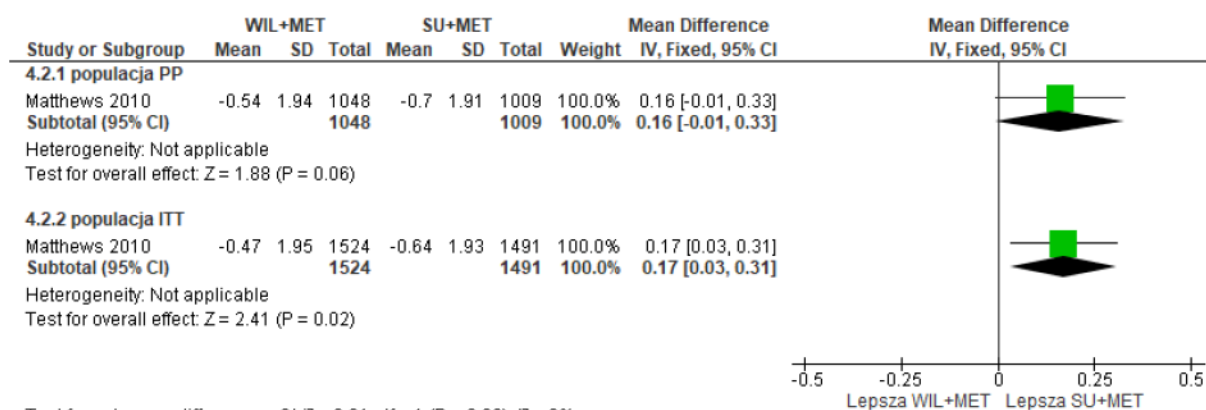
5.1.2.1.7 Zmiana FPG od wartości początkowych

W grupie WIL+MET obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję FPG w porównaniu do grupy SU+MET po 104 tyg. badania w populacji ITT (MD=0,17 [95% CI: 0,03; 0,31], p=0,02), przy czym w populacji PP nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tab. 49. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana FPG (mmol/l) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji - populacja PP.

Populacja	Ni/Nk	WIL+MET, średnia (SD)	SU+MET, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95%CI]	p
PP	1048/1009	-0,54 (1,94)	-0,70 (1,91)	0,16 [-0,01; 0,33]	ns
ITT	1524/1491	-0,47 (1,95)	-0,64 (1,93)	0,17 [0,03; 0,31]	0,02

Ryc. 42. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana FPG (mmol/l) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji - populacja PP.



Test for subgroup differences: Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.93), I² = 0%

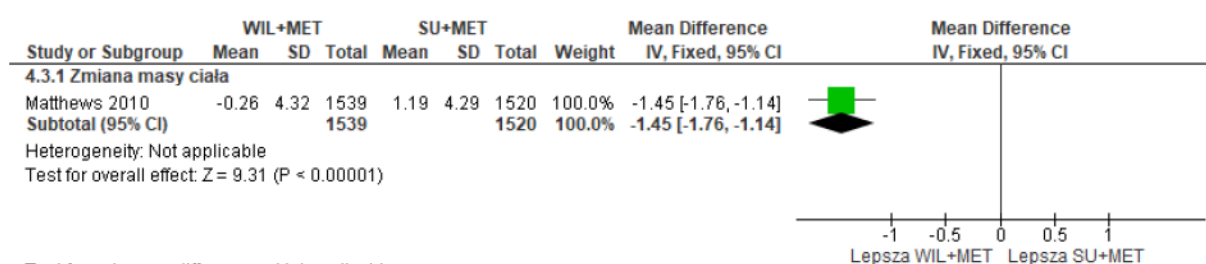
5.1.2.2 Zmiana masy ciała od wartości początkowych

W badaniu Matthews 2010 obserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości początkowych w grupie WIL+MET (-0,26 kg) i wzrost średniej masy ciała w grupie SU+MET (+1,19 kg), co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść WIL+MET (MD=-1,45 kg [95% CI:-1,76; -1,14], p<0,00001).

Tab. 50. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji.

Badanie	Ni/Nk	WIL+MET, średnia (SD)	SU+MET, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95%CI]	p
Matthews 2010	1539/1520	-0,26 (4,32)	+1,19 (4,29)	-1,45 [-1,76, -1,14]	<0,00001

Ryc. 43. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji.



Test for subgroup differences: Not applicable

5.1.2.3 Gospodarka lipidowa

Zgodnie z treścią publikacji Matthews 2010 wildagliptyna wpływała umiarkowanie korzystnie na stężenie lipidów na czczo z istotnie statystycznie znaczącymi różnicami na korzyść WIL+MET w porównaniu do SU+MET w przypadku trójglicerydów (p=0,039), nie-HDL-C (p<0,001) i cholesterolu całkowitego (p<0,001).

5.1.2.4 Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność

Stosunek proinsuliny do insuliny na czczo uległ istotnie statystycznie większej redukcji względem wartości początkowych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET ($p=0,001$), wskazując na lepsze funkcjonowanie komórek beta w grupie WIL+MET.

Insulinooporność, oceniana za pomocą HOMA-IR, wzrosła istotnie statystycznie mniej względem wartości początkowych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET ($p=0,01$).

Tab. 51. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność po 104 tyg. obserwacji.

Punkt końcowy	WIL+MET, średnia (SE)	SU+MET, średnia (SE)	p
Insulina na czczo, pmol*	+5,7 (1,6)	+15,2 (1,6)	<0,001
Stosunek proinsulina/insulina	-0,1 (0,0)	-0,0 (0,0)	0,001
HOMA-IR	+0,1 (0,1)	+0,6 (0,1)	0,01
HOMA-IR*	+0,11 (0,1)	+0,63 (0,1)	<0,001

* na podstawie publikacji Ahren 2010 w populacji 259 pacjentów.

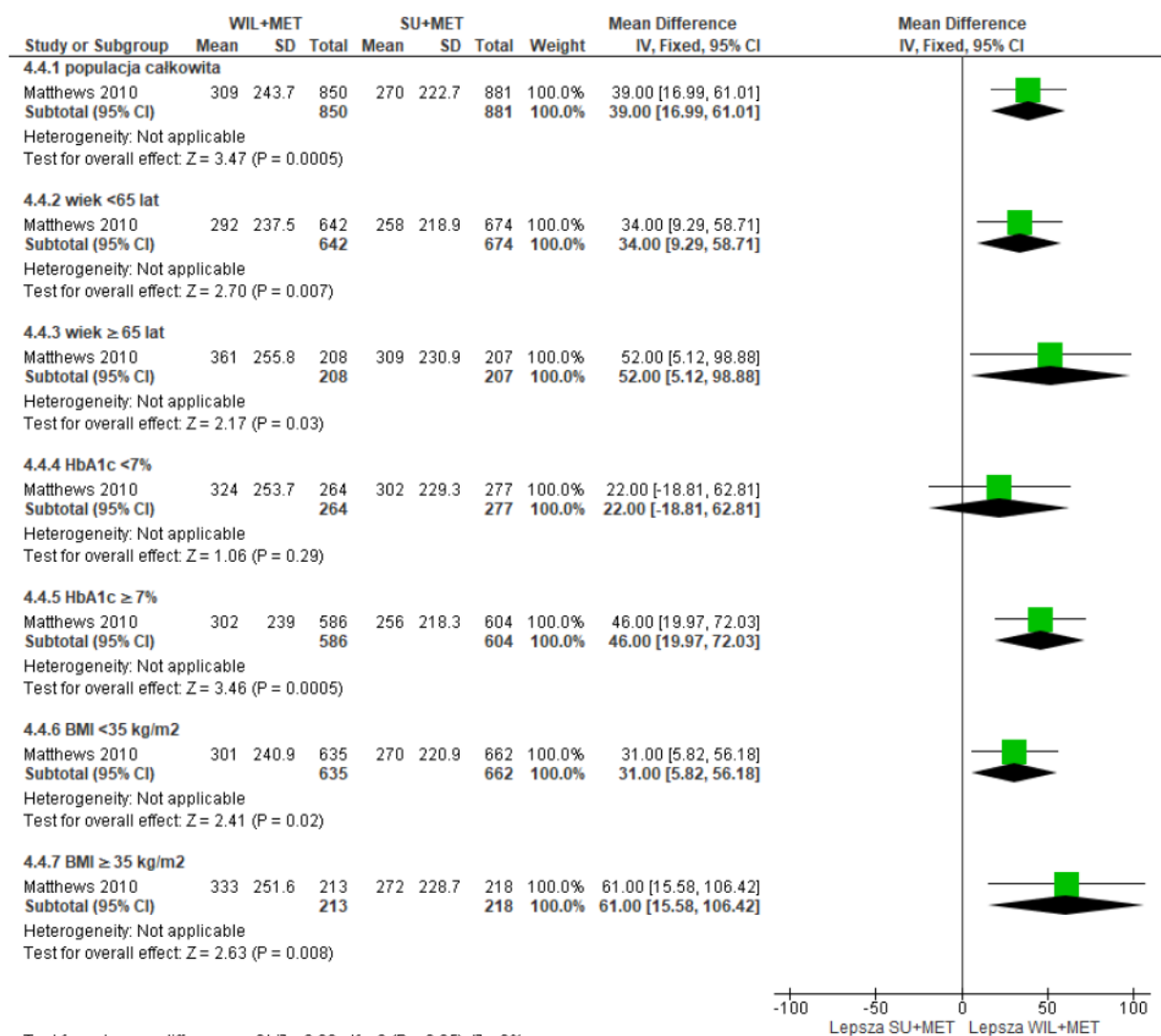
5.1.2.5 Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie

Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako czas od początkowej odpowiedzi (najniższy poziom HbA_{1c}, który został osiągnięty przez pacjenta w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia) do wzrostu o >0,3% w stosunku do początkowej odpowiedzi był dłuższy w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET w każdej analizowanej populacji (patrz tabela i ryciny poniżej). Jedynie w subpopulacji chorych z HbA_{1c} <7%, czasem trwania choroby ≥5 lat oraz ≥10 lat nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.

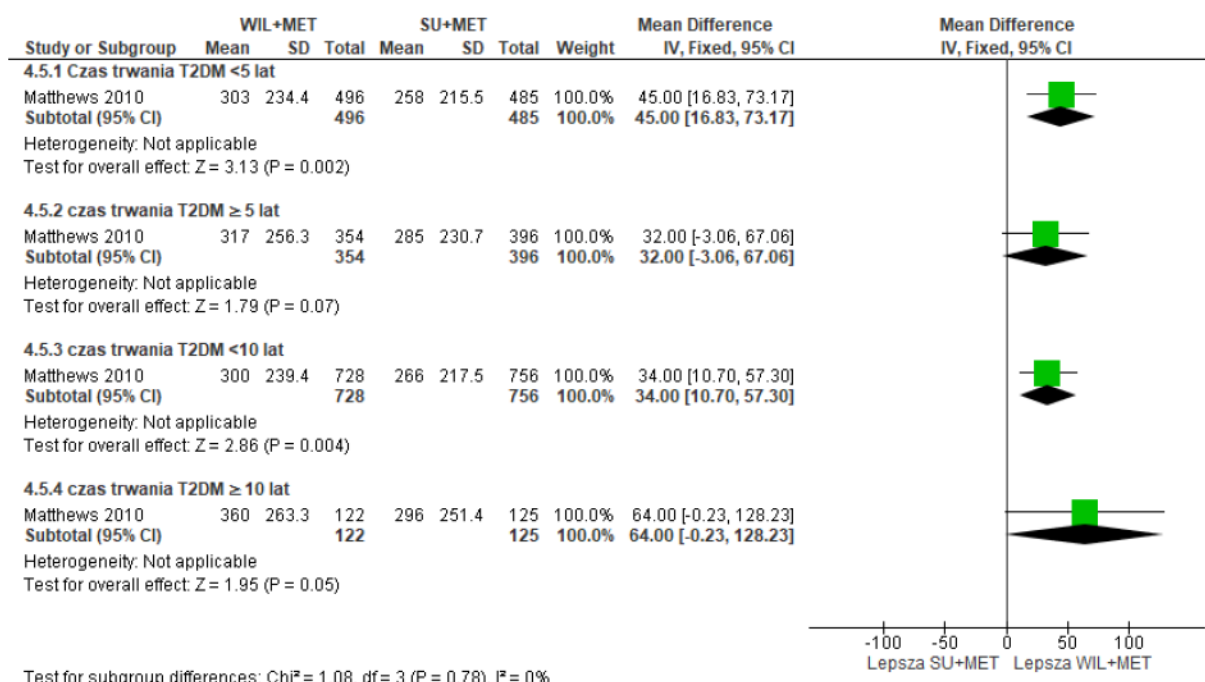
Tab. 52. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie - populacja PP.

Populacja	Ni/Nk	WIL+MET, średnia (SD)	SU+MET, średnia (SD)	WIL vs SU, MD [95%CI]	p
Populacja całkowita	850/881	309 (243,7)	270 (222,7)	39,00 [16,99; 61,01]	0,0005
Wiek <65 lat	642/674	292 (237,5)	258 (218,9)	34,00 [9,29; 58,71]	0,007
Wiek ≥65 lat	208/207	361 (255,8)	309 (230,9)	52,00 [5,12; 98,88]	0,03
HbA _{1c} <7%	264/277	324 (253,7)	302 (229,3)	22,00 [-18,81; 62,81]	ns
HbA _{1c} ≥7%	586/604	302 (239,0)	256 (218,3)	46,00 [19,97; 72,03]	0,0005
BMI <35 kg/m ²	635/662	301 (240,9)	270 (220,9)	31,00 [5,82; 56,18]	0,02
BMI ≥35 kg/m ²	213/218	333 (251,6)	272 (228,7)	61,00 [15,58; 106,42]	0,008
Czas T2DM <5 lat	496/485	303 (234,4)	258 (215,5)	45,00 [16,83; 73,17]	0,002
Czas T2DM ≥5 lat	354/396	317 (256,3)	285 (230,7)	32,00 [-3,06; 67,06]	ns
Czas T2DM <10 lat	728/756	300 (239,4)	266 (217,5)	34,00 [10,70; 57,30]	0,004
Czas T2DM ≥10 lat	122/125	360 (263,3)	296 (251,4)	64,00 [-0,23; 128,23]	ns

Ryc. 44. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie - populacja PP, cz. 1.



Ryc. 45. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie - populacja PP, cz. 2.



5.1.2.6 Poposiłkowe stężenie poszczególnych parametrów

Na podstawie publikacji Ahrén 2010 poposiłkowe (2 godziny po posiłku) stężenie glukozy, insuliny, glukagonu, GLP-1, ISR-G i wskaźnika insulina/glukagon zmierzono jedynie w wybranych ośrodkach u 259 chorych, którzy uczestniczyli w tzw. „meal challenge”. Pomiary wykonano na początku badania i po okresie do 2 lat od rozpoczęcia badania (średnio po 1,8 roku obserwacji). Zmiany stężenia poszczególnych parametrów oceniono na podstawie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (0-2 godz. po posiłku).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET i SU+MET w redukcji stężenia glukozy poposiłkowej oraz wskaźnika insulina/glukagon.

W grupie WIL+MET obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost stężenia insuliny od wartości wyjściowych w porównaniu do grupy SU+MET (p=0,017). W grupie WIL+MET obserwowano redukcję poziomu glukagonu od wartości wyjściowych, natomiast w grupie SU+MET - wzrost, co dało istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść WIL+MET (p<0,001). Wzrost stężenia GLP-1 był istotnie statystycznie większy w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (p<0,001), natomiast wzrost wskaźnika ISR-G - istotnie statystycznie mniejszy (p=0,022).

Tab. 53. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Poposiłkowe stężenie poszczególnych parametrów po 104 tyg. obserwacji (Ahrén 2010).

Parametr	WIL+MET, N=137, średnia (SD)	SU+MET, N= 121, średnia (SD)	p
Glukoza (AUC _{0-2 godz.}), mmol*h ⁻¹ *l ⁻¹	-1,7	-2,1	ns
Insulina (AUC _{0-2 godz.}), pmol*h ⁻¹ *l ⁻¹	33 (18)	91 (19)	0,017
Glukagon (AUC _{0-2 godz.}), pmol*h ⁻¹ *l ⁻¹	-3,4 (1,6)	3,8 (1,7)	<0,001

Parametr	WIL+MET, N=137, średnia (SD)	SU+MET, N=121, średnia (SD)	p
GLP-1 (AUC _{0-2 godz.}), pmol*h ⁻¹ *l ⁻¹	18,8 (1,8)	1,6 (1,7)	<0,001
ISR-G (AUC _{0-2 godz.}), pmol/min/m ² /mmol/l	1,6 (0,9)	4,3 (0,9)	0,022
Insulina/glukagon (AUC _{0-2 godz.}), pmol/pmol	-1,1 (9,3)	-7,3 (9,8)	0,62

AUC - pole powierzchni pod krzywą; ISR-G - stosunek stężenia wydzielanej insuliny do stężenia glukozy (ang. *insulin secretory rate relative to glucose*); GLP-1 - glukagonopodobny peptyd-1.

5.1.3 Dei Cas 2017

W badaniu Dei Cas 2017 wykazano długotrwały korzystny wpływ wildagliptyny na poziom EPC i SDF-1 α , tym samym sugerując korzystny wpływ na integralność naczyń, ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i zgonu, czego nie zaobserwowano w grupie glibenklamidu.

Spośród predefiniowanych, ocenianych w niniejszym przeglądzie punktów końcowych, w badaniu Dei Cas 2017 po 12 mies. obserwacji wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem redukcji poziomu HbA_{1c} (-0,7 vs -0,6%) i FPG (-26 vs -21 mg/dl) - w obu grupach obserwowano istotną poprawę glikemii na podobnym poziomie. Nie obserwowano również istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany BMI (-5 vs 0 kg/m²) oraz stężenia lipidów.

Tab. 54. Wyniki skuteczności w badaniu Dei Cas 2017. WIL+MET vs SU+MET. Zmiana parametrów po 12 mies. leczenia od wartości wyjściowych.

Punkt końcowy	WIL+MET, N=40	SU+MET, N=24	Efekt leczenia, p	Efekt w czasie, p	Interakcja, p
HbA _{1c} (%)					
0 mies.	7,7 (7,4-7,9)	7,7 (7,5-8,1)	0,85	<0,001	0,17
4 mies.	6,8 (6,4-7,3)	6,8 (6,4-7,3)			
12 mies.	7,0 (6,5-7,3)	7,1 (6,5-7,5)			
FPG (mg/dl)					
0 mies.	155 ± 36	150 ± 30	0,8	<0,001	0,64
4 mies.	130 ± 36	129 ± 28			
12 mies.	129 ± 28	129 ± 30			
BMI (kg/m ²)					
0 mies.	29 (27-33)	29 (25-34)	0,8	0,67	0,79
4 mies.	29 (26-33)	28 (26-33)			
12 mies.	24 (26-33)	29 (26-34)			

Wyniki przedstawiono w postaci średniej ± SD lub mediany (rozstęp międzykwartyłowy).

5.1.4 Derosa 2014

W badaniu Derosa 2014 po 6 mies. leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w redukcji HbA_{1c} (-1,0 vs -1,0%), stężenia glukozy na czczo FPG (-13 vs -14 mg/dl), stężenia glukozy poposiłkowej PPG (-17 vs -20 mg/dl),

stężenia proinsuliny na czczo (-1,42 vs -1,47 $\mu\text{U/ml}$), stosunku proinsuliny do insuliny na czczo (-0,066 vs -0,098), stężeniu glukagonu (-12,5 vs -6,9 pmol/l), stężeniu HDL-C (+3,0 vs +2,0 mg/dl), wskaźniku r (-1,0 vs -0,4 ng/ml), RBP-4 (-14,5 vs 2,8) oraz stężeniu wisfatyny (-11 vs -2,8 ng/ml).

Po 6 mies. leczenia w grupie WIL+MET obserwowano redukcję masy ciała i BMI (-1,5 kg , -0,5 kg/m^2), natomiast w grupie SU+MET obserwowano wzrost tych parametrów (+1,2 kg , +0,4 kg/m^2), co dało istotne statystycznie różnice na korzyść WIL+MET (odpowiednio: $p=0,041$ i $p=0,046$).

Po 6 mies. leczenia obserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami WIL+MET vs SU+MET pod względem stężenia insuliny na czczo (-0,7 vs +1,6 $\mu\text{U/ml}$, $p=0,035$), wskaźnika HOMA-IR (-0,85 vs +0,47, $p=0,047$), wskaźnika insulinowrażliwości M (+1,0 vs +0,6 $\mu\text{mol min}^{-1} \text{kg}^{-1}$, $p=0,039$), stężenia cholesterolu całkowitego (-14,3 vs -2,6 mg/dl , $p=0,048$), stężenia LDL-C (-13,8 vs -1,2 mg/dl , $p=0,044$), stężenia trójglicerydów (-19,2 vs -17,4 mg/dl , $p=0,043$) oraz stężenia waspiny (-0,6 vs -0,1 ng/ml , $p=0,044$).

Tab. 55. Wyniki skuteczności w badaniu Derosa 2014. WIL+MET vs SU+MET. Zmiana parametrów po 6 mies. leczenia od wartości wyjściowych.

Punkt końcowy	WIL+MET, N=83	SU+MET, N=70	WIL vs SU, p
Masa ciała, kg	-1,5	+1,2	0,041
BMI, kg/m^2	-0,5	+0,4	0,046
HbA _{1c} , %	-1,0	-1,0	0,081
FPG, mg/dl	-13	-14	0,083
PPG, mg/dl	-17	-20	0,073
FPI, $\mu\text{U/ml}$	-0,7	+1,6	0,035
HOMA-IR	-0,85	+0,47	0,047
FPPr, $\mu\text{U/ml}$	-1,42	-1,47	0,053
FPPr/FPI	-0,066	-0,098	0,086
Glukagon, pmol/l	-12,5	-6,9	0,059
M, $\mu\text{mol min}^{-1} \text{kg}^{-1}$	+1,0	+0,6	0,039
TC, mg/dl	-14,3	-2,6	0,048
LDL-C, mg/dl	-13,8	-1,2	0,044
HDL-C, mg/dl	+3,0	+2,0	0,091
Tg, mg/dl	-19,2	-17,4	0,043
r, ng/ml	-1,0	-0,4	0,082
RBP-4, $\mu\text{g/ml}$	-14,5	-2,8	0,078
Waspina, ng/ml	-0,6	-0,1	0,044
Wisfatyna, ng/ml	-11	-2,8	0,067

BMI - wskaźnik masy ciała; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; FPG - stężenie glukozy na czczo; PPG - stężenie glukozy po posiłku; FPI - stężenie insuliny na czczo; FPPr - stężenie proinsuliny na czczo; TC - cholesterol całkowity; LDL-C - cholesterol o niskiej gęstości, HDL-C - cholesterol o wysokiej gęstości; Tg - trójglicerydy; r - oporność; RBP-4 - białko wiążące retinol typu 4.

Zgodnie z wnioskami autorów badania Derosa 2014, pomimo podobnej skuteczności WIL+MET oraz SU+MET w kontrolowaniu glikemii, terapia WIL+MET okazała się bardziej skuteczna w redukcji insulinooporności, poprawie funkcjonowania komórek beta oraz redukcji lipemii poposiłkowej.

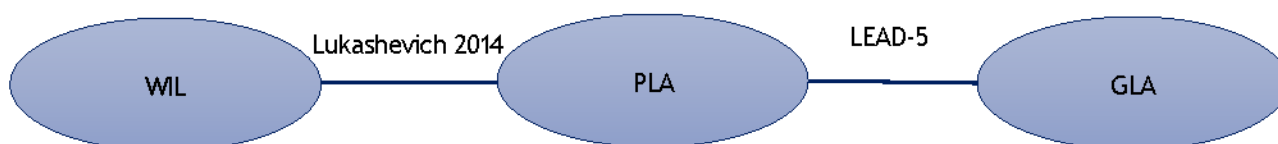
5.2 WIL + MET + SU vs GLA + MET + SU

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. 46. Schemat porównania pośredniego WIL+MET+SU z GLA+MET+SU.

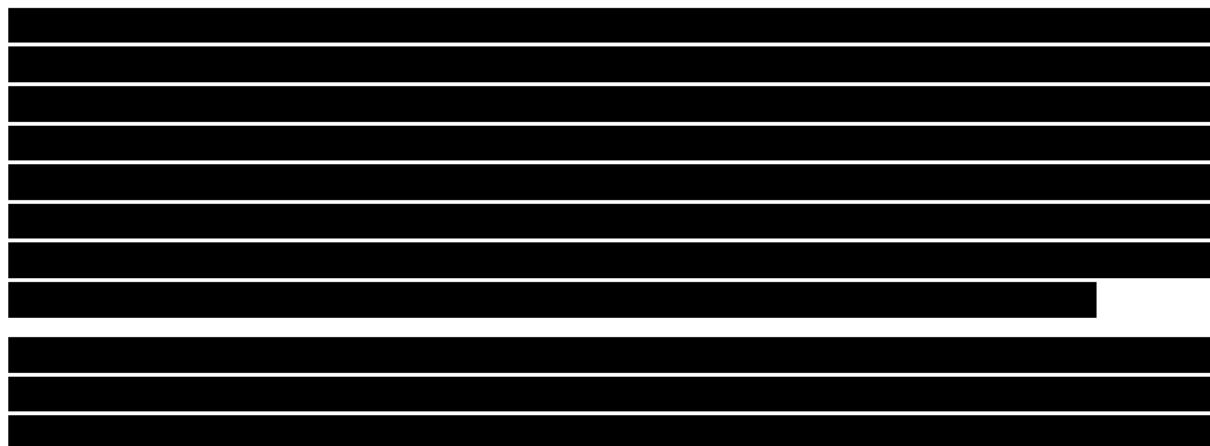


Okres obserwacji w badaniu Lukashevich 2014 wynosił 24 tyg., natomiast w badaniu LEAD-5 - 26 tyg.

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 ≥ 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.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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. 56. 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 _{1c} 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 _{1c} ≤8%	44/36	-0,74 (bd)	+0,23 (bd)	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	HbA _{1c} ≥7%	152/160	43 (28,3)	9 (5,6)	232/114*	106 (45,8)	18 (15,5)
	HbA _{1c} 7-8%	44/36	17 (38,6)	5 (13,9)	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} ≤6,5%	HbA _{1c} >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 [#])	+0,53 (2,67 [#])
	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_{1c} - 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; [#] NICE STA.

•

5.2.1 Kontrola glikemii

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SU oraz GLA+MET+SU w redukcji HbA_{1c} oraz odsetku chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% i HbA_{1c} ≤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. 57. 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 _{1c} , średnia zmiana od wartości początkowych, %				
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 _{1c} , średnia zmiana od wartości początkowych, %				
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 _{1c} <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 _{1c} ≤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, średnia zmiana od wartości początkowych, 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	

5.2.2 Zmiana masy ciała od wartości początkowych

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. 58. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Zmiana masy ciała od wartości początkowych.

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	

5.3 WIL + MET + INS vs PLA + MET + INS

Skuteczność stosowania wildagliptyny 50 mg/2xd oraz placebo w połączeniu z insuliną i metforminą oceniono na podstawie danych odpowiednio 134 i 134 pacjentów pochodzących z badania Kothny 2013 (subpopulacja +MET). W przypadku braku danych dla subpopulacji +MET, analizowano dane dla populacji całkowitej z badania Kothny 2013 (61,5% pacjentów stosowało metforminę), tj. odpowiednio 228 i 221 chorych.

Analizę skuteczności w badaniu Kothny 2013 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. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie.

5.3.1 Kontrola glikemii

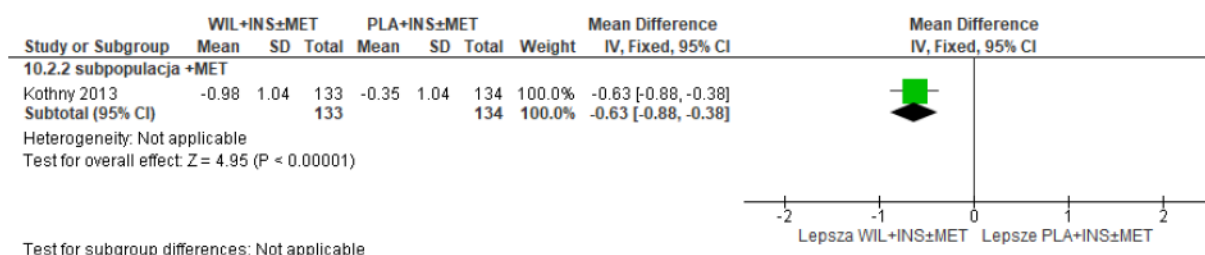
5.3.1.1 Zmiana HbA_{1c} od wartości początkowych

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=-0,63% [95% CI: -0,88; -0,38], p<0,00001).

Tab. 59. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Zmiana HbA_{1c} (%) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.

Ni/Nk	WIL, średnia (SD)	PLA, średnia (SD)	WIL vs PLA, MD (SE) [95% CI], p	
			ANCOVA	Revman
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

Ryc. 47. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Zmiana HbA_{1c} (%) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.



5.3.1.2 Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie

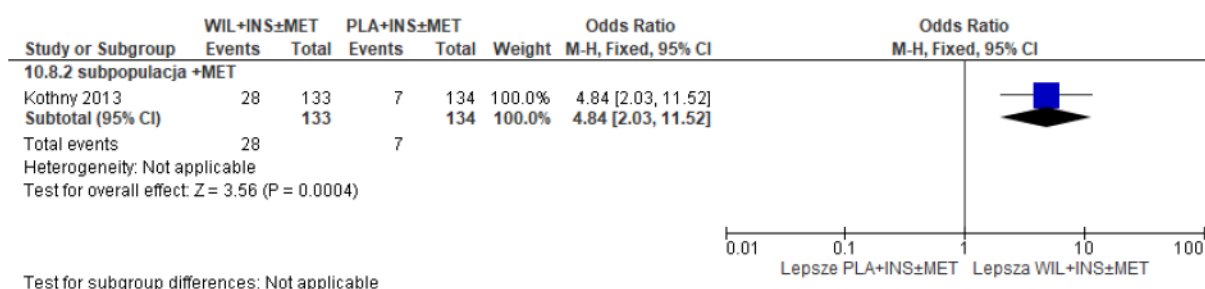
Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako osiągnięcie poziomu HbA_{1c} <7% lub redukcja HbA_{1c} o ≥0,5% po 24 tyg. leczenia.

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 (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_{24 tyg.}=7 [95% CI: 5; 13]).

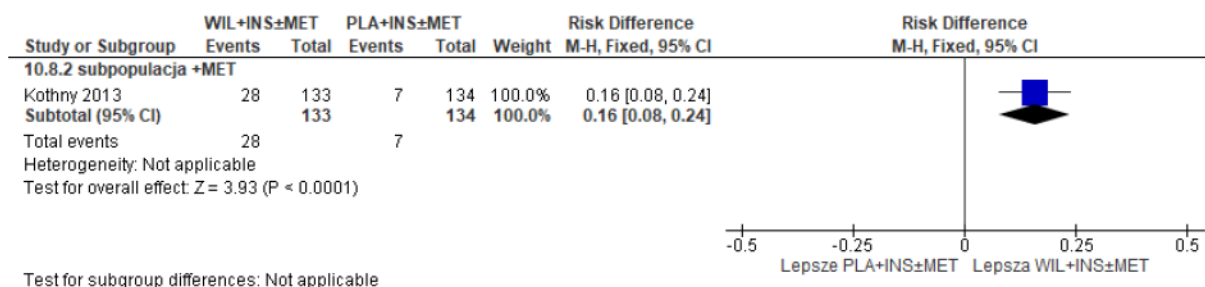
Tab. 60. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 24 tyg. leczenia.

WIL	PLA	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
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]

Ryc. 48. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 24 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 49. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. z odpowiedzią na leczenie po 24 tyg. leczenia (RD).



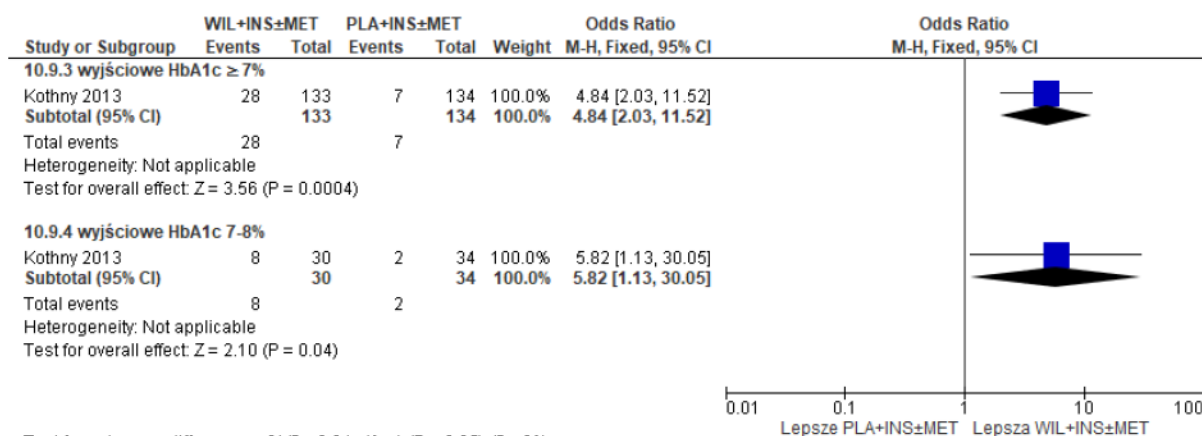
5.3.1.3 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%

W badaniu Kothny 2013 grupie WIL+INS+MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% w porównaniu do grupy PLA+INS+MET po 24 tyg. leczenia (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_{24 tyg.}=7 [95% CI: 5; 13]). Taką samą zależność obserwowano u chorych z wyjściowym HbA_{1c} 7-8% (OR=5,82 [95% CI: 1,13; 30,05], p=0,04, RD=0,21 [95% CI: 0,03; 0,38], p=0,02, NNT_{24 tyg.}=5 [95% CI: 3; 33]).

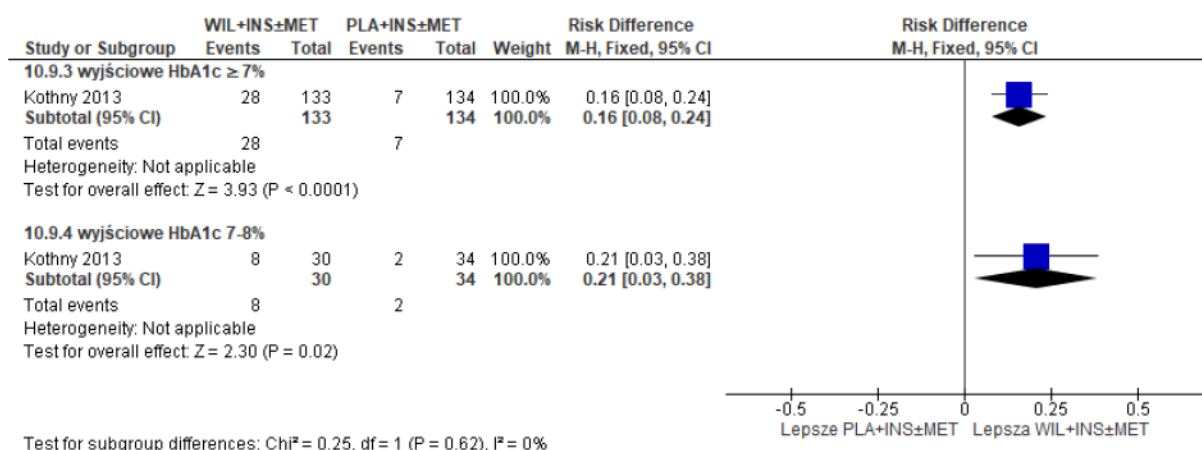
Tab. 61. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z HbA_{1c} <7% po 24 tyg. leczenia.

HbA _{1c}	WIL	PLA	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
≥7%	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]
7-8%	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]

Ryc. 50. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% po 24 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 51. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% po 24 tyg. leczenia (RD).



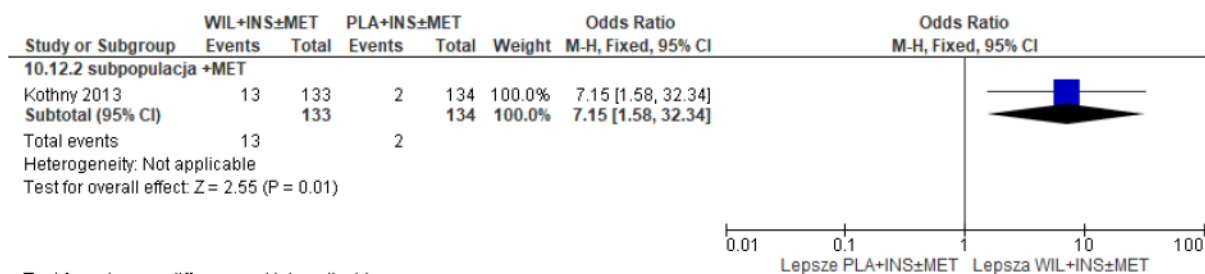
5.3.1.4 Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5%

W badaniu Kothny 2013 w grupie WIL+INS+MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5% w porównaniu do grupy PLA+INS+MET po 24 tyg. leczenia (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_{24 tyg.}=13 [95% CI: 8; 36]).

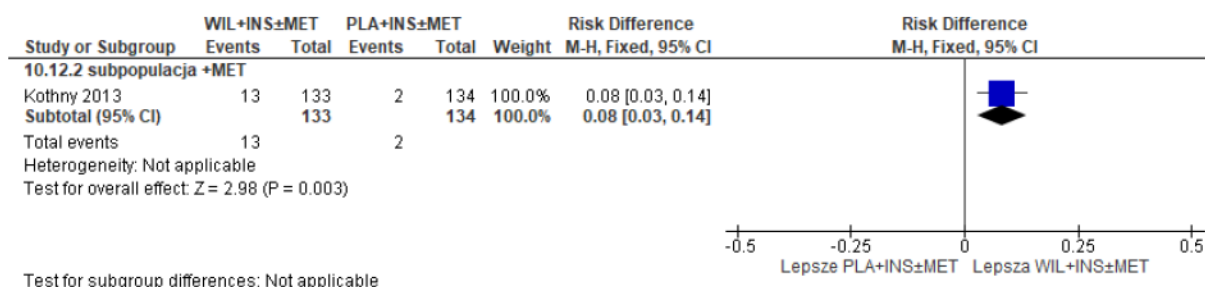
Tab. 62. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z HbA_{1c} ≤6,5% po 24 tyg. leczenia.

WIL	PLA	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
13/133 (9,8)	2/134 (1,5)	7,15 [1,58; 32,34]	0,01	0,08 [0,03; 0,14]	0,003	13 [8; 36]

Ryc. 52. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z HbA_{1c} ≤6,5% po 24 tyg. leczenia (OR).



Ryc. 53. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z HbA_{1c} ≤6,5% po 24 tyg. leczenia (RD).



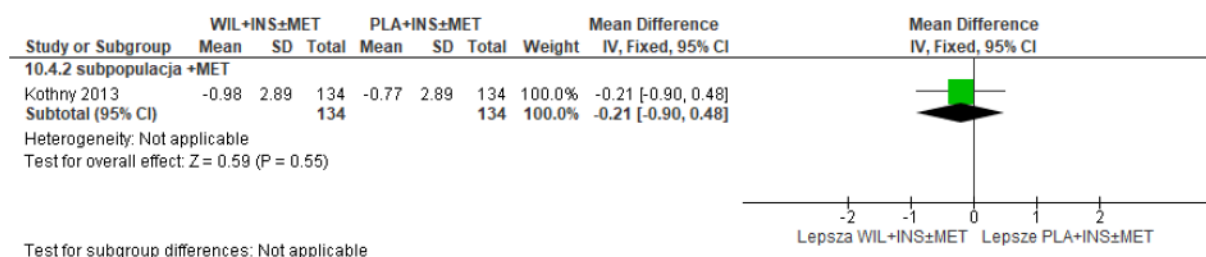
5.3.1.5 Zmiana FPG od wartości początkowych

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.

Tab. 63. 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
+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

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



5.3.2 Zmiana masy ciała od wartości początkowych

W badaniu Kothny 2013 obserwowano niewielki wzrost średniej masy ciała w grupie WIL+INS±MET (+0,1 kg) oraz redukcję w grupie PLA+INS±MET (-0,4 kg), jednak dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej dla różnicy na poziomie 0,5 kg pomiędzy grupami.

5.3.3 Zmiana średniej dobowej dawki insuliny

W badaniu Kothny 2013 obserwowano większą redukcję średniej dobowej dawki insuliny w grupie WIL+INS±MET (-1,10 j./d) w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (-0,19 j./d) (MD=-0,91 j./d), jednak dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej.

5.3.4 Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne

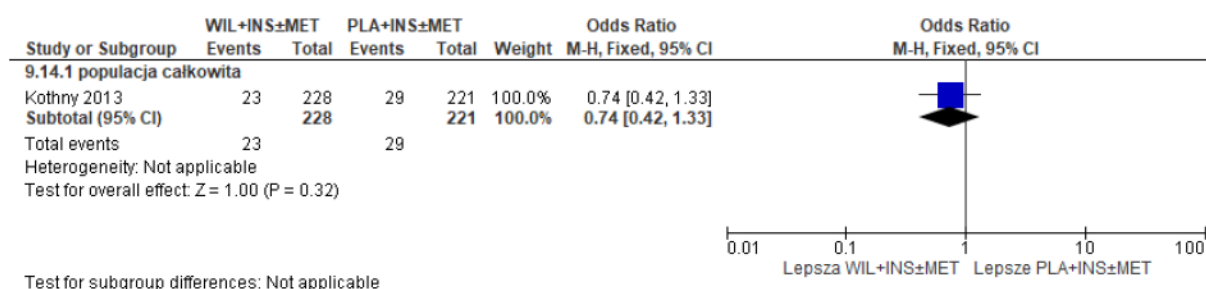
W badaniu Kothny 2013 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w odsetku chorych, którzy stosowali leczenie doraźne po 24 tyg. obserwacji.

Tab. 64. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne.

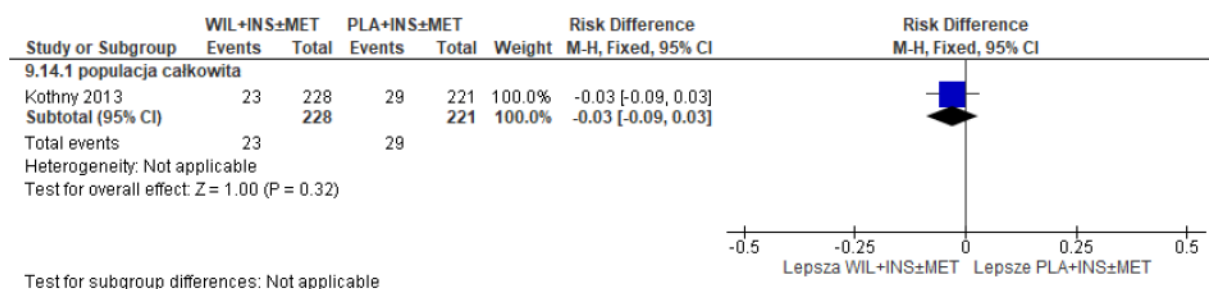
Badanie	WIL, N= 228*	PLA, N= 221*	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Kothny 2013	23 (10,1)	29 (13,1)	0,74 [0,42; 1,33]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns	na

* założono populację wszystkich chorych randomizowanych.

Ryc. 55. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne (OR).



Ryc. 56. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki dorażne (RD).



6 Analiza bezpieczeństwa

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania wildagliptyny z:

- pochodną sulfonilomocznika u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania metforminy (rozdz. 6.1),
- insuliną bazową (insuliną glargine) u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (rozdz. 6.2);
- placebo w połączeniu z insuliną i metforminą lub insuliną bez metforminy u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą insuliny (rozdz. 6.3).

Ocena bezpieczeństwa obejmowała:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane powodujące dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku;
- zgony;
- inne istotne klinicznie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane o określonym ryzyku;
- 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+MET vs SU+MET

Do analizy bezpieczeństwa włączono 3 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie wildagliptyny ze stosowaniem pochodnej sulfonilomocznika w terapii dodanej do metforminy w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (Ferrannini 2009/Matthews 2010, Filozof 2010, Dei Cas 2017). W badaniu Derosa 2014 nie raportowano punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii.

W publikacjach Ferrannini 2009, Matthews 2010 i Filozof 2010 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAF (ang. safety), która obejmowała pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i mieli co najmniej 1 ocenę bezpieczeństwa oprócz początkowej.

W badaniu Derosa 2014 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie chorych randomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 późniejszą ocenę bezpieczeństwa.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie 4 166 pacjentów: 2 103 chorych leczonych WIL+MET oraz 2 063 chorych leczonych SU+MET.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego WIL+MET vs SU+MET zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa - WIL+MET vs SU+MET.

Punkt końcowy	Ferrannini 2009		Matthews 2010		Filozof 2010	
	WIL + MET, N=1389	SU + MET, N= 1383	WIL + MET, N= 1553	SU + MET, N=1546	WIL + MET, N=510	SU + MET, n=493
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)						
Zdarzenia niepożądane łącznie	1035 (74,5)	1121 (81,1)	1291 (83,1)	1335 (86,4)	315 (61,8)	302 (61,3)
Przerwanie leczenia z powodu ZN	69 (5,0)	111 (8,0)	130 (8,4)	166 (10,7)	34 (6,7)	23 (4,7)
ZN związane z leczeniem	244 (17,6)	494 (35,7)	321 (20,7)	615 (39,8)	bd	bd
Poważne ZN	99 (7,1)	132 (9,5)	236 (15,2)	253 (16,4)	34 (6,7)	43 (8,7)
Potwierdzone ZN sercowo- i mózgowo-naczyniowe	12 (0,9)	22 (1,6)	bd	bd	7 (1,4)	12 (2,4)
Zgony	2 (0,1)	3 (0,2)	7 (0,5)	6 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Inne istotne klinicznie ZN	bd	bd	bd	bd	33 (6,5)	32 (6,5)
- łagodne	bd	bd	bd	bd	18 (3,5)	20 (4,1)
- umiarkowane	bd	bd	bd	bd	14 (2,7)	6 (1,2)
- ciężkie	bd	bd	bd	bd	1 (0,2)	2 (0,4)
Hipoglikemia, n (%)						
Hipoglikemia łącznie	23 (1,7)	224 (16,2)	35 (2,3)	281 (18,2)	bd	bd
Hipoglikemia ciężka	0 (0)	10 (0,7)	bd	bd	bd	bd
Hipoglikemia pow. przerw. leczenia	0 (0)	11 (0,8)	bd	bd	bd	bd
Hipoglikemia u pacjentów, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7%	11/605 (1,9)	112/595 (18,9)	bd	bd	bd	bd
Hipoglikemia - zdarzenia	39	544	59	838	6	11
1 stopnia	bd	bd	58 (98,3)	824 (98,3)	bd	bd
2 stopnia	bd	bd	1 (1,7)	14 (1,7)	bd	bd
Hipoglikemia - zdarzenia	bd	bd	bd	bd	bd	bd
łagodna	bd	bd	50 (84,7)	634 (75,7)	bd	bd

Punkt końcowy	Ferrannini 2009		Matthews 2010		Filozof 2010	
	WIL + MET, N=1389	SU + MET, N= 1383	WIL + MET, N= 1553	SU + MET, N=1546	WIL + MET, N=510	SU + MET, n=493
umiarkowana	bd	bd	9 (15,3)	189 (22,6)	bd	bd
ciężka	0	10	0 (0)	15 (1,8)	bd	bd
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, n (%)						
Zapalenie nosogardła	131 (9,4)	129 (9,3)	229 (14,7)	210 (13,6)	32 (6,3)	28 (5,7)
Ból głowy	106 (7,6)	109 (7,9)	149 (9,6)	142 (9,2)	16 (3,1)	28 (5,7)
Zawroty głowy	91 (6,6)	188 (13,6)	128 (8,2)	247 (16,0)	18 (3,5)	17 (3,4)
Grypa	79 (5,7)	60 (4,3)	118 (7,6)	99 (6,4)	14 (2,7)	15 (3,0)
Biegunka	76 (5,5)	71 (5,1)	115 (7,4)	113 (7,3)	26 (5,1)	27 (5,5)
Ból pleców	75 (5,4)	71 (5,1)	146 (9,4)	147 (9,5)	17 (3,3)	19 (3,9)
Zmęczenie	57 (4,1)	90 (6,5)	84 (5,4)	123 (8,0)	10 (2,0)	20 (4,1)
Nudności	56 (4,0)	71 (5,1)	76 (4,9)	93 (6,0)	17 (3,3)	19 (3,9)
Astenia	53 (3,8)	144 (10,4)	77 (5,0)	181 (11,7)	11 (2,2)	24 (4,9)
Drżenie	52 (3,7)	276 (20,0)	75 (4,8)	336 (21,7)	9 (1,8)	24 (4,9)
Nadpotliwość	46 (3,3)	240 (17,4)	70 (4,5)	289 (18,7)	7 (1,4)	26 (5,3)
Głód	10 (0,7)	71 (5,1)	14 (0,9)	81 (5,2)	bd	bd
Nadciśnienie	bd	bd	104 (6,7)	125 (8,1)	29 (5,7)	31 (6,3)
Ból kończyn	bd	bd	89 (5,7)	97 (6,3)	bd	bd
Zapalenie oskrzeli	bd	bd	141 (9,1)	113 (7,3)	bd	bd
Ból stawów	bd	bd	121 (7,8)	97 (6,3)	bd	bd
URTI	bd	bd	102 (6,6)	80 (5,2)	bd	bd
Kaszel	bd	bd	96 (6,2)	84 (5,4)	bd	bd
Zapalenie kości i stawów	bd	bd	80 (5,2)	66 (4,3)	bd	bd
Obrzęk obwodowy	bd	bd	45 (2,9)	77 (5,0)	bd	bd
ZN w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, n (%)						
Zaburzenia serca	bd	bd	151 (9,7)	156 (10,1)	25 (4,9)	27 (5,5)

Punkt końcowy	Ferrannini 2009		Matthews 2010		Filozof 2010	
	WIL + MET, N=1389	SU + MET, N=1383	WIL + MET, N=1553	SU + MET, N=1546	WIL + MET, N=510	SU + MET, n=493
Zaburzenia ucha i błędnika	bd	bd	89 (5,7)	124 (8,0)	bd	bd
Zaburzenia oka	bd	bd	167 (10,8)	185 (12,0)	bd	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	bd	bd	506 (32,6)	474 (30,7)	98 (19,2)	102 (20,7)
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	bd	bd	315 (20,3)	491 (31,8)	48 (9,4)	79 (16,0)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bd	bd	762 (49,1)	683 (44,2)	130 (25,5)	132 (26,8)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	bd	bd	232 (14,9)	215 (13,9)	28 (5,5)	33 (6,7)
Nieprawidłowe wyniki badań	bd	bd	150 (9,7)	216 (14,0)	bd	bd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bd	bd	161 (10,4)	381 (24,6)	bd	bd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bd	bd	544 (35,0)	543 (35,1)	87 (17,1)	90 (18,3)
Zaburzenia układu nerwowego	bd	bd	479 (30,8)	701 (45,3)	79 (15,5)	97 (19,7)
Zaburzenia psychiczne	bd	bd	190 (12,2)	224 (14,5)	27 (5,3)	34 (6,9)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	bd	bd	97 (6,2)	89 (5,8)	bd	bd
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bd	bd	96 (6,2)	96 (6,2)	bd	bd
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	bd	bd	245 (15,8)	243 (15,7)	32 (6,3)	35 (7,1)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bd	bd	308 (19,8)	462 (29,9)	35 (6,9)	55 (11,2)
Zaburzenia naczyniowe	bd	bd	187 (12,0)	220 (14,2)	37 (7,3)	40 (8,1)

- MET - metformina; SU - pochodna sulfonylomocznika; WIL - wildagliptyna; ZN - zdarzenia niepożądane.

-
-

6.1.1 52 tygodnie obserwacji

6.1.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010 dla zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia analizowano osobno ze względu na wysoką heterogeniczność między badaniami ($I^2 > 75\%$). Wyniki badania Ferrannini 2009 wskazują, że zdarzenia niepożądane łącznie oraz zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (odpowiednio: OR=0,68 [95% CI: 0,57; 0,82], $p < 0,0001$, RD=-0,07 [95% CI: -0,10; -0,03], $p < 0,0001$, NNH=na oraz OR=0,60 [95% CI: 0,44; 0,82], $p = 0,001$, RD=-0,03 [95% CI: -0,05; -0,01], $p = 0,001$, NNH=na), czego nie potwierdziły wyniki badania Filozof 2010, gdzie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, raportowane w badaniu Ferrannini 2009, występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (OR=0,38 [95% CI: 0,32; 0,46], $p < 0,00001$, RD=-0,18 [95% CI: -0,21; -0,15], $p < 0,00001$, NNH=na).

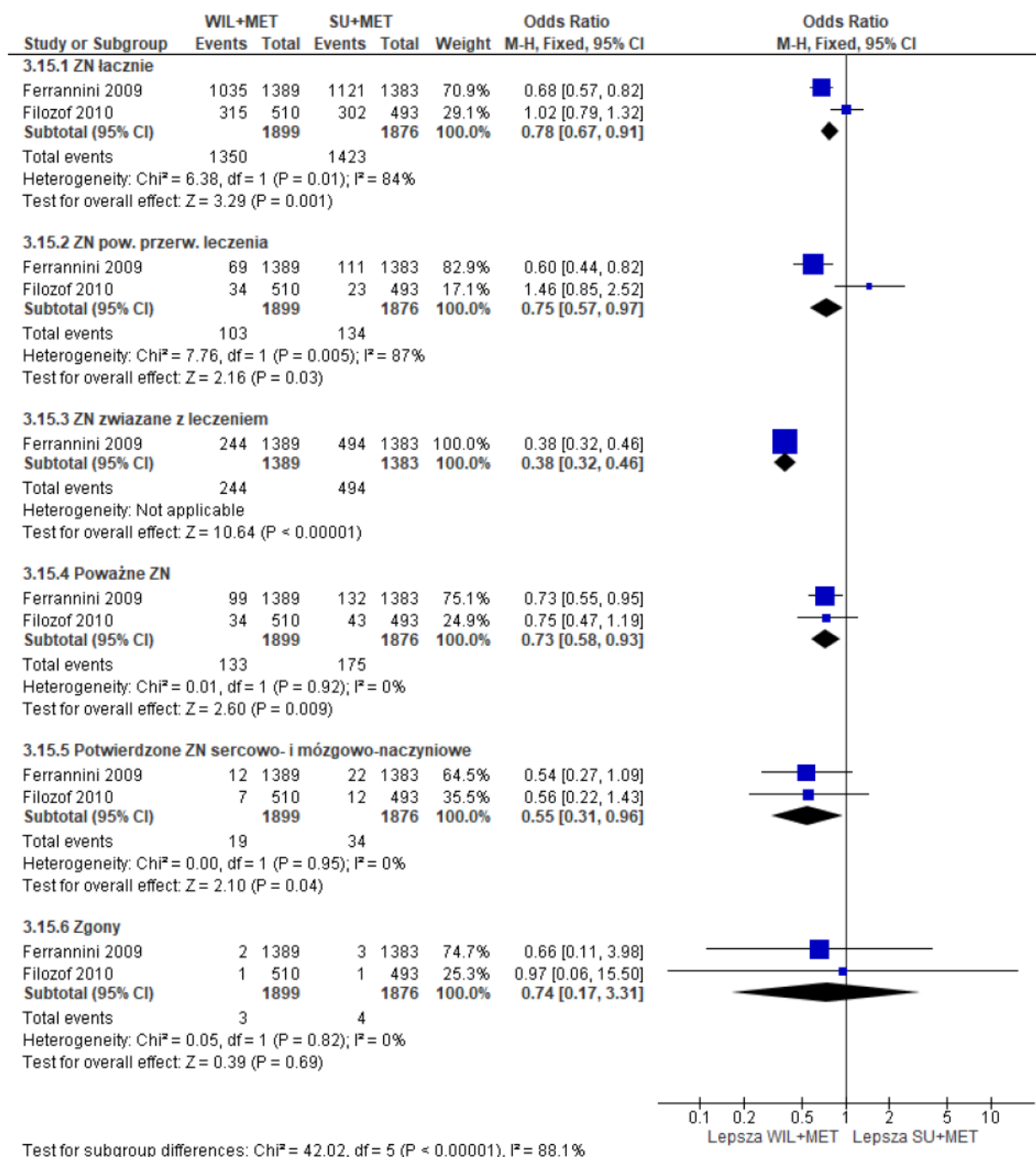
Poważne zdarzenia niepożądane oraz potwierdzone zdarzenia niepożądane sercowo- i mózgowo-naczyniowe, raportowane zarówno w badaniu Ferrannini 2009, jak i Filozof 2010 ($I^2 = 0\%$), występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (odpowiednio: OR=0,73 [95% CI: 0,58; 0,93], $p = 0,009$, RD=-0,02 [95% CI: -0,04; -0,01], $p = 0,009$, NNH=na oraz OR=0,55 [95% CI: 0,31; 0,96], $p = 0,04$, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,001], $p = 0,03$, NNH=na).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem częstości występowania zgonów oraz innych istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych łącznie oraz bez względu na stopień ciężkości (łagodne, umiarkowane, ciężkie).

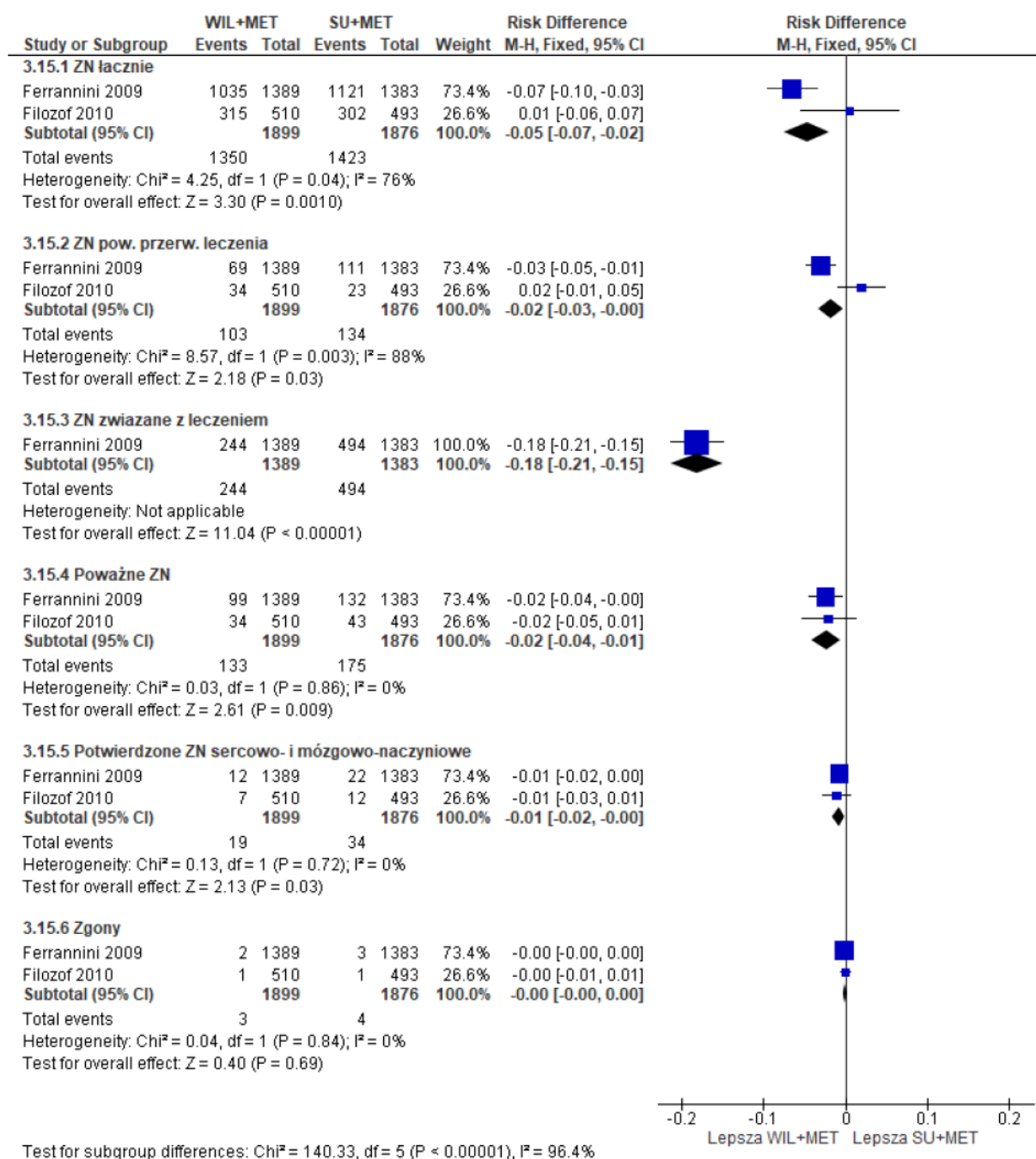
Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 52 tyg. obserwacji.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	1	1389/1383	0,68 [0,57; 0,82]	<0,0001	-0,07 [-0,10; -0,03]	<0,0001	na
	1	510/493	1,02 [0,79; 1,32]	ns	0,01 [-0,06; 0,07]	ns	na
ZN pow. przerw. leczenia	1	1389/1383	0,60 [0,44; 0,82]	0,001	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,001	na
	1	510/493	1,46 [0,85; 2,52]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
ZN związane z leczeniem	1	1389/1383	0,38 [0,32; 0,46]	<0,00001	-0,18 [-0,21; -0,15]	<0,00001	na
Poważne ZN	2	1899/1876	0,73 [0,58; 0,93]	0,009	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,009	na
Potwierdzone ZN sercowo- i mózgowo-naczyniowe	2	1899/1876	0,55 [0,31; 0,96]	0,04	-0,01 [-0,02; -0,001]	0,03	na
Zgony	2	1899/1876	0,74 [0,17; 3,31]	ns	-0,001 [-0,003; 0,002]	ns	na
Inne istotne klinicznie ZN	1	510/493	1,00 [0,60; 1,65]	ns	-0,0002 [-0,03; 0,03]	ns	na
- łagodne	1	510/493	0,87 [0,45; 1,66]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
- umiarkowane	1	510/493	2,29 [0,87; 6,01]	ns	0,02 [-0,002; 0,03]	ns	na
- ciężkie	1	510/493	0,48 [0,04; 5,34]	ns	-0,002 [-0,01; 0,005]	ns	na

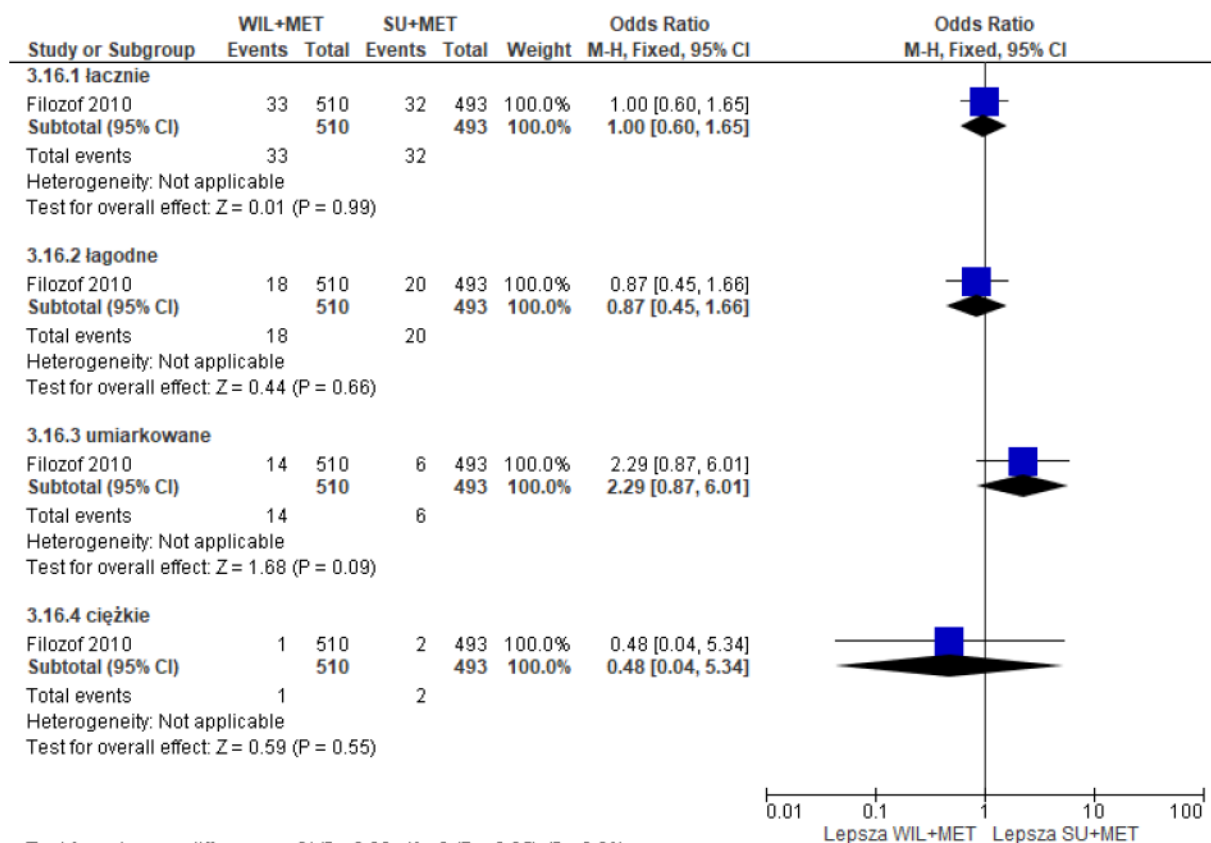
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 52 tyg. obserwacji (OR).



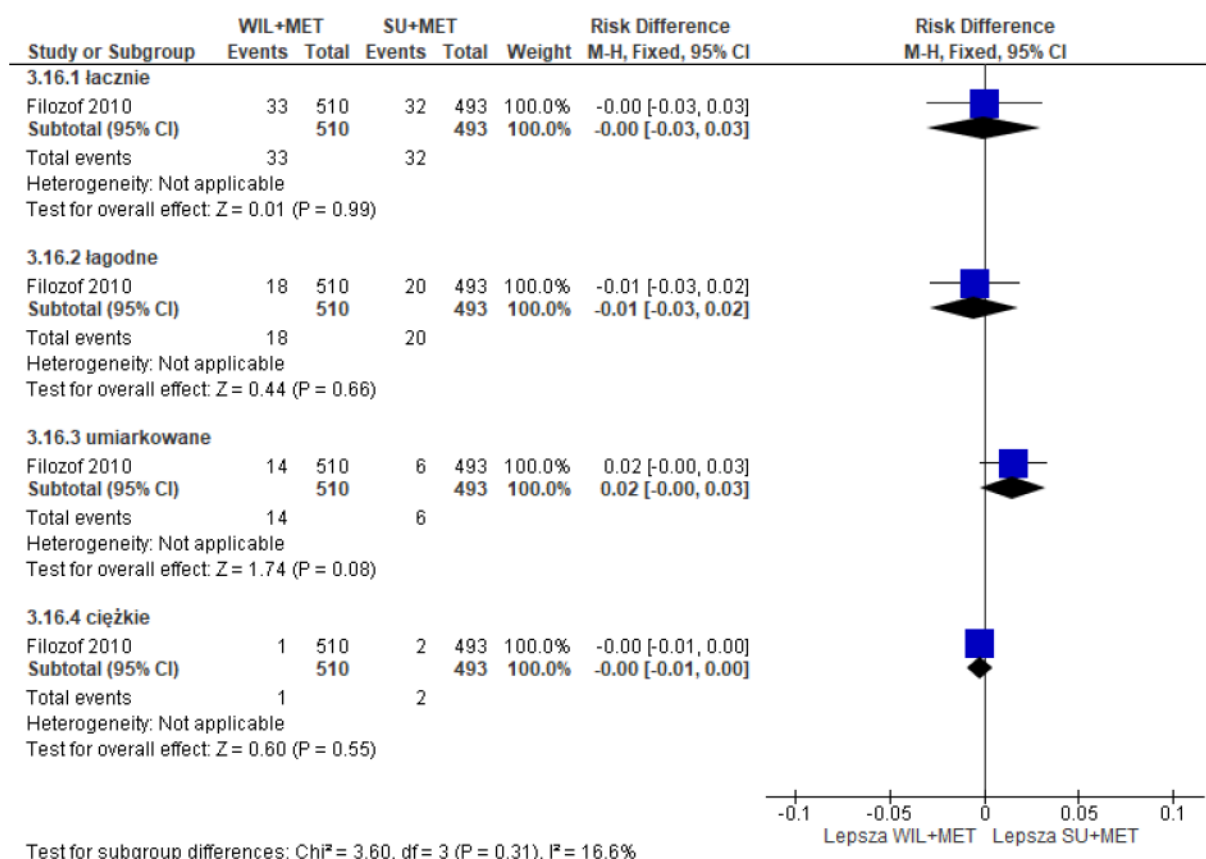
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 52 tyg. obserwacji (RD).



Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Inne istotne klinicznie zdarzenia niepożądane po 52 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Inne istotne klinicznie zdarzenia niepożądane ogółem po 52 tyg. obserwacji (RD).



6.1.1.2 Hipoglikemia

Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w badaniu Ferrannini 2009 po 52 tyg. leczenia występowała:

- hipoglikemia łącznie: OR=0,09 [95% CI: 0,06; 0,13], p<0,00001, RD=-0,15 [95% CI: -0,17; -0,12], p<0,00001, NNH=na;
- hipoglikemia ciężka: OR=0,05 [95% CI: 0,00; 0,80], p=0,03, RD=-0,01 [95% CI: -0,01; -0,002], p=0,002, NNH=na;
- hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia: OR=0,04 [95% CI: 0,00; 0,73], p=0,03, RD=-0,01 [95% CI: -0,01; -0,003], p=0,001, NNH=na;
- hipoglikemia u pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c <7%: OR=0,08 [95% CI: 0,04; 0,15], p<0,00001, RD=-0,17 [95% CI: -0,20; -0,14], p<0,00001, NNH=na.

W badaniu Ferrannini 2009 odnotowano łącznie 39 zdarzeń hipoglikemii w grupie WIL+MET i 544 zdarzeń hipoglikemii w grupie SU+MET.

W badaniu Filozof 2010 odnotowano łącznie 6 zdarzeń hipoglikemii w grupie WIL+MET i 11 zdarzeń hipoglikemii w grupie SU+MET.

Tab. 67. Hipoglikemia - liczba zdarzeń w czasie 52 tyg. obserwacji.

Badanie	WIL+MET, N	SU+MET, N
---------	------------	-----------

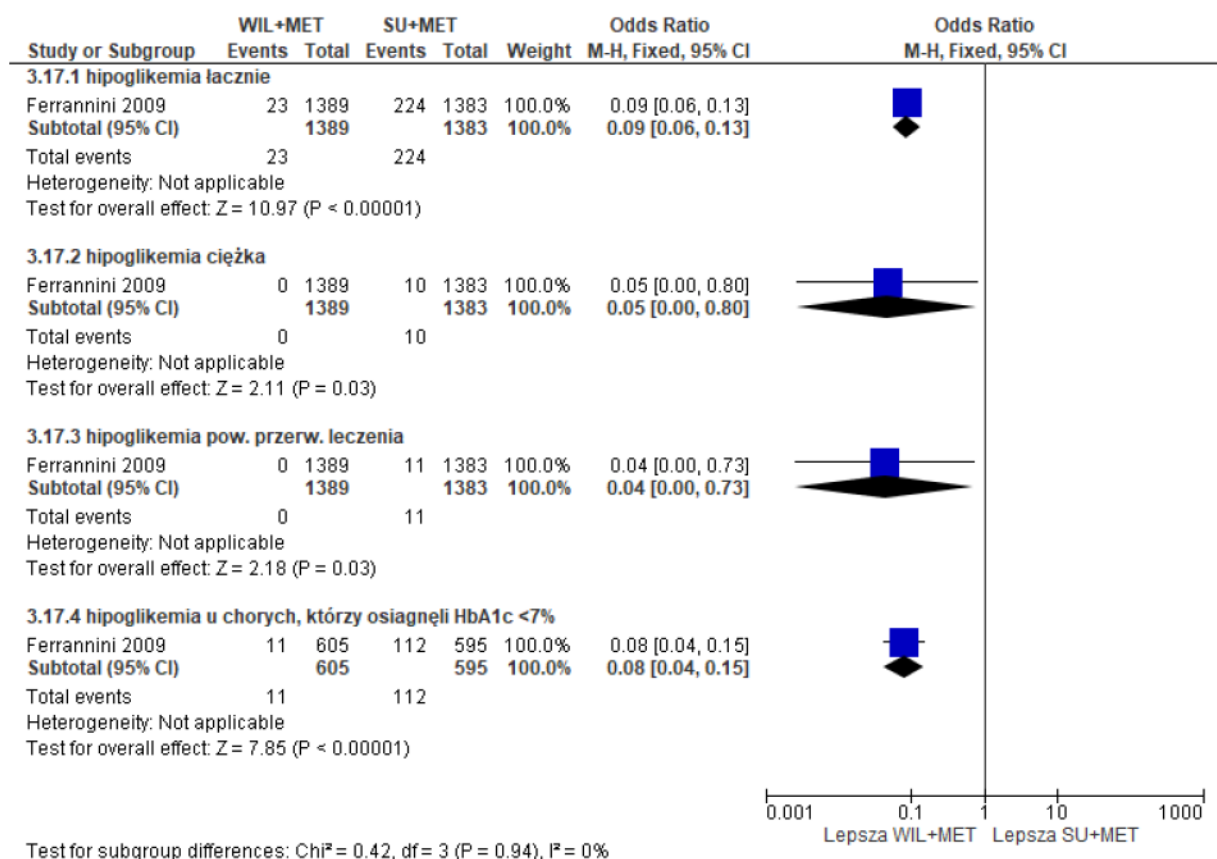
Ferrannini 2009	39	544
Filozof 2010	6	11

W grupie pacjentów w wieku >65 lat hipoglikemię odnotowano u 1,4% chorych w grupie WIL+MET oraz 15,6% chorych w grupie SU+MET.

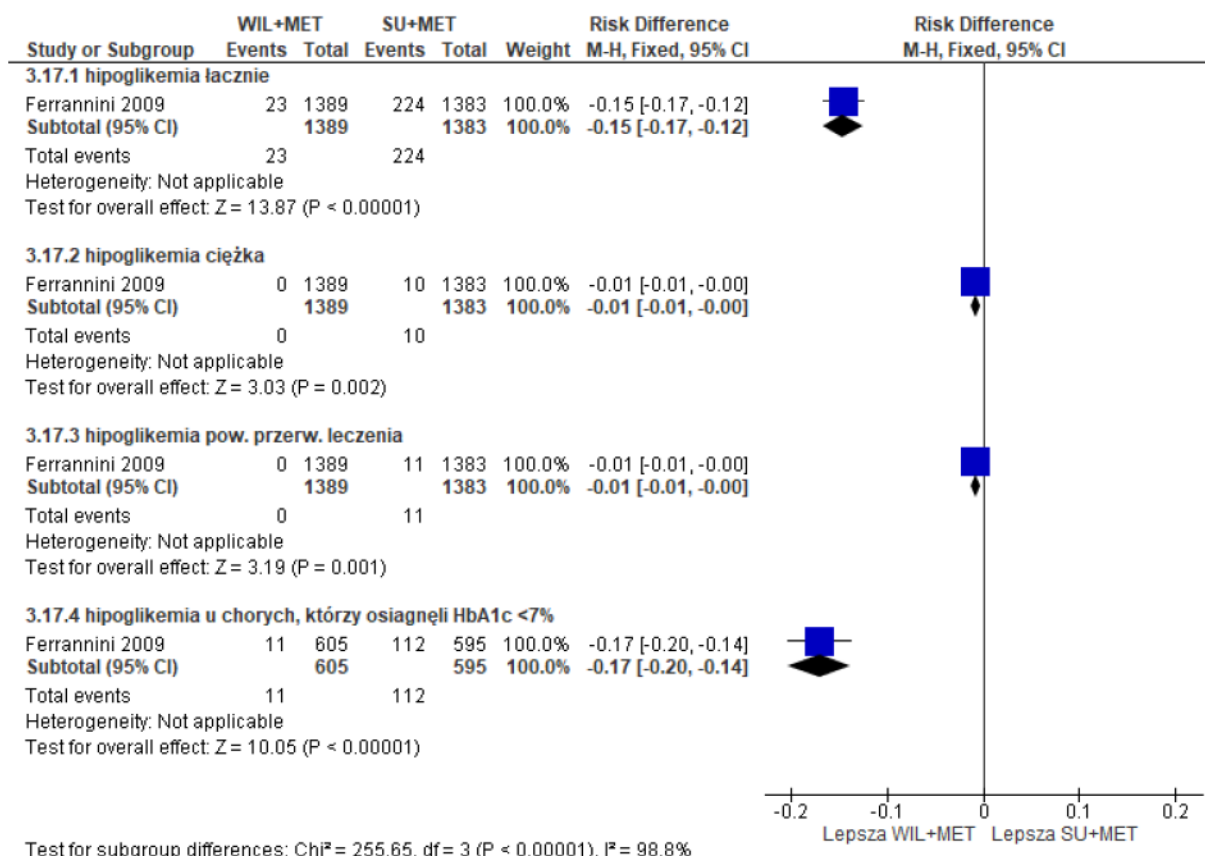
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Hipoglikemia po 52 tyg. obserwacji.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Hipoglikemia łącznie	1	1389/1383	0,09 [0,06; 0,13]	<0,00001	-0,15 [-0,17; -0,12]	<0,00001	na
Hipoglikemia ciężka	1	1389/1383	0,05 [0,00; 0,80]	0,03	-0,01 [-0,01; -0,003]	0,002	na
Hipoglikemia pow. przerw. leczenia	1	1389/1383	0,04 [0,00; 0,73]	0,03	-0,01 [-0,01; -0,003]	0,001	na
Hipoglikemia u pacjentów, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7%	1	605/595	0,08 [0,04; 0,15]	<0,00001	-0,17 [-0,20; -0,14]	<0,00001	na

Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Hipoglikemia po 52 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Hipoglikemia po 52 tyg. obserwacji (RD).



6.1.1.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 52 tyg. obserwacji występowały:

- zawroty głowy w badaniu Ferrannini 2009: OR=0,45 [95% CI: 0,34; 0,58], p<0,0000, RD=-0,07 [95% CI: -0,09; -0,05], p<0,00001, NNH=na, przy czym w badaniu Filozof 2010 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zawrotów głowy;
- zmęczenie: OR=0,59 [95% CI: 0,43; 0,80], p=0,0008, RD=-0,02 [95% CI: -0,04; -0,01], p=0,0007, NNH=na;
- astenia:
 - Ferrannini 2009: OR=0,34 [95% CI: 0,25; 0,47], p<0,00001, RD=-0,07 [95% CI: -0,08; -0,05], p<0,00001, NNH=na;
 - Filozof 2010: OR=0,43 [95% CI: 0,21; 0,89], p=0,02, RD=-0,03 [95% CI: -0,05; -0,004], p=0,02, NNH=na;
- drżenie:
 - Ferrannini 2009: OR=0,34 [95% CI: 0,25; 0,47], p<0,00001, RD=-0,07 [95% CI: -0,08; -0,05], p<0,00001, NNH=na;
 - Filozof 2010: OR=0,43 [95% CI: 0,21; 0,89], p=0,02, RD=-0,03 [95% CI: -0,05; -0,004], p=0,02, NNH=na;

- nadpotliwość:
 - Ferrannini 2009: OR=0,34 [95% CI: 0,25; 0,47], $p < 0,00001$, RD=-0,07 [95% CI: -0,08; -0,05], $p < 0,00001$, NNH=na;
 - Filozof 2010: OR=0,43 [95% CI: 0,21; 0,89], $p=0,02$, RD=-0,03 [95% CI: -0,05; -0,004], $p=0,02$, NNH=na;
- głód: OR=0,13 [95% CI: 0,07; 0,26], $p < 0,00001$, RD=-0,04 [95% CI: -0,06; -0,03], $p=0,00001$, NNH=na.

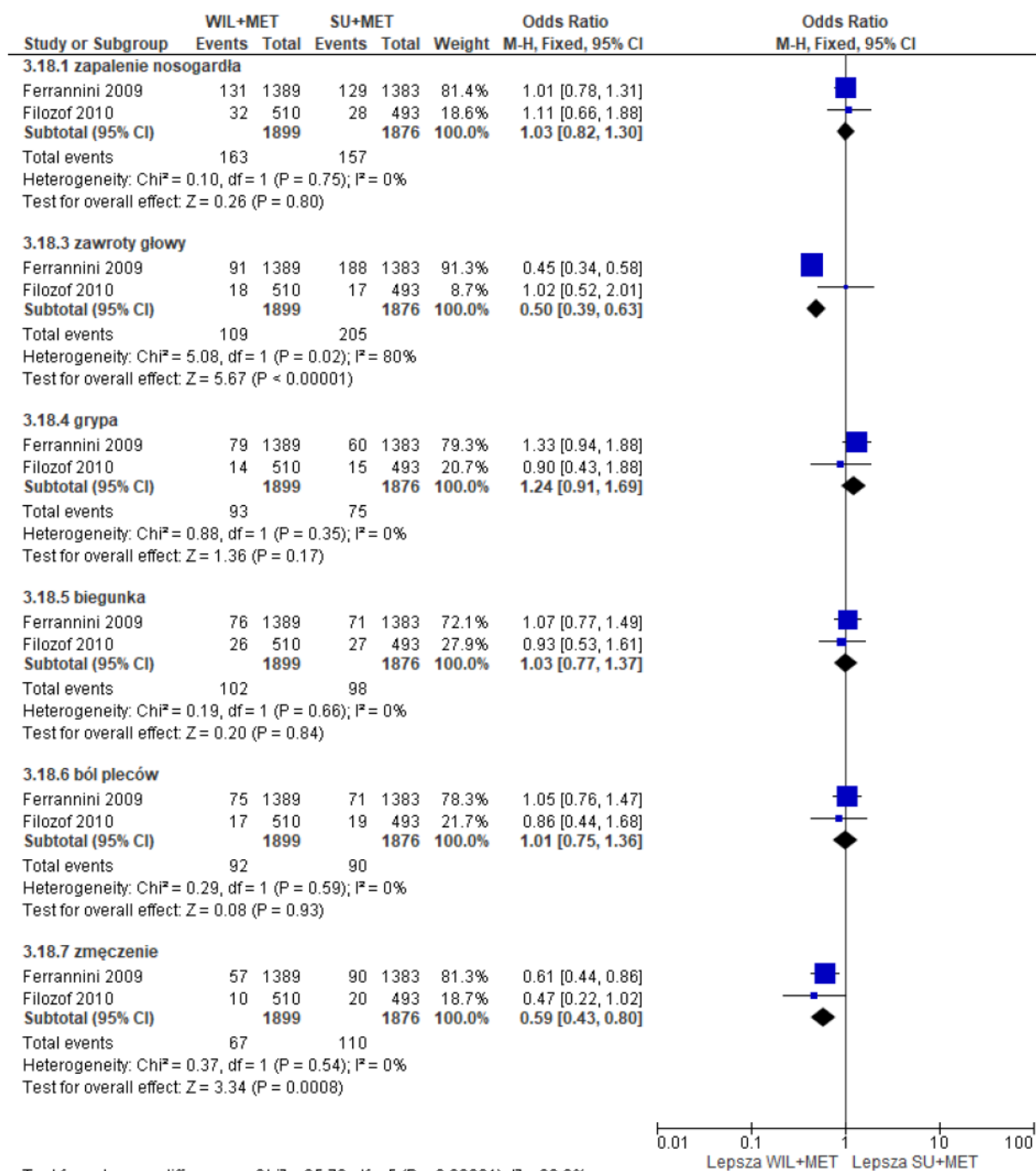
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania zapalenia nosogardła, bólu głowy, grypy, biegunki, bólu pleców, nudności i nadciśnienia po 52 tyg. obserwacji.

Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji.

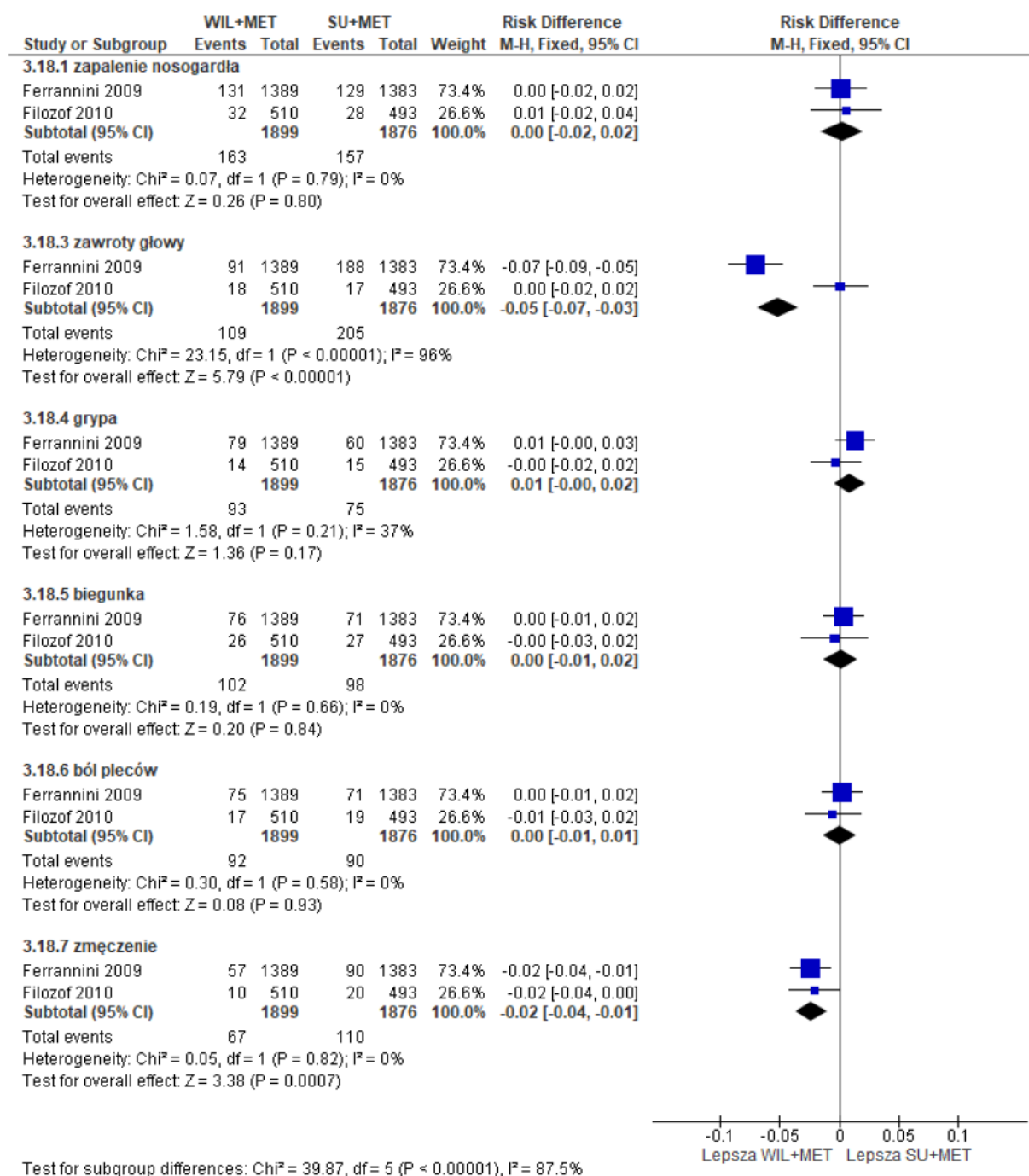
Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie nosogardła	2	1899/1876	1,03 [0,82; 1,30]	ns	0,002 [-0,02; 0,02]	ns	na
Ból głowy	2	1899/1876	0,77 [0,44; 1,35]*	ns*	-0,01 [-0,04; 0,01]*	ns*	na
Zawroty głowy	1	1389/1383	0,45 [0,34; 0,58]	<0,00001	-0,07 [-0,09; -0,05]	<0,00001	na
	1	510/493	1,02 [0,52; 2,01]	ns	0,001 [-0,02; 0,02]	ns	na
Grypa	2	1899/1876	1,24 [0,91; 1,69]	ns	0,01 [-0,004; 0,02]	ns	na
Biegunka	2	1899/1876	1,03 [0,77; 1,37]	ns	0,001 [-0,01; 0,02]	ns	na
Ból pleców	2	1899/1876	1,01 [0,75; 1,36]	ns	0,001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zmęczenie	2	1899/1876	0,59 [0,43; 0,80]	0,0008	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0007	na
Nudności	2	1899/1876	0,79 [0,58; 1,09]	ns	-0,01 [-0,02; 0,003]	ns	na
Astenia	1	1389/1383	0,34 [0,25; 0,47]	<0,00001	-0,07 [-0,08; -0,05]	<0,00001	na
	1	510/493	0,43 [0,21; 0,89]	0,02	-0,03 [-0,05; -0,004]	0,02	na
Drżenie	1	1389/1383	0,16 [0,11; 0,21]	<0,00001	-0,16 [-0,19; -0,14]	<0,00001	na
	1	510/493	0,35 [0,16; 0,76]	0,008	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,00001	na
Nadpotliwość	1	1389/1383	0,16 [0,12; 0,23]	<0,00001	-0,14 [-0,16; -0,12]	0,00001	na
	1	510/493	0,25 [0,11; 0,58]	0,001	-0,04 [-0,06; -0,02]	0,00001	na
Głód	1	1389/1383	0,13 [0,07; 0,26]	<0,00001	-0,04 [-0,06; -0,03]	0,00001	na
Nadciśnienie	1	510/493	0,90 [0,53; 1,51]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na

* model efektów losowych (ang. *random effect model*).

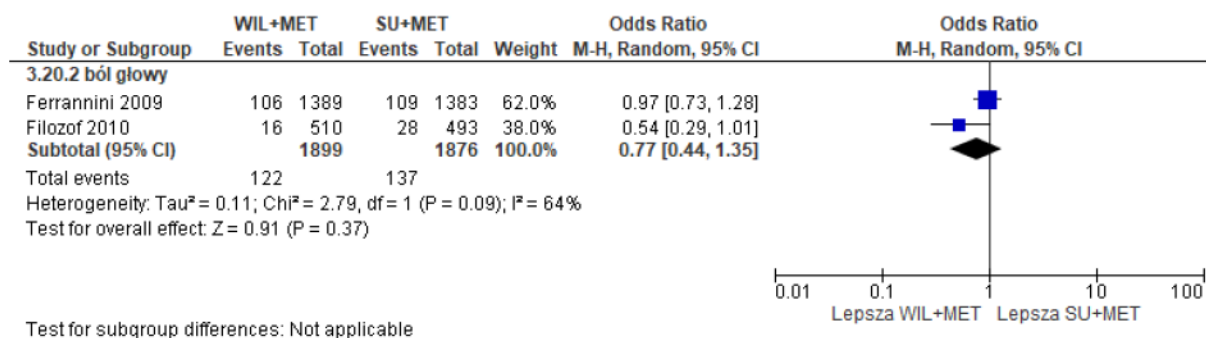
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).



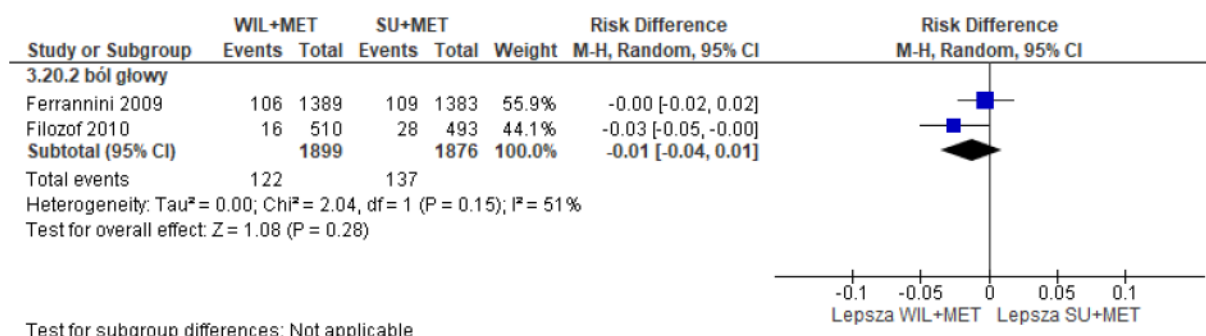
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



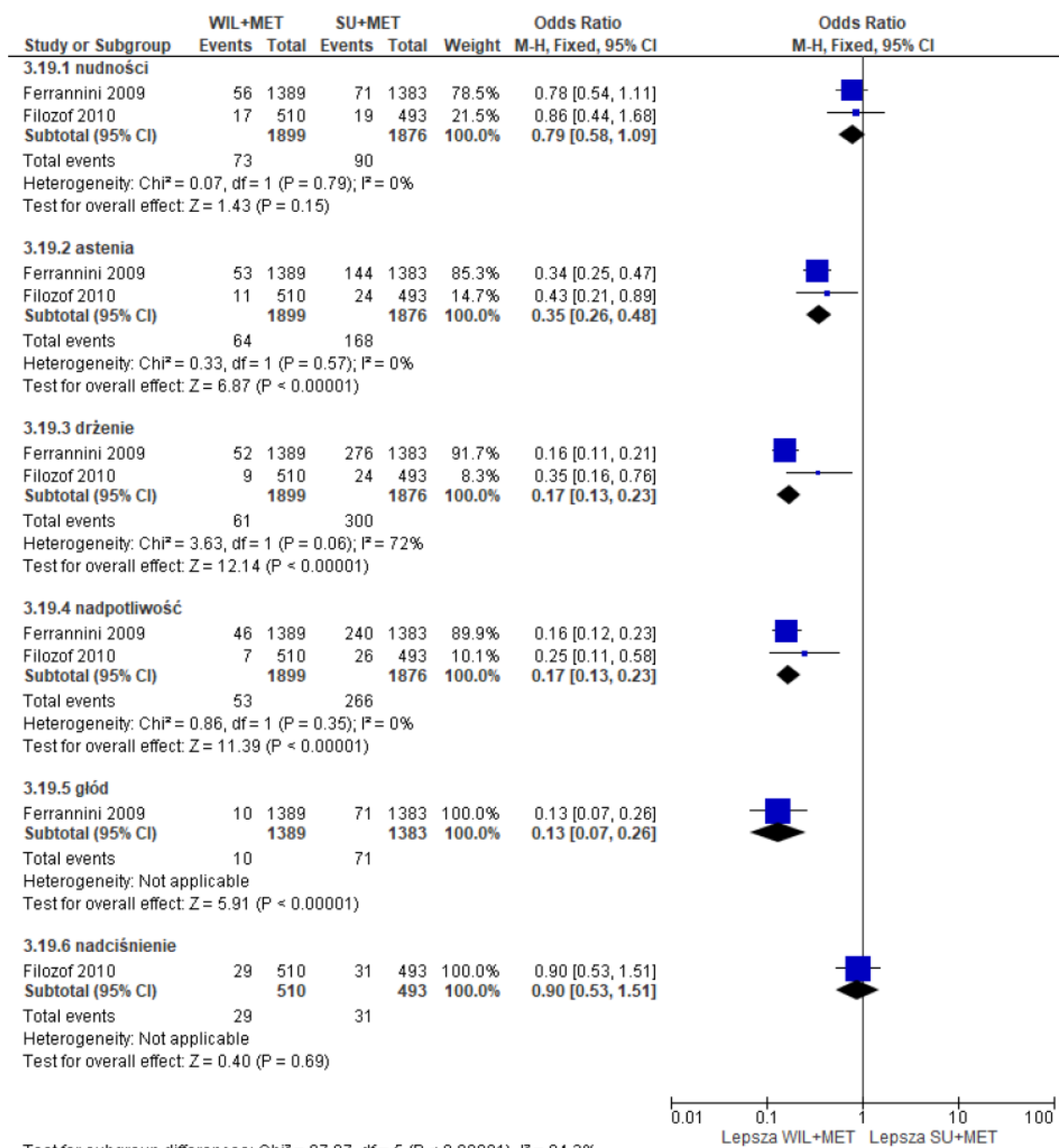
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).



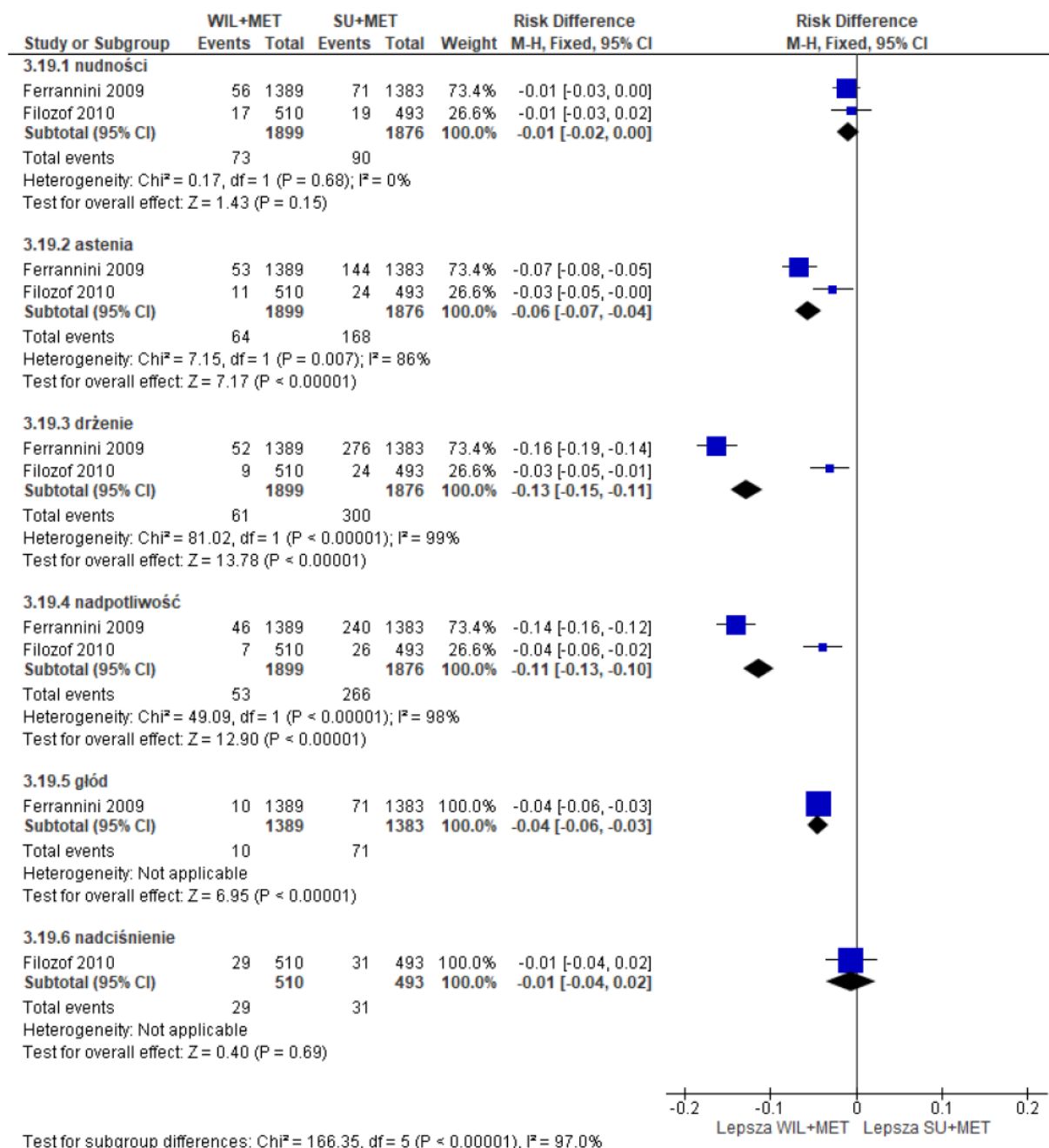
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).



Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji, cz. 3 (OR).



Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji, cz. 3 (RD).



6.1.1.4 Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA

Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 52 tyg. obserwacji występowały:

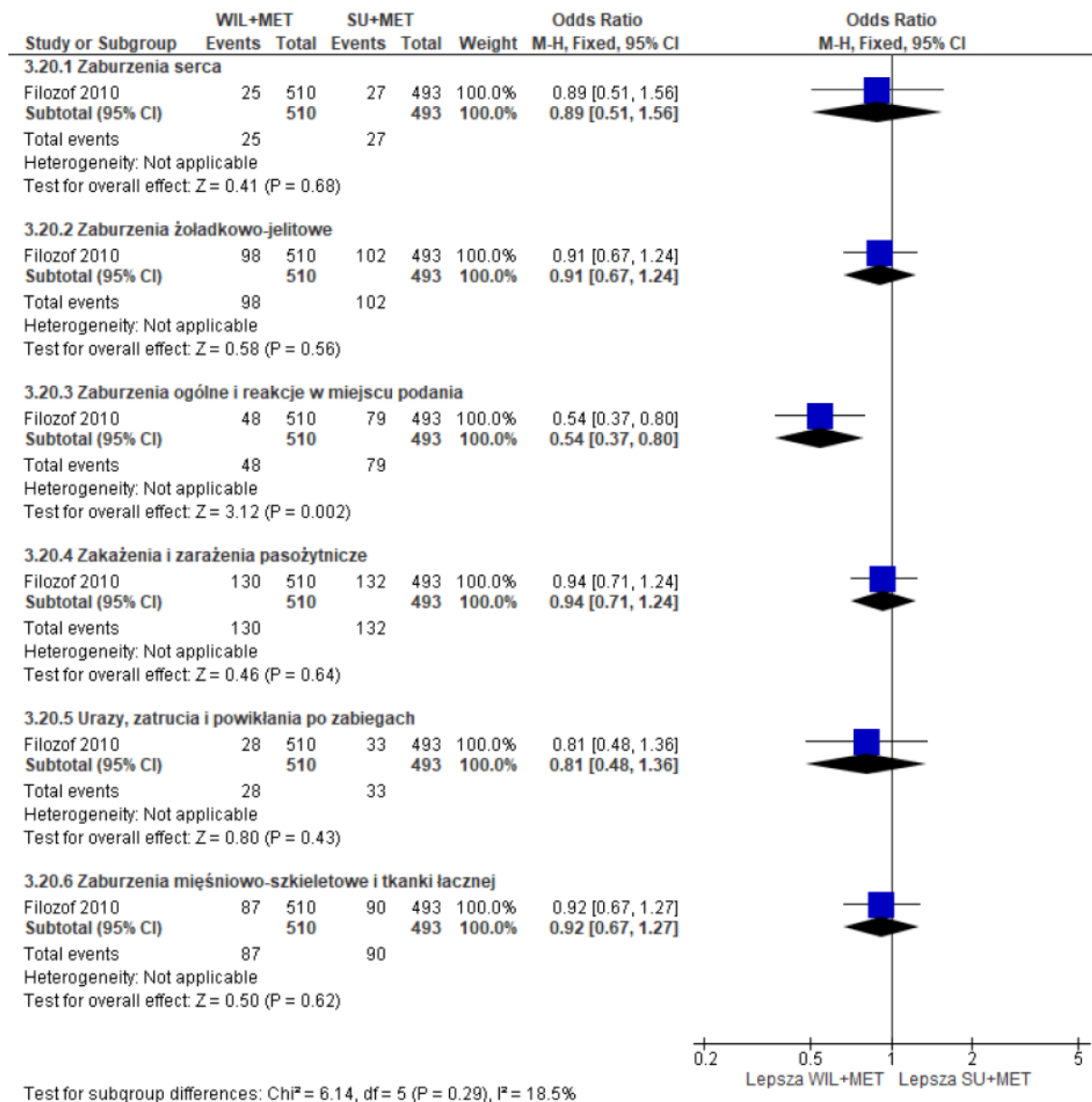
- zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania: $\text{OR} = 0,54$ [95% CI: 0,37; 0,80], $p = 0,002$, $\text{RD} = -0,07$ [95% CI: -0,11; -0,03], $p = 0,002$, $\text{NNH} = \text{na}$;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: $\text{OR} = 0,59$ [95% CI: 0,38; 0,91], $p = 0,02$, $\text{RD} = -0,04$ [95% CI: -0,08; -0,01], $p = 0,02$, $\text{NNH} = \text{na}$.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania zaburzeń serca, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń psychicznych, zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń naczyniowych po 52 tyg. obserwacji.

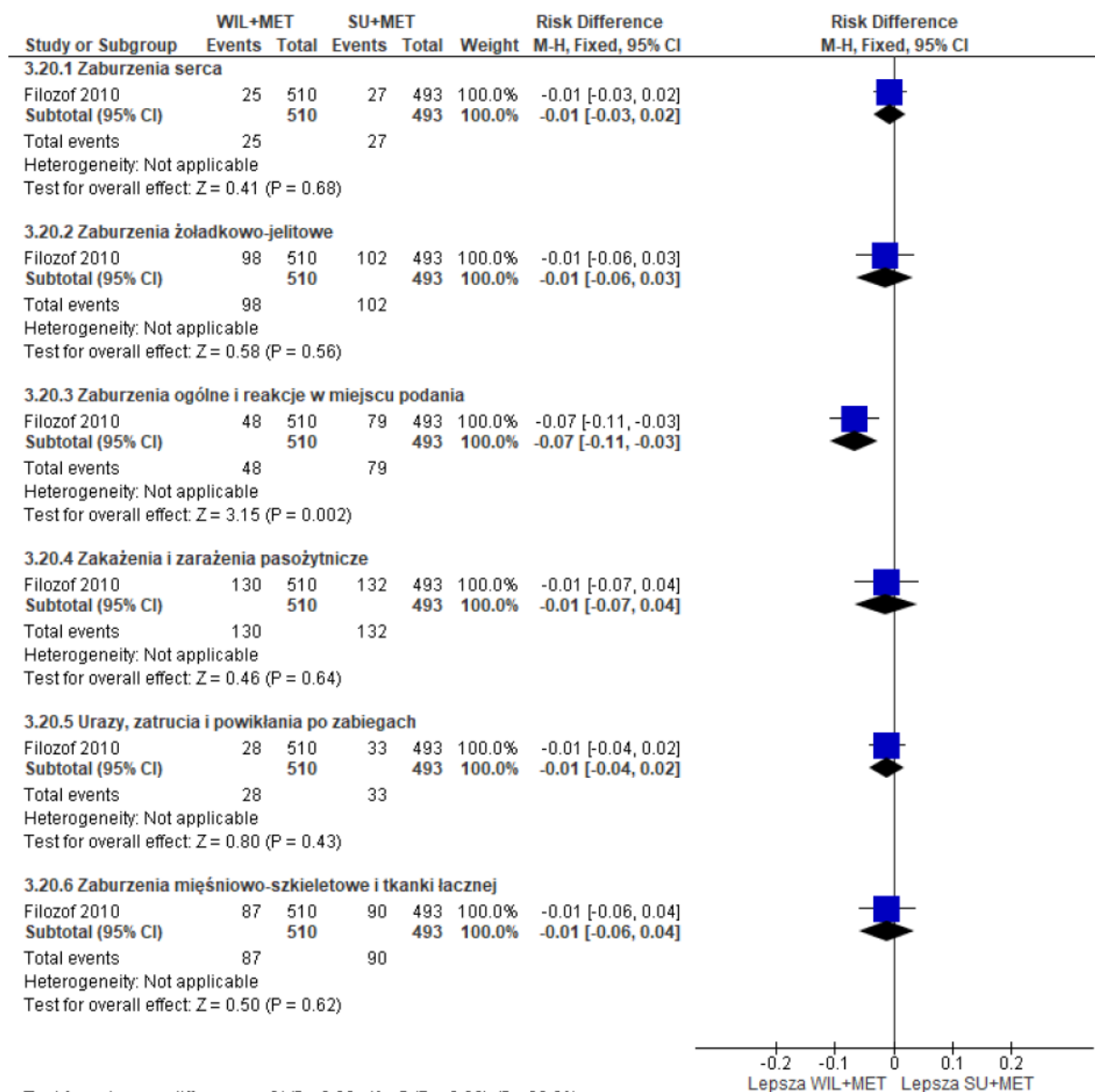
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 52 tyg. obserwacji.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia serca	1	510/493	0,89 [0,51; 1,56]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1	510/493	0,91 [0,67; 1,24]	ns	-0,01 [-0,06; 0,03]	ns	na
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	1	510/493	0,54 [0,37; 0,80]	0,002	-0,07 [-0,11; -0,03]	0,002	na
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1	510/493	0,94 [0,71; 1,24]	ns	-0,01 [-0,07; 0,04]	ns	na
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1	510/493	0,81 [0,48; 1,36]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1	510/493	0,92 [0,67; 1,27]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
Zaburzenia układu nerwowego	1	510/493	0,75 [0,54; 1,04]	ns	-0,04 [-0,09; 0,01]	ns	na
Zaburzenia psychiczne	1	510/493	0,75 [0,45; 1,27]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1	510/493	0,88 [0,53; 1,44]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1	510/493	0,59 [0,38; 0,91]	0,02	-0,04 [-0,08; -0,01]	0,02	na
Zaburzenia naczyniowe	1	510/493	0,89 [0,56; 1,41]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na

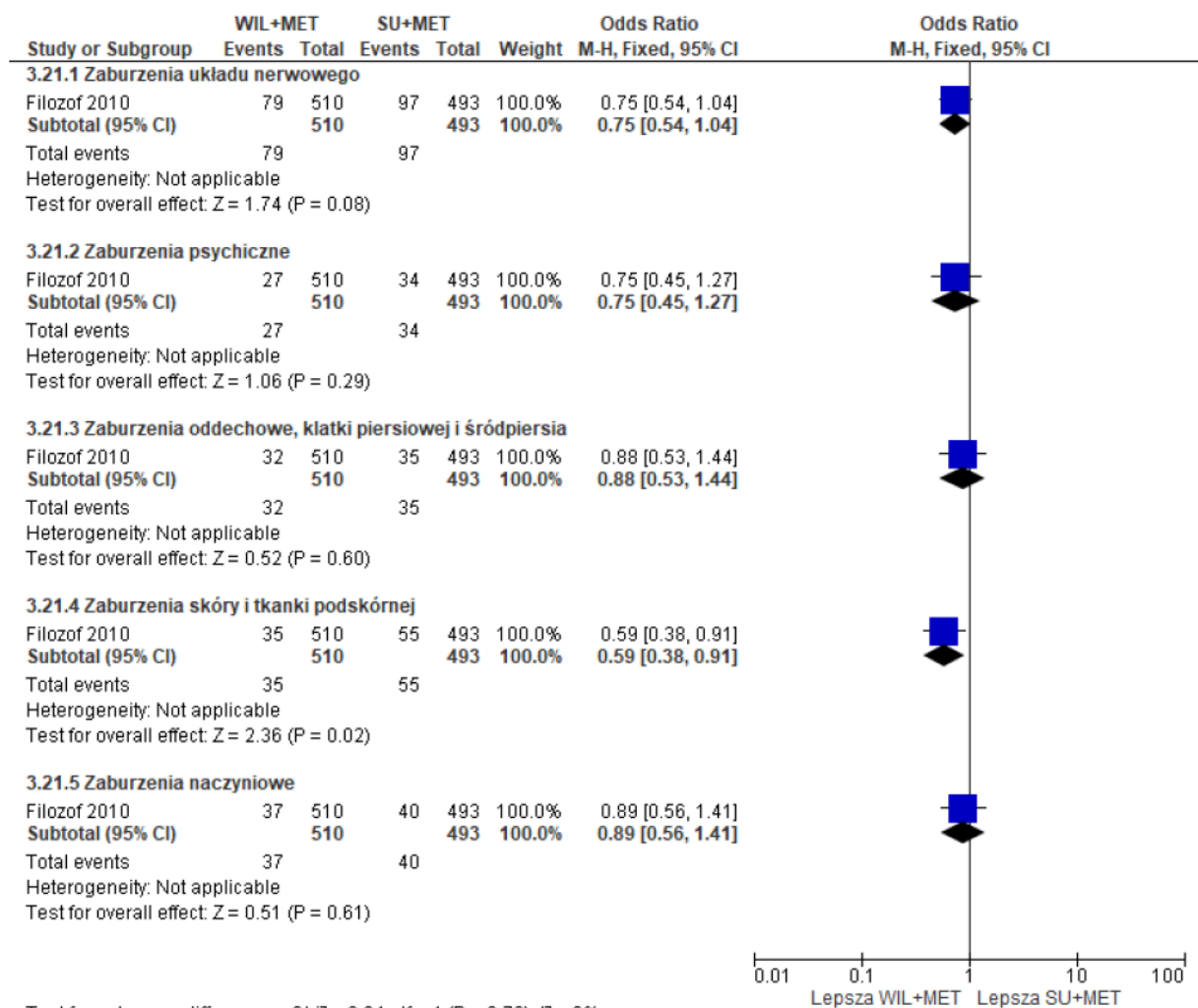
Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup po 52 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).



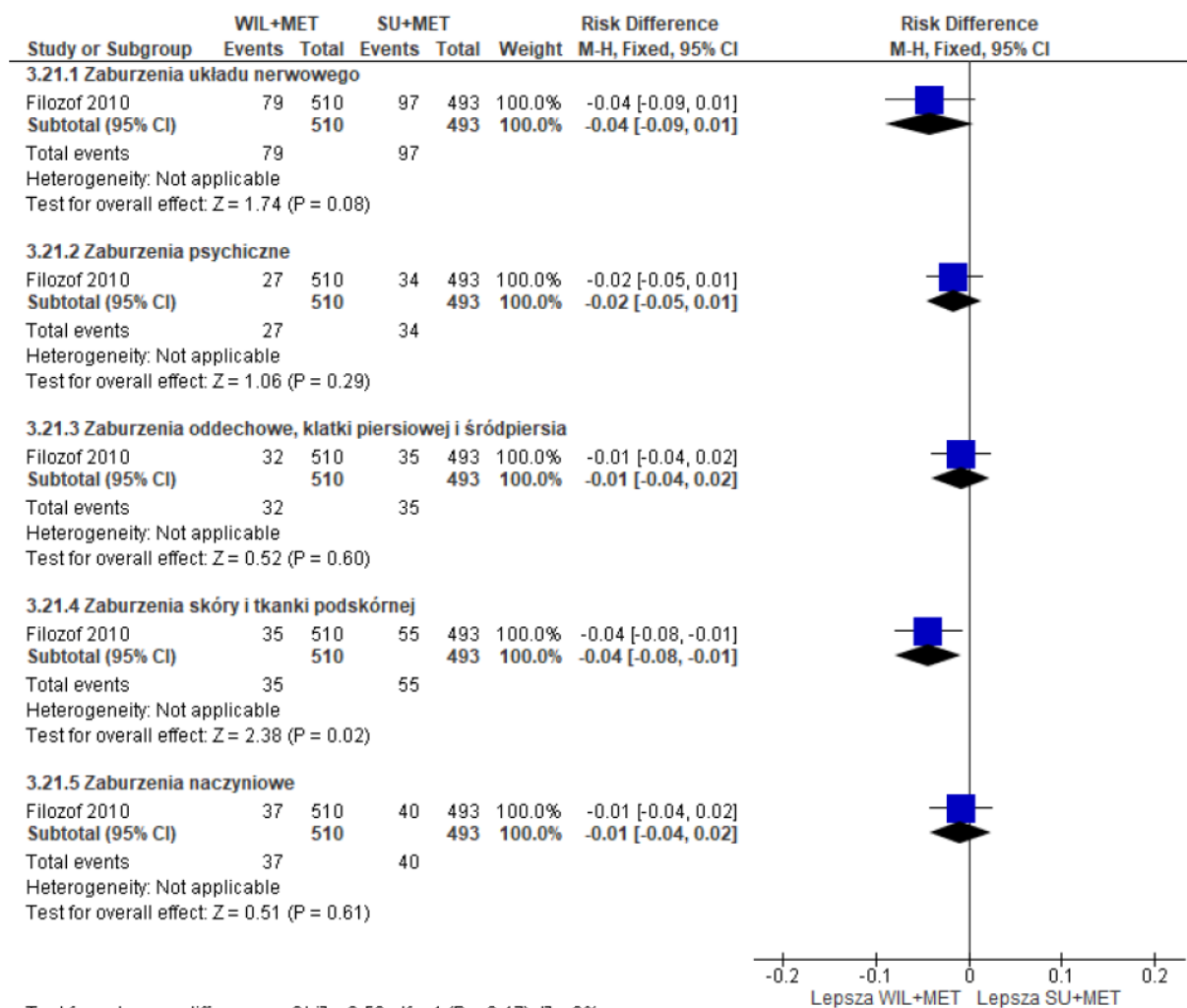
Ryc. 70. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup po 52 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



Ryc. 71. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup po 52 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).



Ryc. 72. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 52 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).



6.1.2 104 tygodnie obserwacji

6.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały:

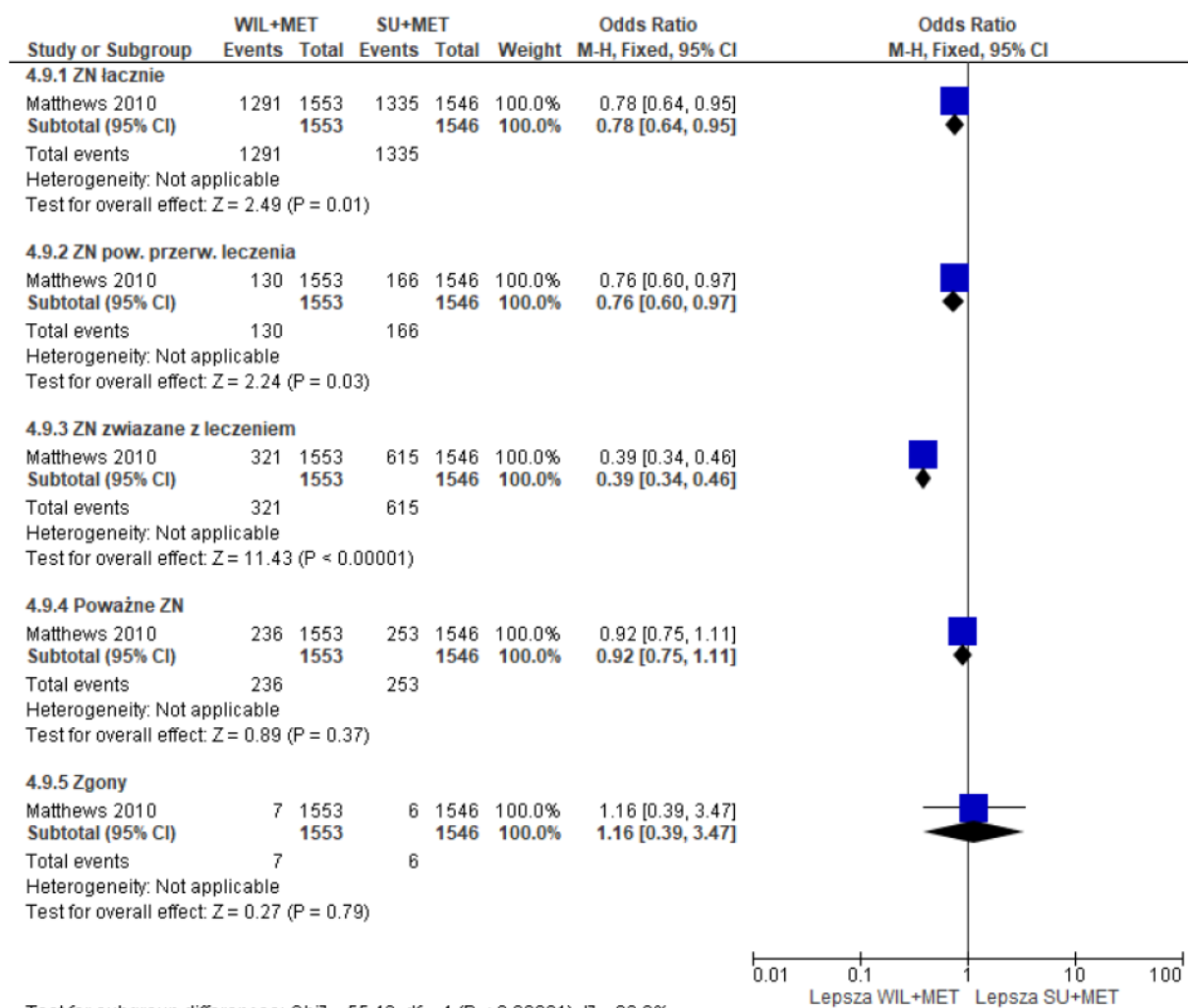
- zdarzenia niepożądane łącznie: OR=0,78 [95% CI: 0,64; 0,95], p=0,01, RD=-0,03 [95% CI: -0,06; -0,01], p=0,01, NNH=na;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: OR=0,76 [95% CI: 0,60; 0,97], p=0,03, RD=-0,02 [95% CI: -0,04; -0,00], p=0,02, NNH=na;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=0,39 [95% CI: 0,34; 0,46], p<0,00001, RD=-0,19 [95% CI: -0,22; -0,16], p<0,00001, NNH=na.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych i zgonów w czasie 104 tyg. obserwacji.

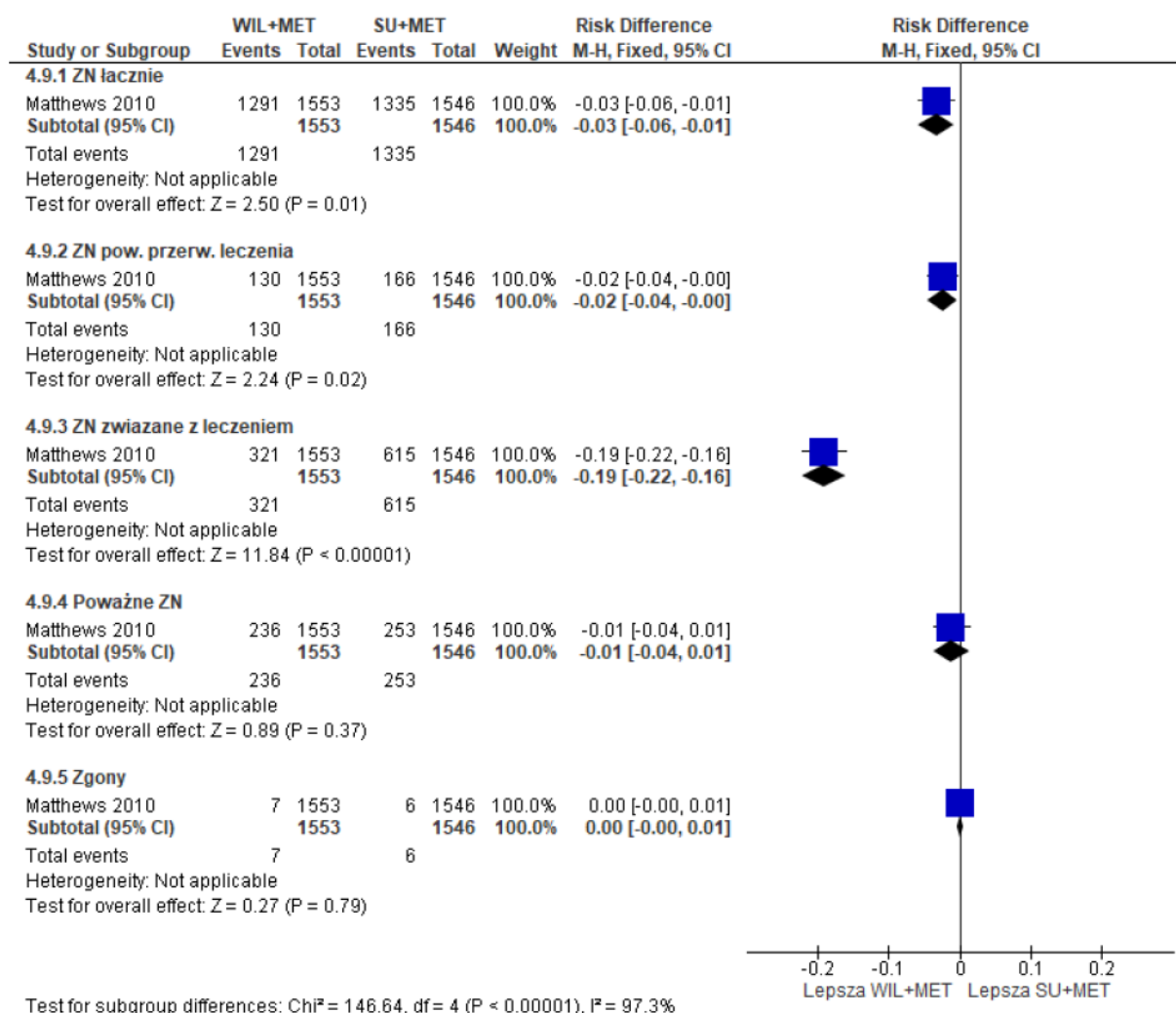
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	1	1553/1546	0,78 [0,64; 0,95]	0,01	-0,03 [-0,06; -0,01]	0,01	na
ZN pow. przerw. leczenia	1	1553/1546	0,76 [0,60; 0,97]	0,03	-0,02 [-0,04; -0,00]	0,02	na
ZN związane z leczeniem	1	1553/1546	0,39 [0,34; 0,46]	<0,00001	-0,19 [-0,22; -0,16]	<0,00001	na
Poważne ZN	1	1553/1546	0,92 [0,75; 1,11]	ns	-0,01 [-0,04; 0,01]	ns	na
Zgony	1	1553/1546	1,16 [0,39; 3,47]	ns	0,001 [-0,004; 0,01]	ns	na

Ryc. 73. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 74. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji (RD).



6.1.2.2 Hipoglikemia

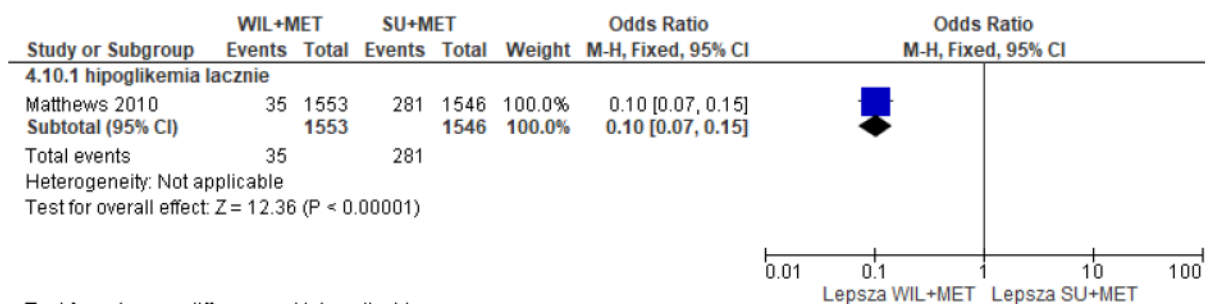
Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET po 104 tyg. leczenia występowała:

- hipoglikemia łącznie: OR=0,10 [95% CI: 0,07; 0,15], p<0,00001, RD=-0,16 [95% CI: -0,18; -0,14], p<0,00001, NNH=na.

Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Hipoglikemia po 104 tyg. obserwacji.

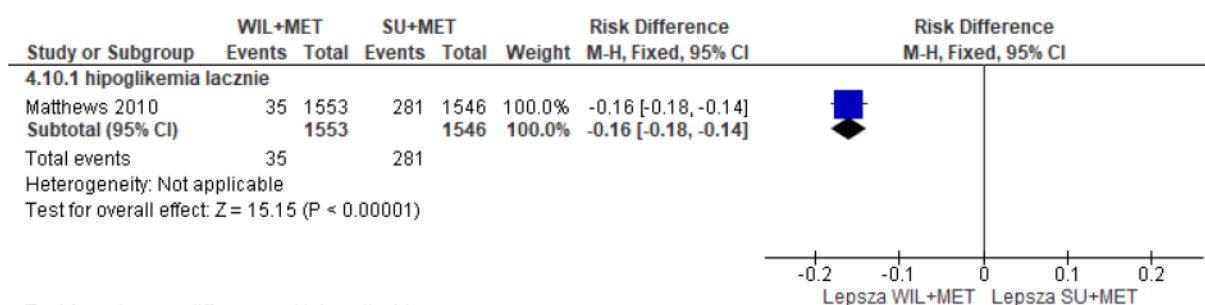
Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Hipoglikemia łącznie	1	1389/1383	0,10 [0,07; 0,15]	<0,00001	-0,16 [-0,18; -0,14]	<0,00001	na

Ryc. 75. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Hipoglikemia po 104 tyg. obserwacji (OR).



Test for subgroup differences: Not applicable

Ryc. 76. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Hipoglikemia po 104 tyg. obserwacji (RD).



Test for subgroup differences: Not applicable

W grupie WIL+MET odnotowano 59 zdarzeń hipoglikemii łącznie, z czego:

- 58 (98,3%) zdarzeń było 1. stopnia i 1 (1,7%) - 2. stopnia;
- 50 (84,7%) zdarzeń było łagodnych i 9 (15,3%) - ciężkich.

W grupie SU+MET odnotowano 838 zdarzeń hipoglikemii łącznie, z czego:

- 824 (98,3%) zdarzeń było 1. stopnia, 14 (1,7%) - 2. stopnia;
- 634 (75,7%) zdarzeń było łagodnych, 189 (22,6%) - umiarkowanych i 15 (1,8%) ciężkich.

Tab. 73. Hipoglikemia - liczba zdarzeń w czasie 104 tyg. obserwacji.

Liczba zdarzeń, N	WIL+MET	SU+MET
Hipoglikemia łącznie	59	838
1 stopnia	58 (98,3)	824 (98,3)
2 stopnia	1 (1,7)	14 (1,7)
Hipoglikemia łącznie	59	838
łagodna	50 (84,7)	634 (75,7)
umiarkowana	9 (15,3)	189 (22,6)
ciężka	0 (0)	15 (1,8)

Przewaga wildagliptyny nad glimepirydem w terapii dwulekowej z metforminą pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia hipoglikemii jest największa w porównaniu do glimepirydu w dawce 2 mg/d i najmniejsza w porównaniu do glimepirydu w dawce 6 mg/d, co jest

sprzeczne z powszechnym przekonaniem, zgodnie z którym im wyższa dawka leku, tym większa redukcja HbA_{1c} i większe ryzyko hipoglikemii (Ahrén 2014).

Tab. 74. Ryzyko potwierdzonej hipoglikemii w zależności od dawki glimepirydu w czasie 104 tyg. obserwacji (Ahrén 2014).

Porównanie	HR [95% CI]		p
	nieskorygowany	skorygowany	
WIL + MET vs GLIM (wszystkie dawki) + MET	0,07 [0,04; 0,13]	0,08 [0,05; 0,15]	<0,0001
WIL + MET vs GLIM (2 mg) + MET	0,04 [0,02; 0,08]	0,06 [0,03; 0,11]	<0,0001
WIL + MET vs GLIM ("inna dawka") + MET	0,06 [0,03; 0,10]	0,07 [0,04; 0,12]	<0,0001
WIL + MET vs GLIM (6 mg) + MET	0,22 [0,12; 0,43]	0,21 [0,11; 0,40]	<0,0001

6.1.2.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały:

- zawroty głowy: OR=0,47 [95%CI: 0,38; 0,59], $p<0,00001$, RD=-0,08 [95% CI: -0,10; -0,05], $p<0,00001$, NNH=na;
- zmęczenie: OR=0,66 [95% CI: 0,50; 0,88], $p=0,005$, RD=-0,03 [95% CI: -0,04; -0,01], $p=0,004$, NNH=na;
- astenia: OR=0,39 [95% CI: 0,30; 0,52], $p<0,00001$, RD=-0,07 [95% CI: -0,09; -0,05], $p<0,00001$, NNH=na;
- drżenie: OR=0,18 [95% CI: 0,14; 0,24], $p<0,00001$, RD=-0,17 [95% CI: -0,19; -0,15], $p<0,00001$, NNH=na;
- nadpotliwość: OR=0,21 [95% CI: 0,16; 0,27], $p<0,00001$, RD=-0,14 [95% CI: -0,16; -0,12], $p<0,00001$, NNH=na;
- głód: OR=0,16 [95% CI: 0,09; 0,29], $p<0,00001$, RD=-0,04 [95% CI: -0,06; -0,03], $p<0,00001$, NNH=na;
- obrzęk obwodowy: OR=0,57 [95% CI: 0,39; 0,83], $p=0,003$, RD=-0,02 [95% CI: -0,03; -0,01], $p=0,003$, NNH=na.

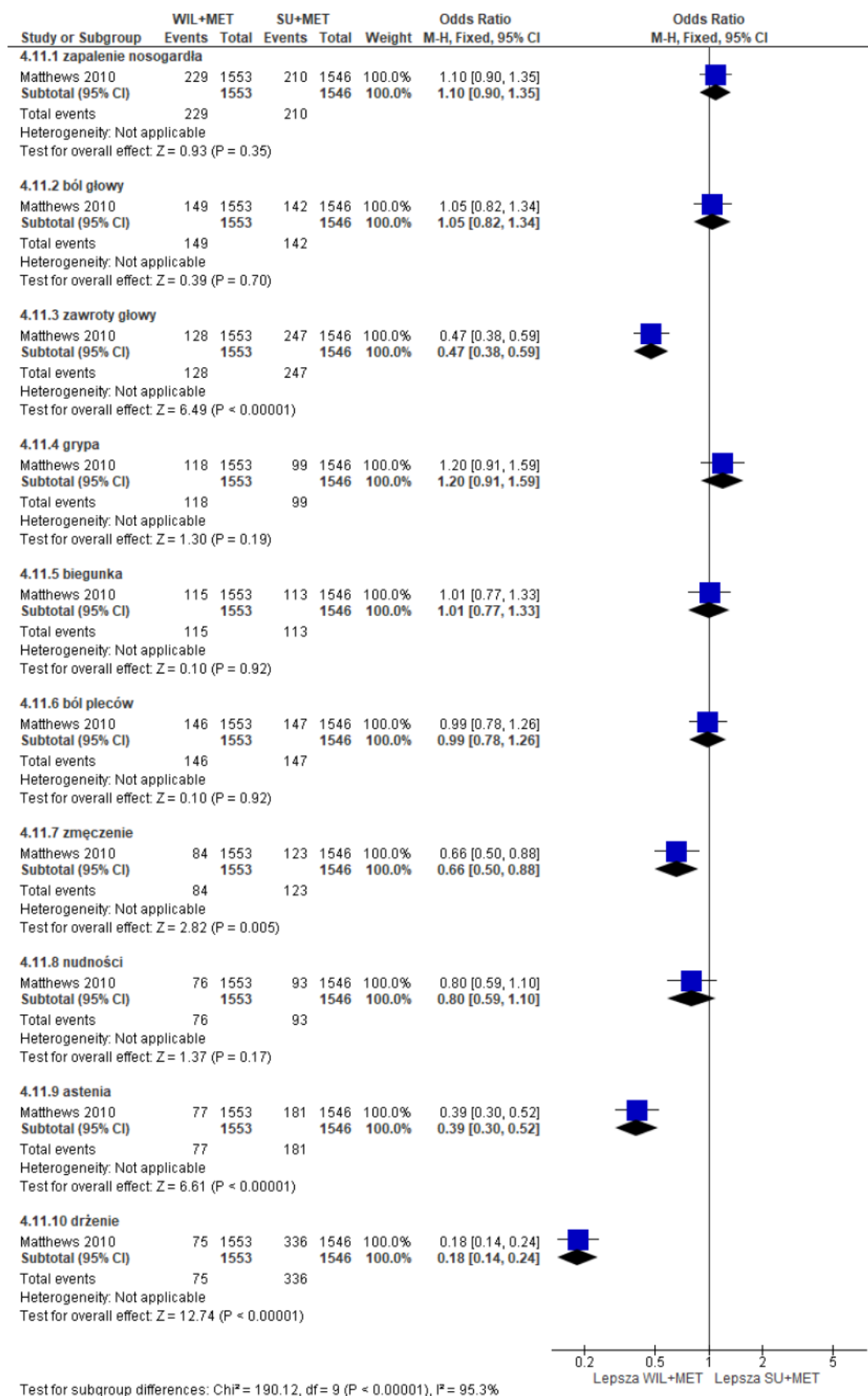
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania zapalenia nosogardła, bólu głowy, grypy, biegunki, bólu pleców, nudności, nadciśnienia, bólu kończyn, zapalenia oskrzeli, bólu stawów, zapalenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, zapalenia kości i stawów po 104 tyg. obserwacji.

Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji.

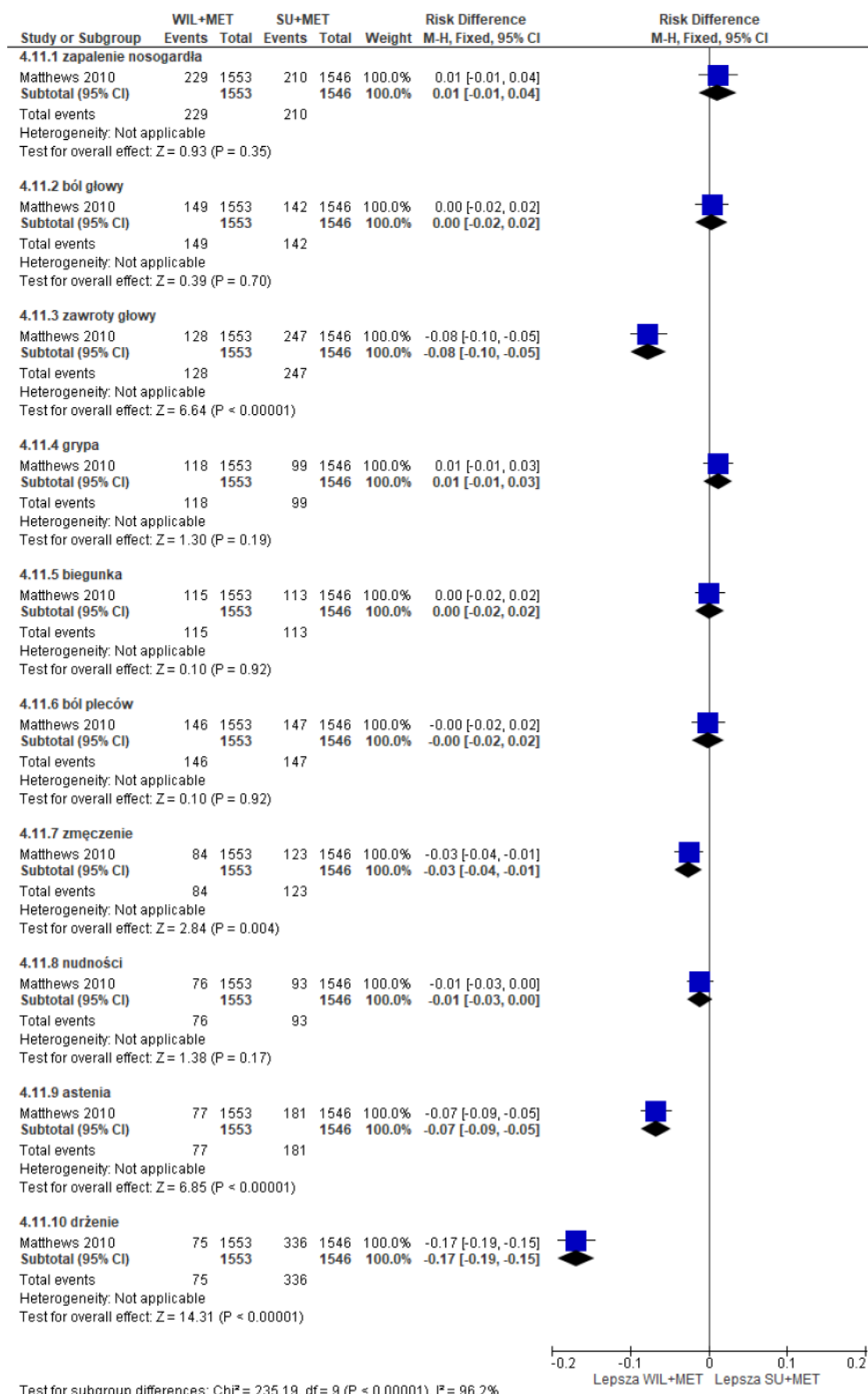
Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie nosogardła	1	1553/1546	1,10 [0,90; 1,35]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na
Ból głowy	1	1553/1546	1,05 [0,82; 1,34]	ns	0,004 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zawroty głowy	1	1553/1546	0,47 [0,38; 0,59]	<0,00001	-0,08 [-0,10; -0,05]	<0,00001	na
Grypa	1	1553/1546	1,20 [0,91; 1,59]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Biegunka	1	1553/1546	1,01 [0,77; 1,33]	ns	0,001 [-0,02; 0,02]	ns	na
Ból pleców	1	1553/1546	0,99 [0,78; 1,26]	ns	-0,001 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zmęczenie	1	1553/1546	0,66 [0,50; 0,88]	0,005	-0,03 [-0,04; -0,01]	0,004	na
Nudności	1	1553/1546	0,80 [0,59; 1,10]	ns	-0,01 [-0,03; 0,005]	ns	na
Astenia	1	1553/1546	0,39 [0,30; 0,52]	<0,00001	-0,07 [-0,09; -0,05]	<0,00001	na
Drżenie	1	1553/1546	0,18 [0,14; 0,24]	<0,00001	-0,17 [-0,19; -0,15]	<0,00001	na
Nadpotliwość	1	1553/1546	0,21 [0,16; 0,27]	<0,00001	-0,14 [-0,16; -0,12]	<0,00001	na
Głód	1	1553/1546	0,16 [0,09; 0,29]	<0,00001	-0,04 [-0,06; -0,03]	<0,00001	na
Nadciśnienie	1	1553/1546	0,82 [0,62; 1,07]	ns	-0,01 [-0,03; 0,005]	ns	na
Ból kończyn	1	1553/1546	0,91 [0,67; 1,22]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zapalenie oskrzeli	1	1553/1546	1,27 [0,98; 1,64]	ns	0,02 [-0,002; 0,04]	ns	na
Ból stawów	1	1553/1546	1,26 [0,96; 1,66]	ns	0,02 [-0,003; 0,03]	ns	na
URTI	1	1553/1546	1,29 [0,95; 1,74]	ns	0,01 [-0,003; 0,03]	ns	na
Kaszel	1	1553/1546	1,15 [0,85; 1,55]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zapalenie kości i stawów	1	1553/1546	1,22 [0,87; 1,70]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Obrzęk obwodowy	1	1553/1546	0,57 [0,39; 0,83]	0,003	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,003	na

URTI - zapalenie górnych dróg oddechowych.

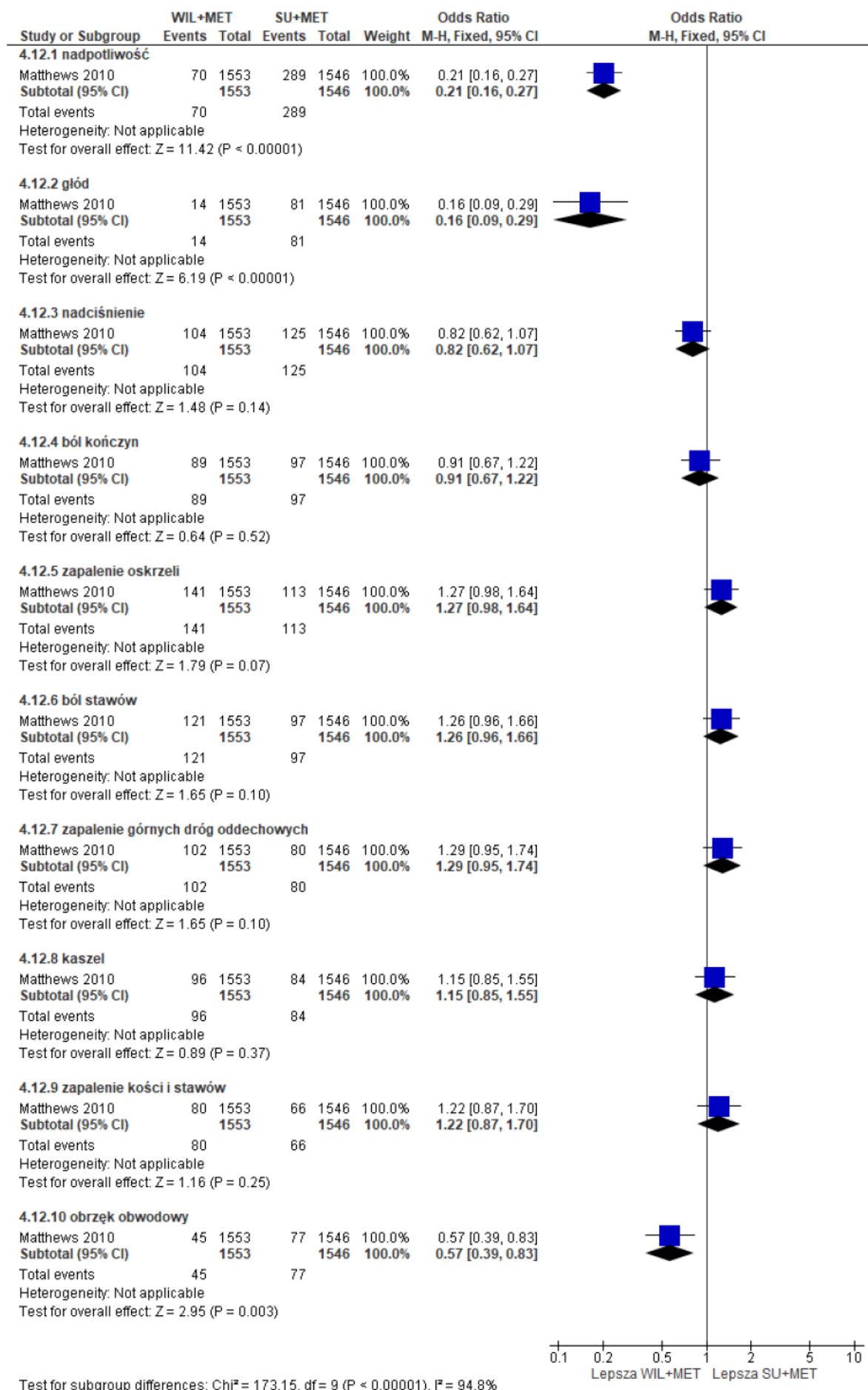
Ryc. 77. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).



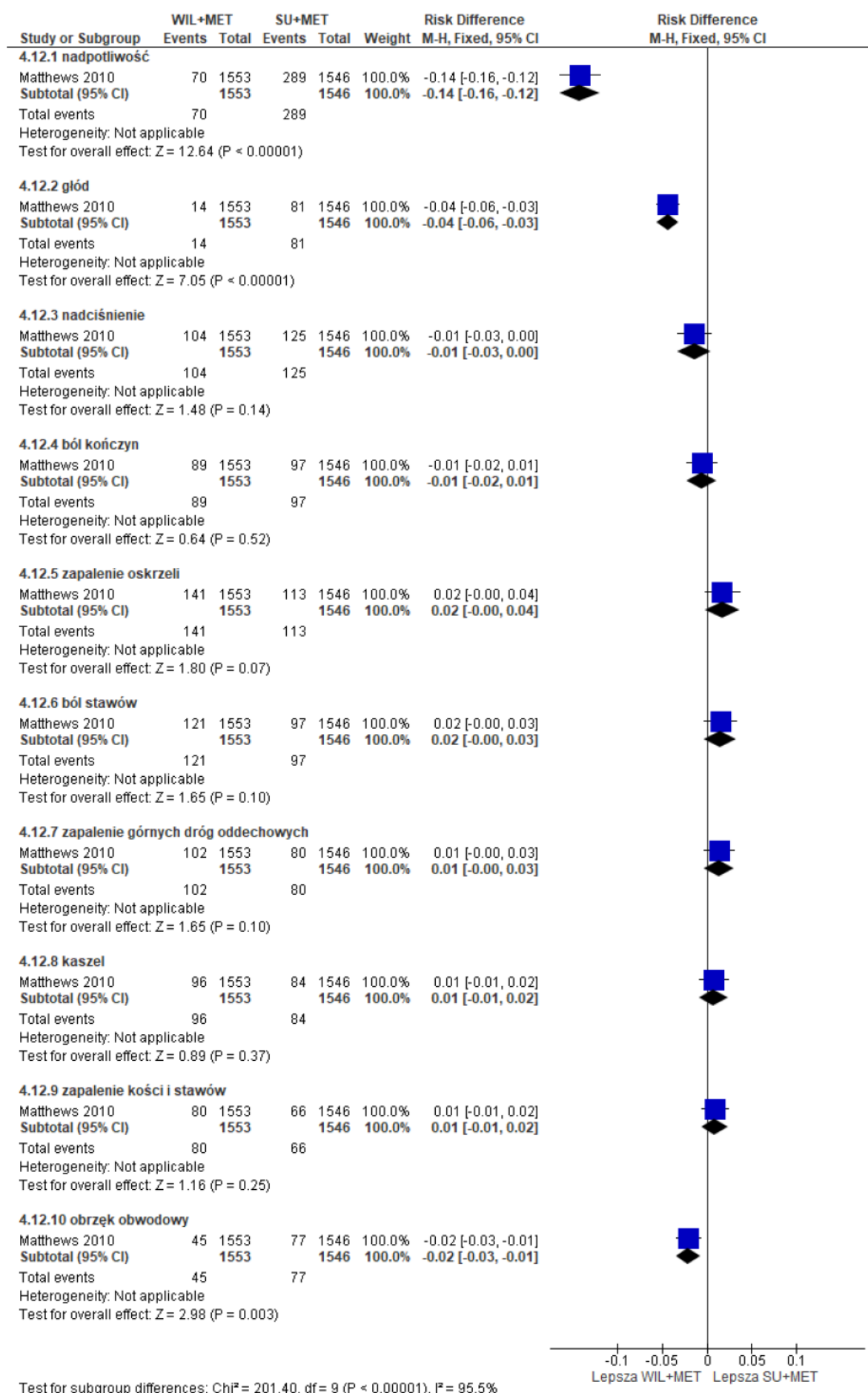
Ryc. 78. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



Ryc. 79. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).



Ryc. 80. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).



6.1.2.4 Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały:

- zaburzenia ucha i błędnika: OR=0,70 [95% CI: 0,53; 0,92], p=0,01, RD=-0,02 [95% CI: -0,04; -0,01], p=0,01, NNH=na;
- zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania: OR=0,55 [95% CI: 0,46; 0,64], p<0,00001, RD=-0,11 [95% CI: -0,15; -0,08], p<0,00001, NNH=na;
- nieprawidłowe wyniki badań: OR=0,66 [95% CI: 0,53; 0,82], p=0,0002, RD=-0,04 [95% CI: -0,07; -0,02], p=0,0002, NNH=na;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: OR=0,35 [95% CI: 0,29; 0,43], p<0,00001, RD=-0,14 [95% CI: -0,17; -0,12], p<0,00001, NNH=na;
- zaburzenia układu nerwowego: OR=0,54 [95% CI: 0,46; 0,62], p<0,00001, RD=-0,14 [95% CI: -0,18; -0,11], p<0,00001, NNH=na;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: OR=0,58 [0,49; 0,68], p<0,00001, RD=-0,10 [95% CI: -0,13; -0,07], p<0,00001, NNH=na.

Istotnie statystycznie częściej w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały:

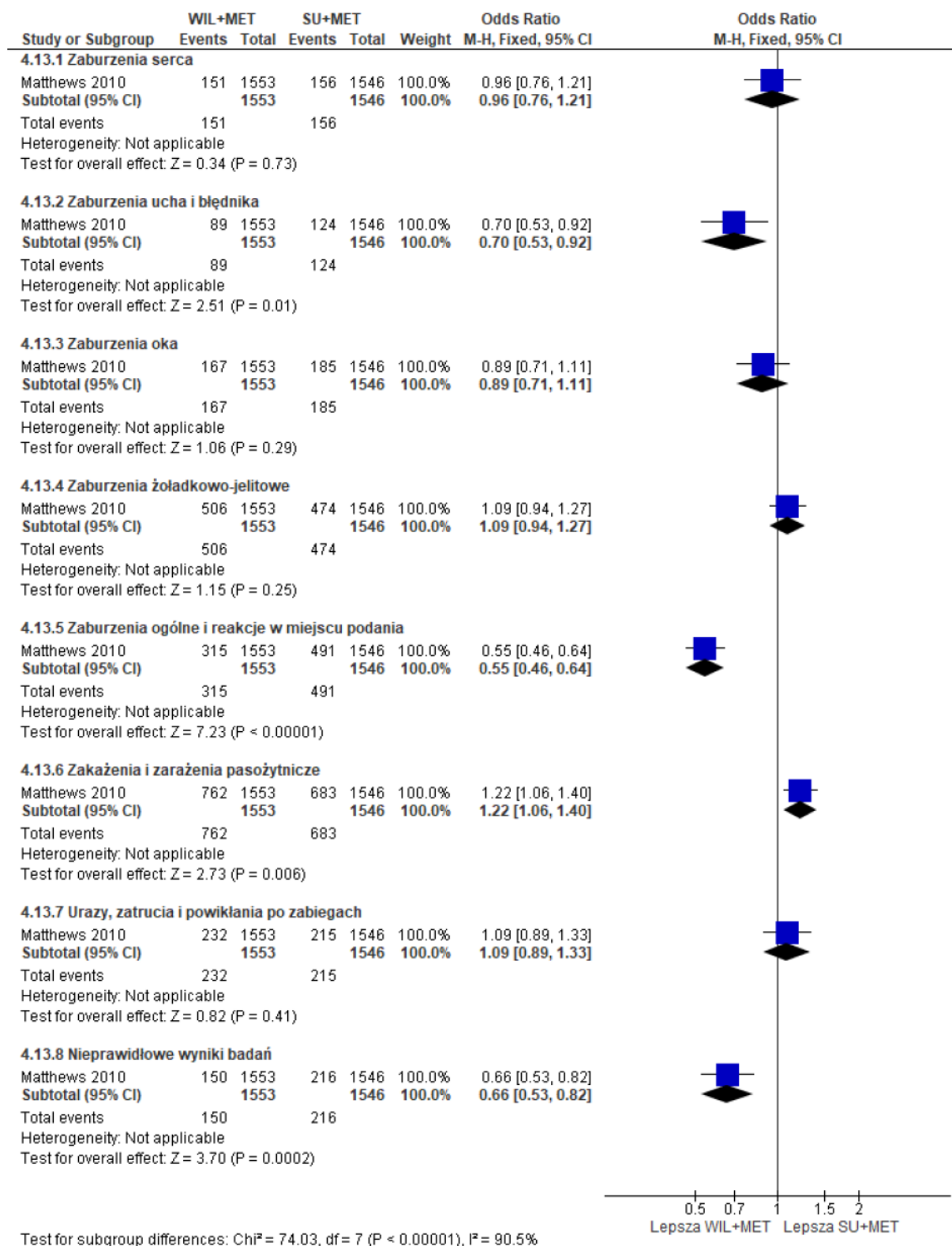
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: OR=1,22 [95% CI: 1,06; 1,40], p=0,006, RD=0,05 [95% CI: 0,01; 0,08], p=0,006, NNH_{104 tyg.}=20 [95% CI: 11; 72].

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania zaburzeń serca, zaburzeń oka, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń psychicznych, zaburzeń nerek i układu moczowego, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń naczyniowych po 52 tyg. obserwacji.

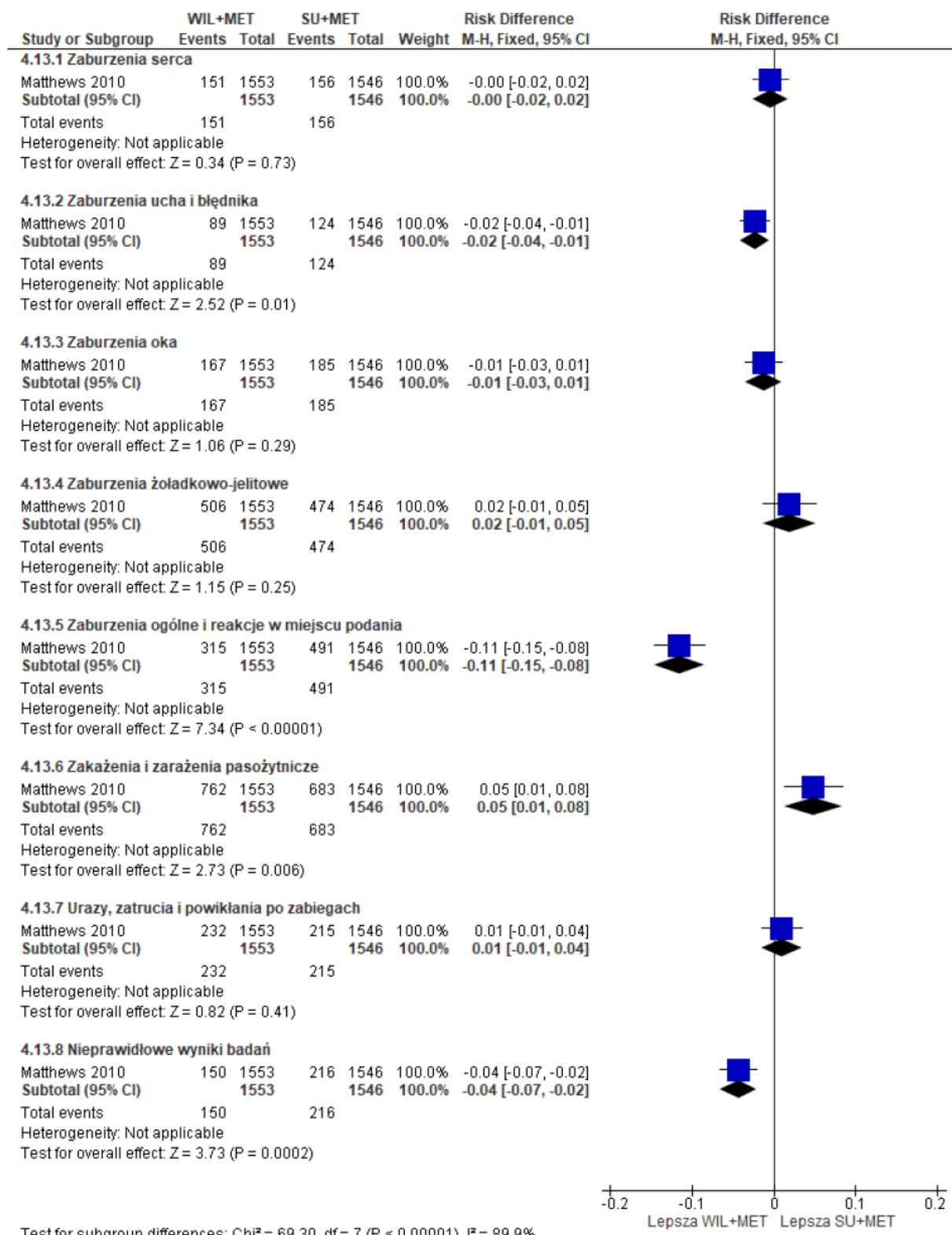
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup po 104 tyg. obserwacji.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia serca	1	1553/1546	0,96 [0,76; 1,21]	ns	-0,004 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zaburzenia ucha i błędnika	1	1553/1546	0,70 [0,53; 0,92]	0,01	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,01	na
Zaburzenia oka	1	1553/1546	0,89 [0,71; 1,11]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1	1553/1546	1,09 [0,94; 1,27]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	1	1553/1546	0,55 [0,46; 0,64]	<0,00001	-0,11 [-0,15; -0,08]	<0,00001	na
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1	1553/1546	1,22 [1,06; 1,40]	0,006	0,05 [0,01; 0,08]	0,006	20 [11; 72]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1	1553/1546	1,09 [0,89; 1,33]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na
Nieprawidłowe wyniki badań	1	1553/1546	0,66 [0,53; 0,82]	0,0002	-0,04 [-0,07; -0,02]	0,0002	na
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1	1553/1546	0,35 [0,29; 0,43]	<0,00001	-0,14 [-0,17; -0,12]	<0,00001	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1	1553/1546	1,00 [0,86; 1,15]	ns	-0,001 [-0,03; 0,03]	ns	na
Zaburzenia układu nerwowego	1	1553/1546	0,54 [0,46; 0,62]	<0,00001	-0,14 [-0,18; -0,11]	<0,00001	na
Zaburzenia psychiczne	1	1553/1546	0,82 [0,67; 1,01]	ns	-0,02 [-0,05; 0,00]	ns	na
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1	1553/1546	1,09 [0,81; 1,47]	ns	0,005 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1	1553/1546	1,00 [0,74; 1,33]	ns	-0,0003 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1	1553/1546	1,00 [0,83; 1,22]	ns	0,001 [-0,03; 0,03]	ns	na
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1	1553/1546	0,58 [0,49; 0,68]	<0,00001	-0,10 [-0,13; -0,07]	<0,00001	na
Zaburzenia naczyniowe	1	1553/1546	0,83 [0,67; 1,02]	ns	-0,02 [-0,05; 0,002]	ns	na

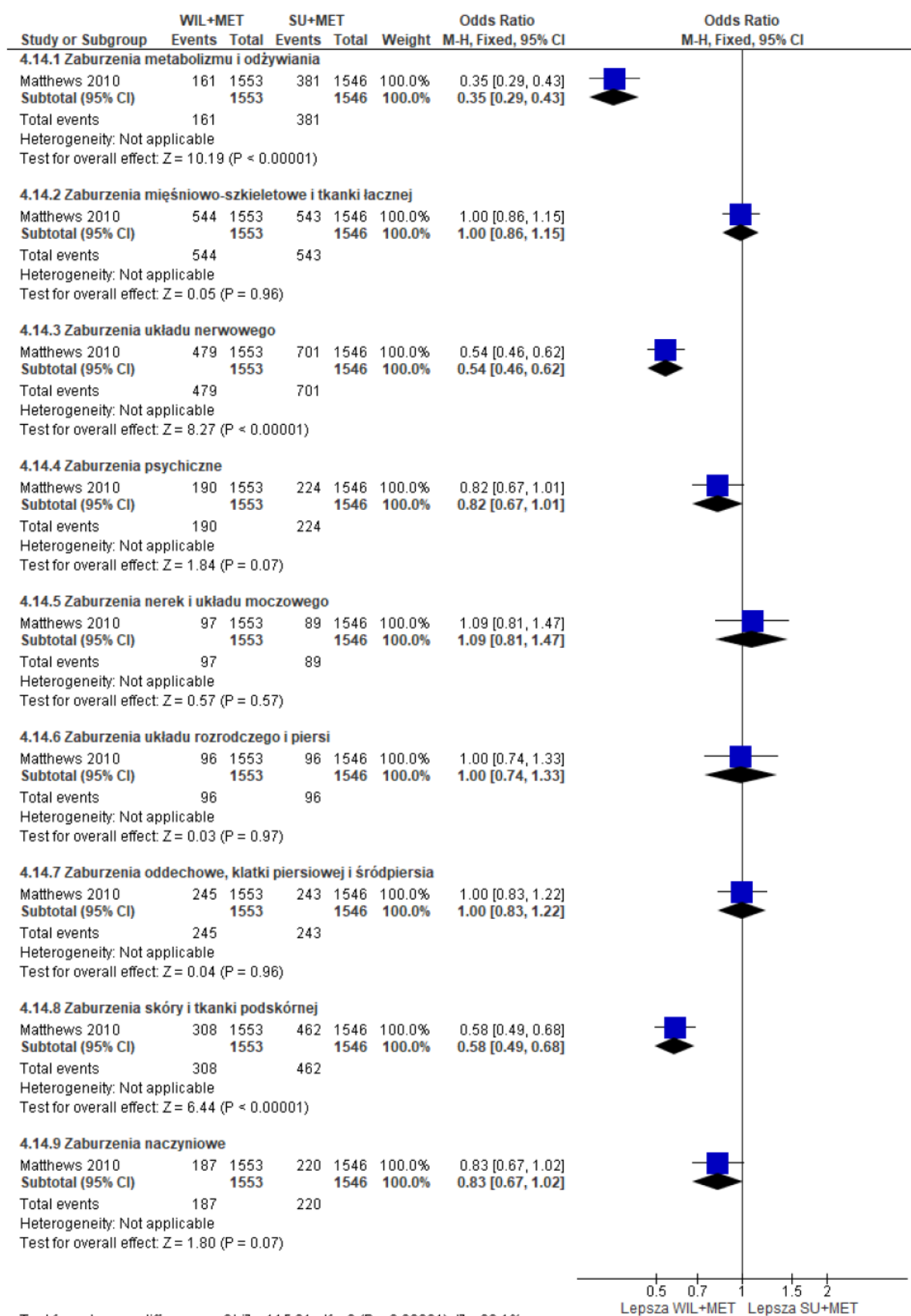
Ryc. 81. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup po 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).



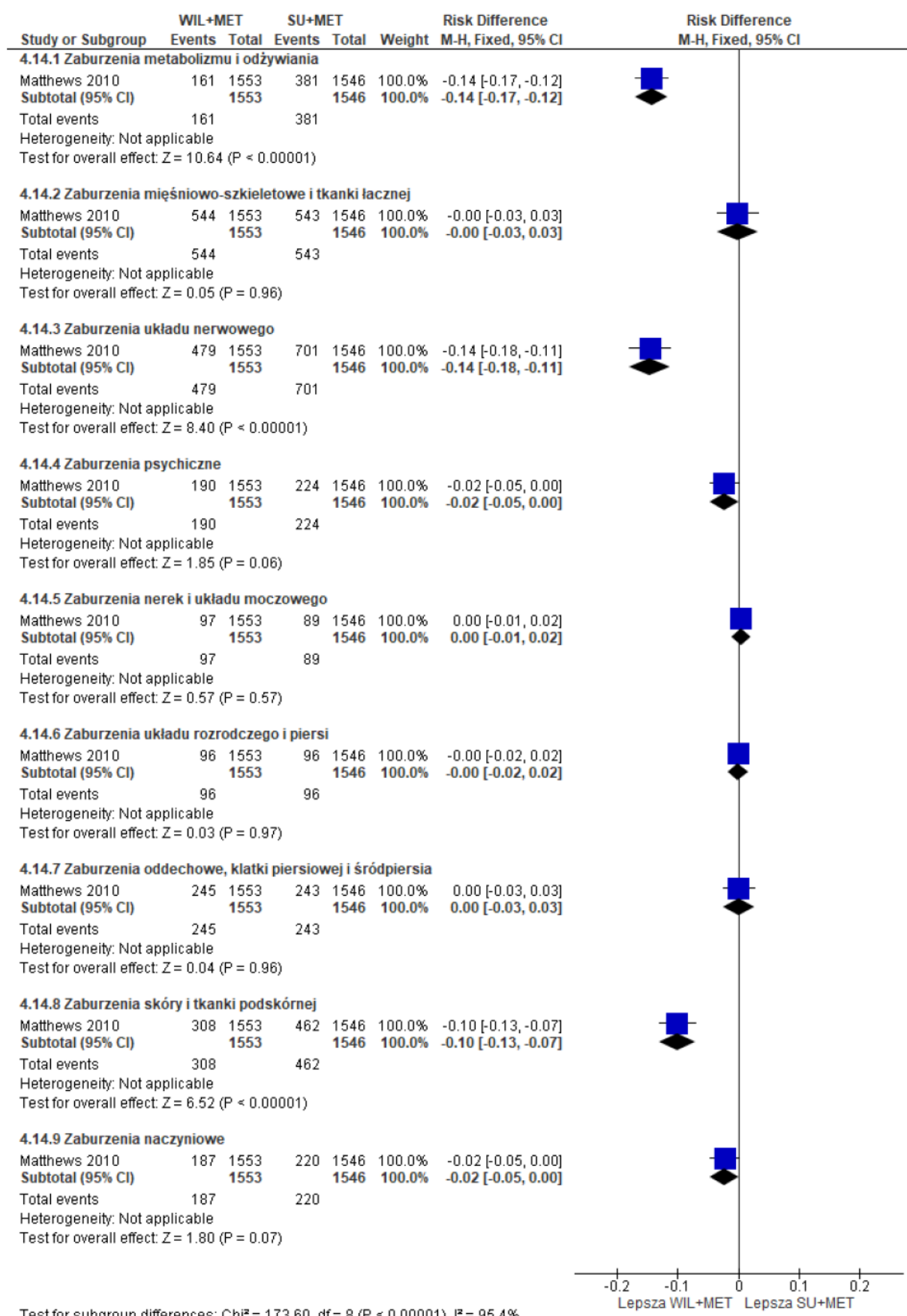
Ryc. 82. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup po 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



Ryc. 83. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).



Ryc. 84. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).



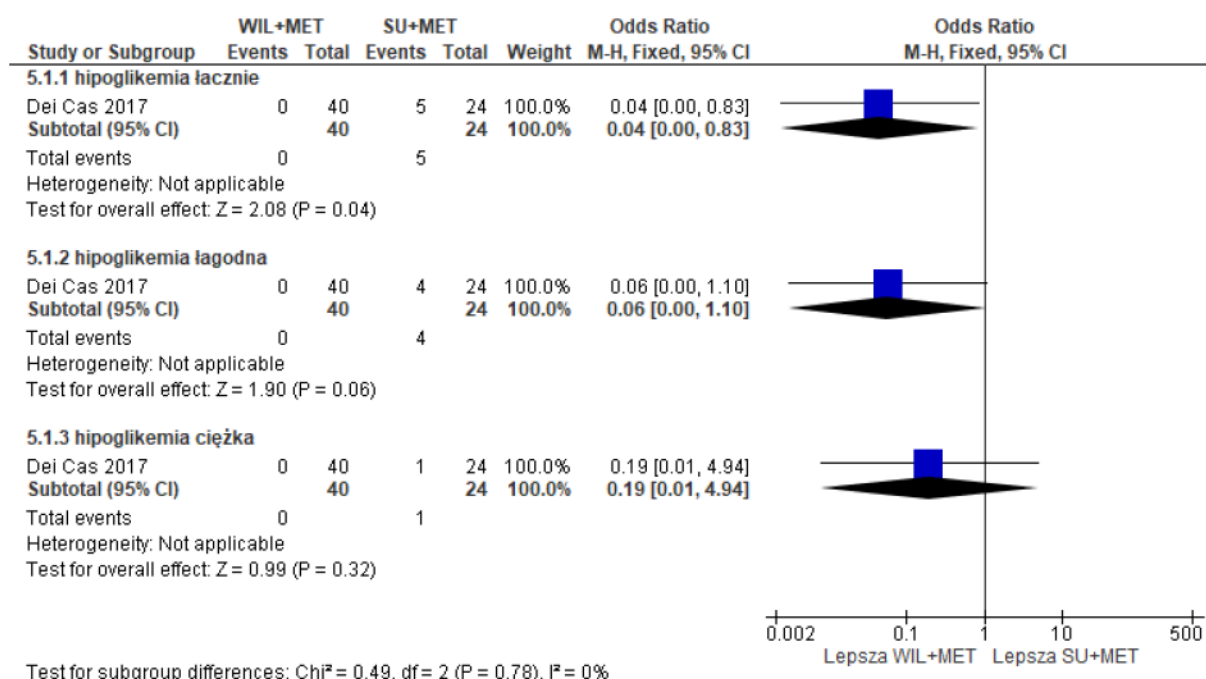
6.1.3 Dei Cas 2017

U 5/24 (21%) pacjentów w grupie SU/MET po 1 miesiącu od randomizacji wystąpiła hipoglikemia, w tym 4 zdarzenia hipoglikemii łagodnej i 1 zdarzenie hipoglikemii ciężkiej, co doprowadziło do przerwania leczenia u tych pacjentów. W grupie wildagliptyny nie odnotowano żadnego zdarzenia hipoglikemii. W związku z tym, w grupie SU+MET istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy WIL+MET obserwowano występowanie hipoglikemii łącznie (OR=0,04 [95% CI: 0,00; 0,83, p=0,04, RD=-0,21 [95% CI: -0,37; -0,04], p=0,01, NNH_{24 tyg.}=na). W grupie SU+MET wykazano trend w kierunku większej częstości występowania hipoglikemii łagodnej w porównaniu do grupy WIL+MET, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=0,06 [95% CI: 0,00; 1,10], p=ns, RD=-0,17 [95% CI: -0,32; -0,01], p=0,03, NNH_{24 tyg.}=na). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania hipoglikemii ciężkiej.

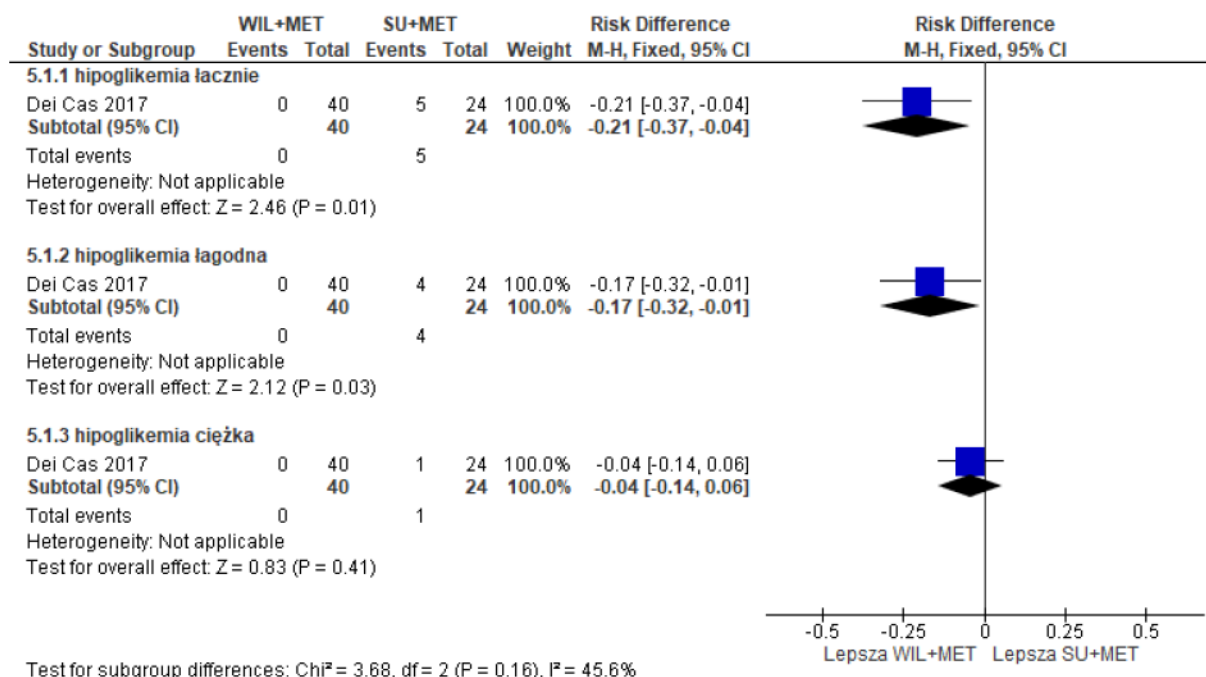
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET w badaniu Dei Cas 2017. Hipoglikemia po 12 mies. obserwacji.

Hipoglikemia	WIL+MET, N=40	SU+MET, N=24	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
łącznie	0 (0,0)	5 (20,8)	0,04 [0,00; 0,83]	0,04	-0,21 [-0,37; -0,04]	0,01	na
łagodna	0 (0,0)	4 (16,7)	0,06 [0,00; 1,10]	ns	-0,17 [-0,32; -0,01]	0,03	na
ciężka	0 (0,0)	1 (4,2)	0,19 [0,01; 4,94]	ns	-0,04 [-0,14; 0,06]	ns	na

Ryc. 85. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET w badaniu Dei Cas 2017. Hipoglikemia po 12 mies. obserwacji (OR).



Ryc. 86. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET w badaniu Dei Cas 2017. Hipoglikemia po 12 mies. obserwacji (RD).



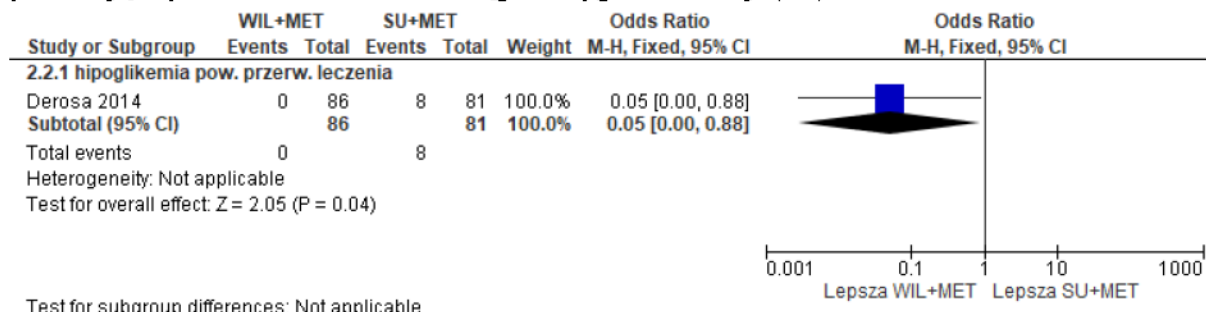
6.1.4 Derosa 2014

U 8/81 (10%) pacjentów w grupie SU/MET wystąpiła hipoglikemia prowadząca do przerwania leczenia, natomiast w grupie wildagliptyny nie odnotowano żadnego zdarzenia hipoglikemii powodującej przerwanie leczenia, co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść WIL (OR=0,05 [95% CI: 0,00; 0,88], p=0,04, RD=-0,10 [95% CI: -0,17; -0,03], p=0,004, NNH_{24 tyg.}=na).

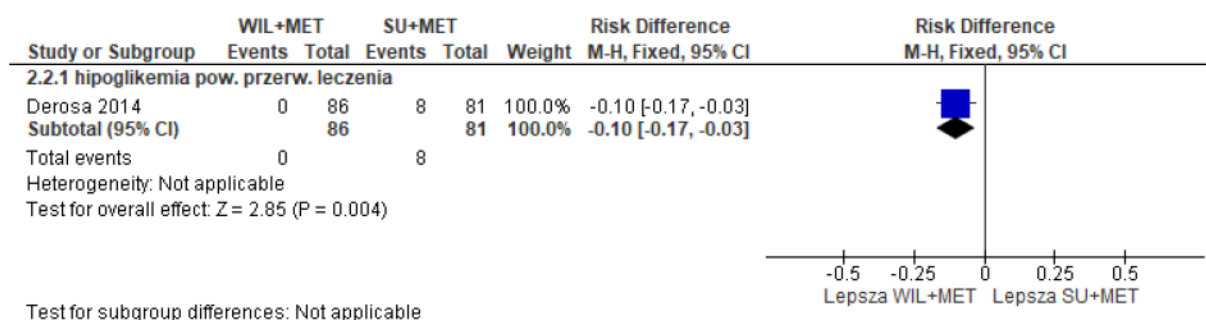
Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET w badaniu Derosa 2014. Hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia w ciągu 24 tyg. obserwacji.

WIL+MET T, N=86	SU+MET , N=81	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
0 (0,0)	8 (9,9)	0,05 [0,00; 0,88]	0,04	-0,10 [-0,17; -0,03]	0,004	na

Ryc. 87. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET w badaniu Derosa 2014. Hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia w ciągu 24 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 88. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET w badaniu Derosa 2014. Hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia w ciągu 24 tyg. obserwacji (RD).



6.2 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. 89. Schemat porównania pośredniego WIL+MET+SU z GLA+MET+SU.



W celu porównania pośredniego wildagliptyny i insuliny glargine wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.5).

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 umożliwiającą porównanie pośrednie wildagliptyny z insuliną przedstawiono w Tab. 79.

Tab. 79. 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)
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.

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

Interwencja Komparator	Populacja	N	Interwencja vs Komparator OR i RD [95% CI], p	WIL vs GLA OR i RD [95% CI], p
Zdarzenia niepożądane łącznie				
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	
Zdarzenia niepożądane pow. przerw. leczenia				
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	
Poważne zdarzenia niepożądane				
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	

6.2.2 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. 81. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Hipoglikemia.

Interwencja Komparator	Populacja	N	Interwencja vs Komparator OR i RD [95% CI], p	WIL vs GLA OR i RD [95% CI], p
Hipoglikemia łagodna				
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	
Hipoglikemia ciężka				
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	

6.2.3 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. 82. 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
Zawroty głowy				
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	
Zapalenie dróg moczowych				
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	
Ból głowy				
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	

6.2.4 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. 83. 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
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
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	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
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	
Zaburzenia układu nerwowego				
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	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
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	
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania				
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	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
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	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				

Interwencja Komparator	Popula cja	N	Interwencja vs Komparator OR i RD [95% CI], p	WIL vs GLA OR i RD [95% CI], p
WL 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	

6.3 WIL + INS ± MET vs PLA + INS ± MET

Bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny 50 mg/2xd oraz placebo w połączeniu z insuliną i metforminą oceniono na podstawie badania Kothny 2013. Z powodu braku danych dla subpopulacji +MET, w analizie uwzględniono dane dla populacji całkowitej z badania (61,5% pacjentów stosowało metforminę), tj. 227 pacjentów w grupie WIL oraz 221 pacjentów w grupie PLA.

W publikacji nie podano definicji populacji chorych, w której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa, prawdopodobnie była to populacja wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Okres obserwacji wynosił 24 tyg.

6.3.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane łącznie występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (OR=1,51 [95% CI: 1,04; 2,19], p=0,03, RD=0,10 [95% CI: 0,01; 0,19], p=0,03, NNH_{24 tyg.} = 9 [95% CI: 5; 100]).

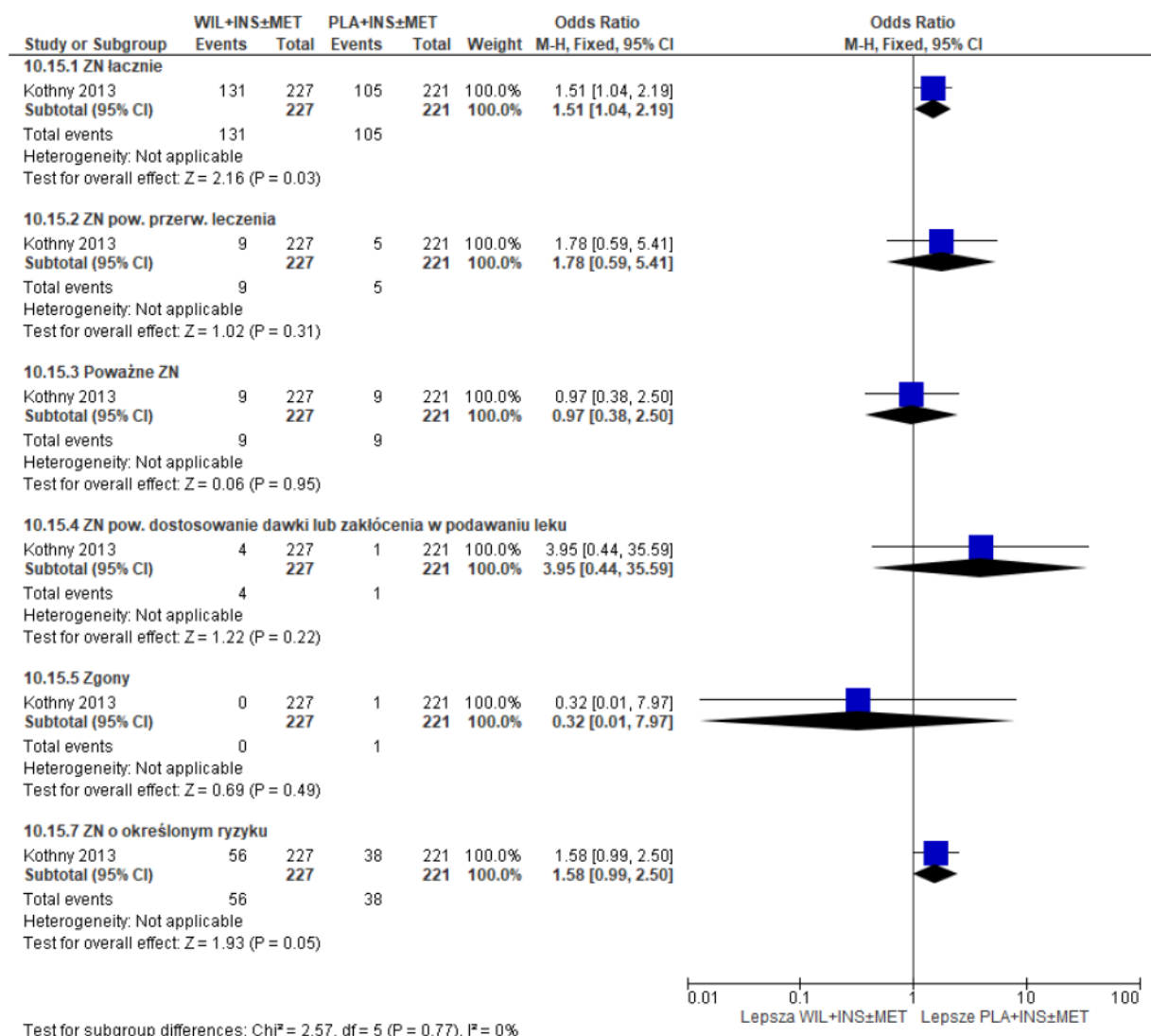
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku, zgonów i zdarzeń niepożądanych o określonym ryzyku.

Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji.

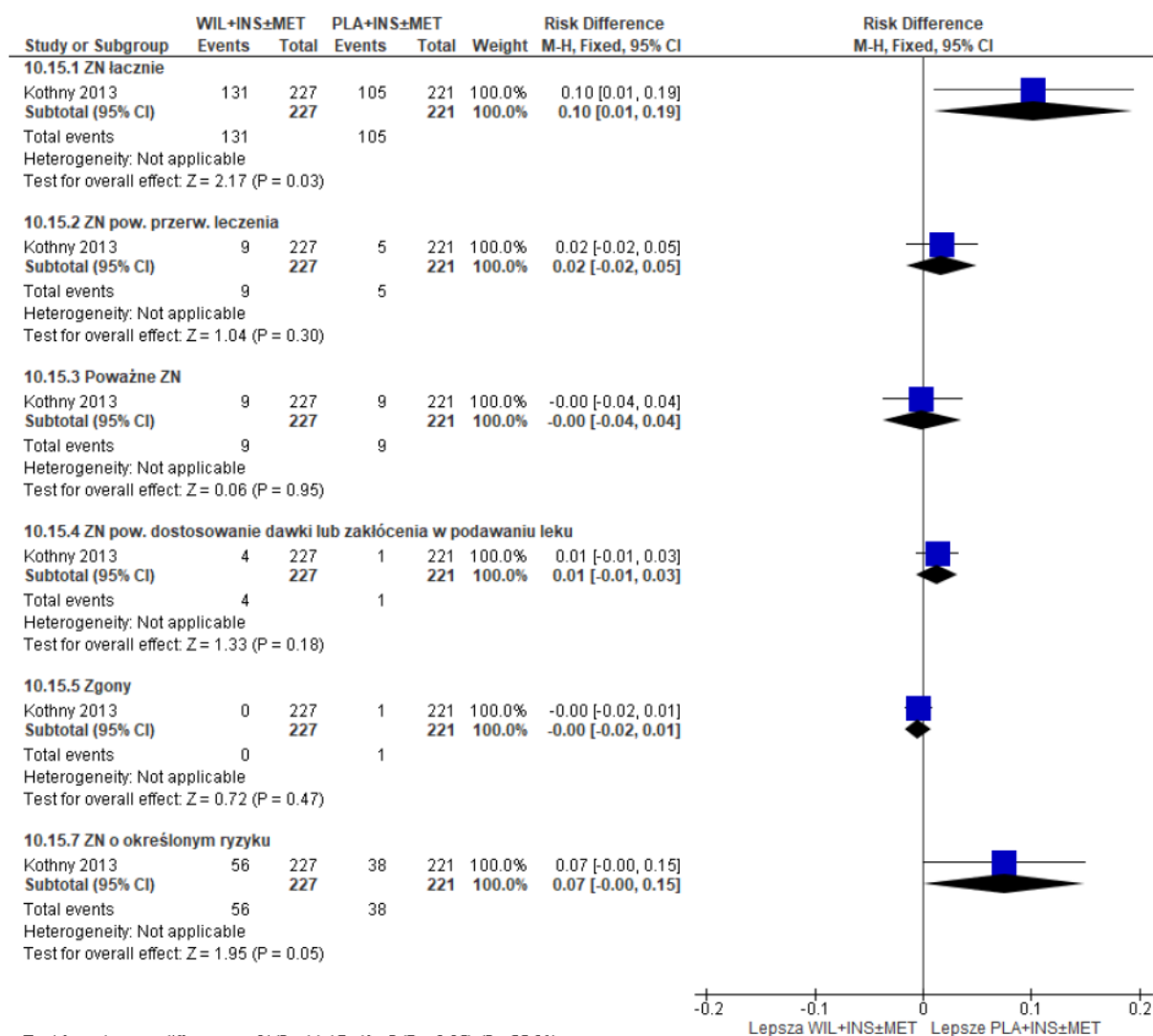
Zdarzenia niepożądane	WIL+INS±MET, N=227	PLA+INS±MET, N=221	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	131 (57,7)	105 (47,5)	1,51 [1,04; 2,19]	0,03	0,10 [0,01; 0,19]	0,03	9 [5; 100]
ZN pow. przerw. leczenia	9 (4,0)	9 (4,1)	1,78 [0,59; 5,41]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
Poważne ZN	9 (4,0)	5 (2,3)	0,97 [0,38; 2,50]	ns	-0,001 [-0,04; 0,04]	ns	na
ZN pow. dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku	4 (1,8)	1 (0,5)	3,95 [0,44; 35,59]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Zgony	0 (0,0)	1 (0,5)*	0,32 [0,01; 7,97]	ns	-0,005 [-0,02; 0,01]	ns	na
ZN o określonym ryzyku	56 (24,7)	38 (17,2)	1,58 [0,99; 2,50]	ns	0,07 [-0,0002; 0,15]	ns	na

* z powodu kwasicy ketonowej.

Ryc. 90. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji (OR).



Ryc. 91. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji (RD).



6.3.2 Hipoglikemia

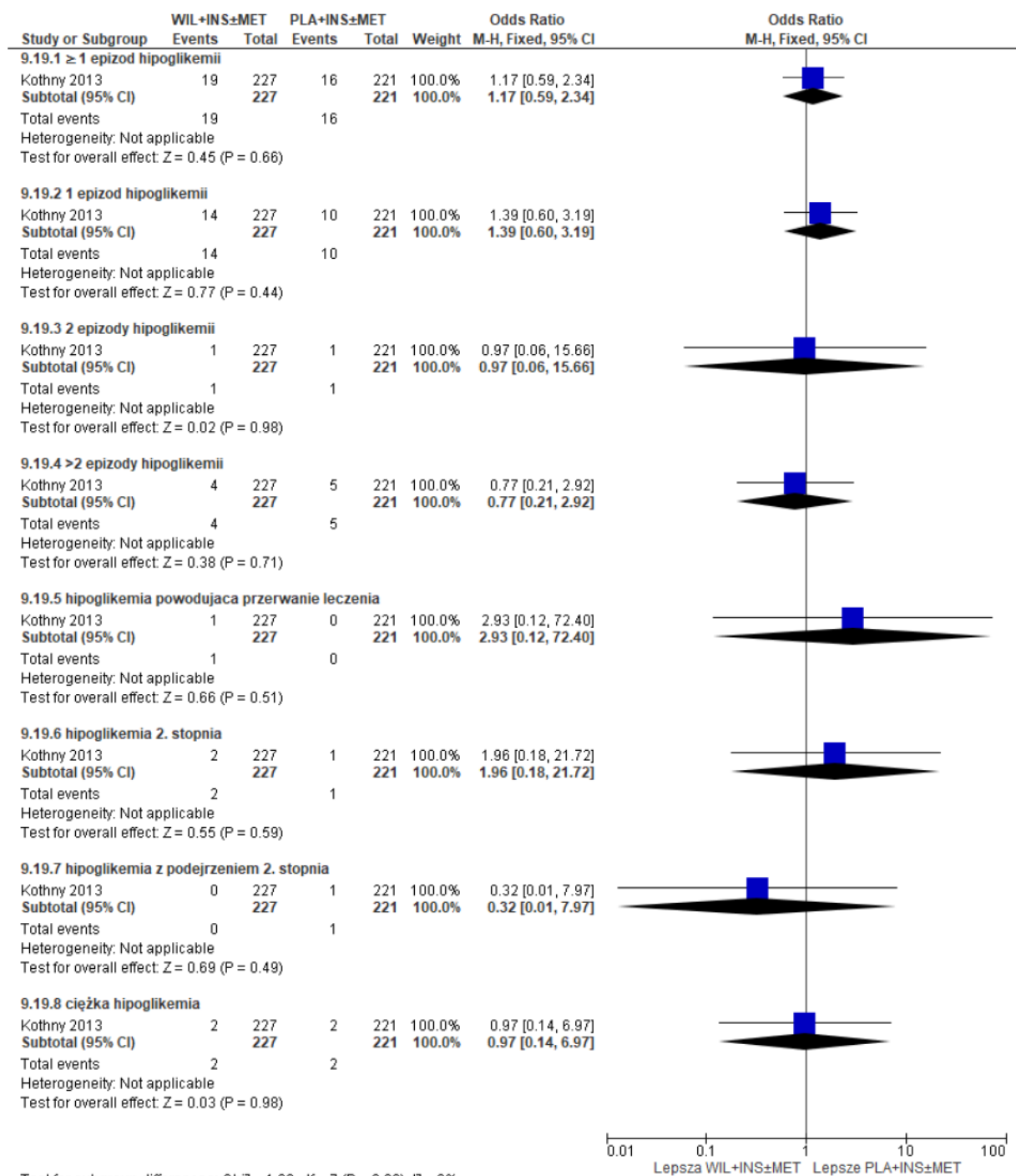
W badaniu Kothny 2013 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w odsetku chorych, u których wystąpiły ≥1, 1, 2, >2 epizody hipoglikemii, jak również epizody hipoglikemii powodujące przerwanie leczenia, 2. stopnia, z podejrzeniem 2. stopnia oraz ciężkie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

Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji.

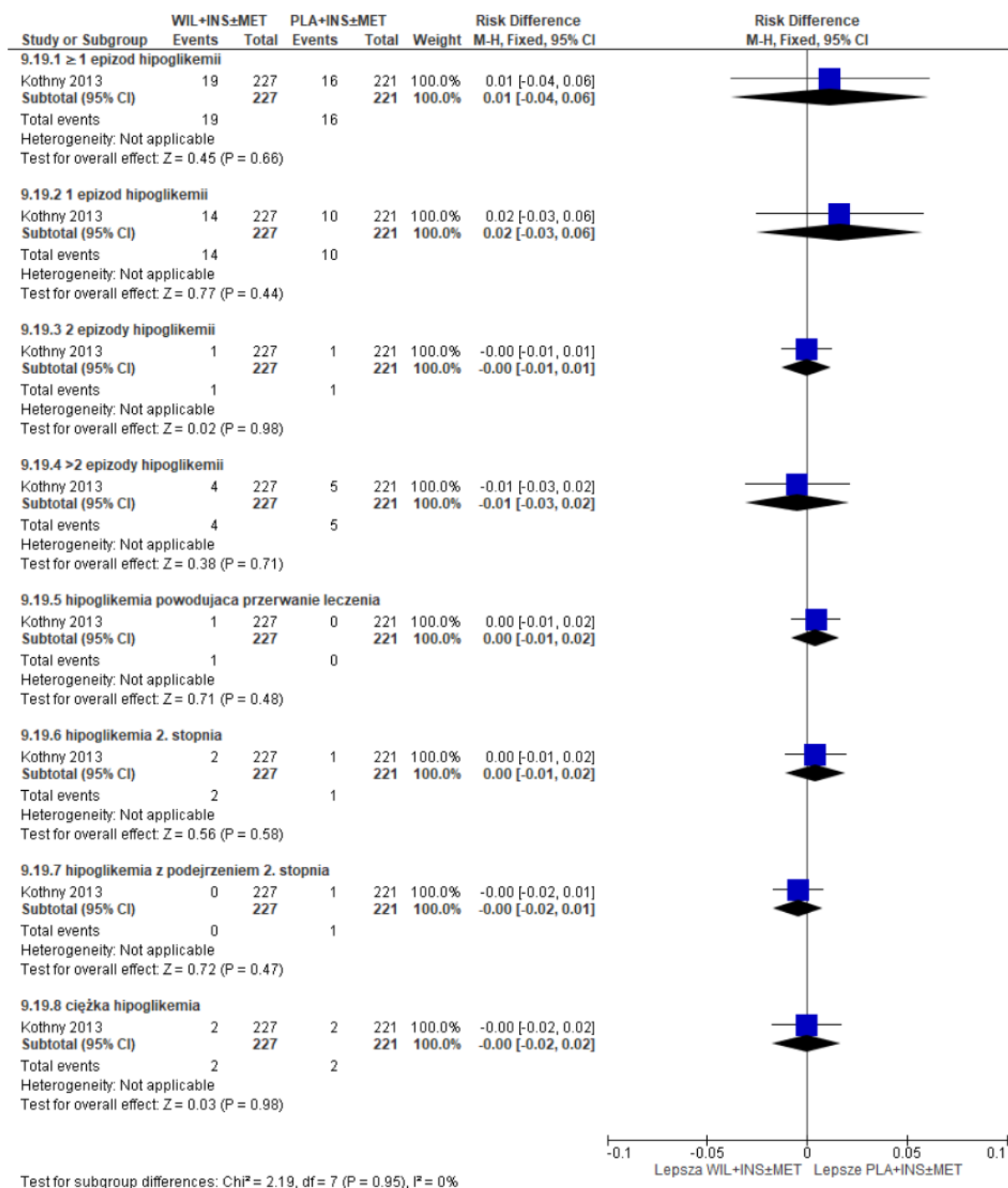
Hipoglikemia	WIL+INS±MET, N=227	PLA+INS±MET, N=221	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
≥1 HE	19 (8,4)	16 (7,2)	1,17 [0,59; 2,34]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
1 HE	14 (6,2)	10 (4,5)	1,39 [0,60; 3,19]	ns	0,02 [-0,03; 0,06]	ns	na
2 HE	1 (0,4)	1 (0,5)	0,97 [0,06; 15,66]	ns	-0,0001 [-0,01; 0,01]	ns	na
>2HE	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. 92. 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. 93. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji - badanie Kothny 2013 (RD).



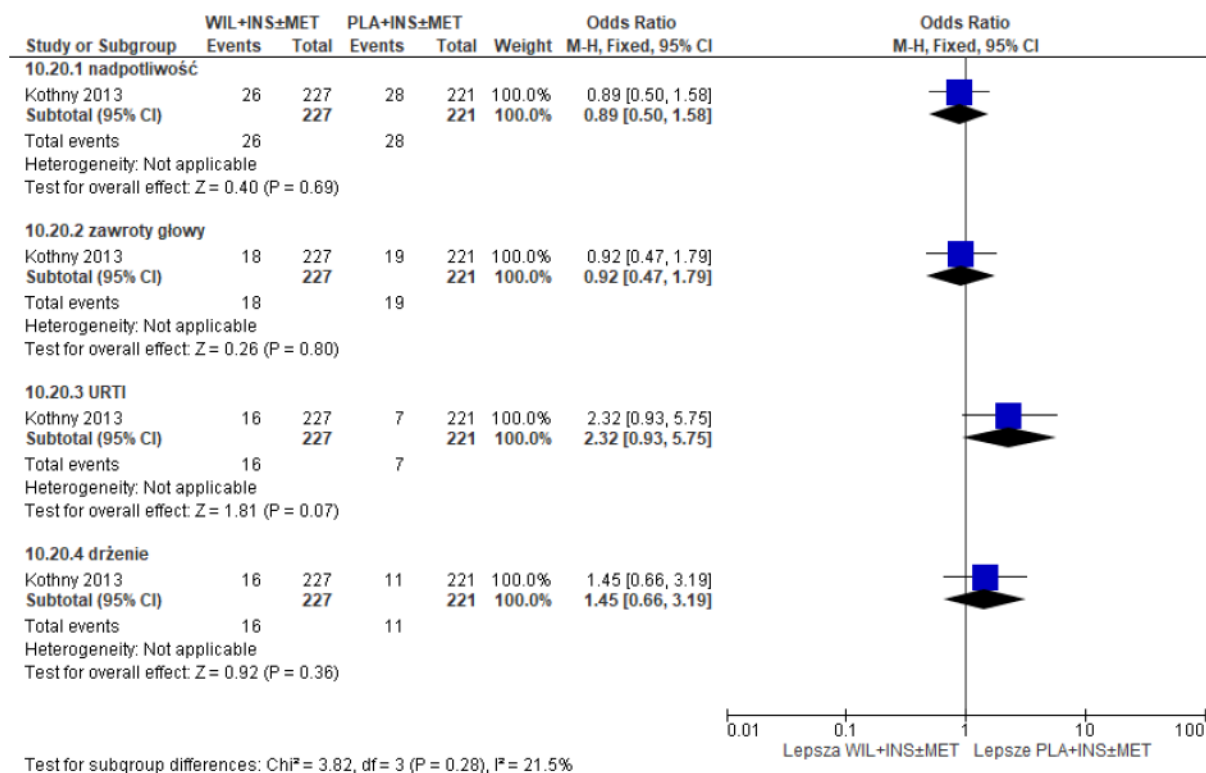
6.3.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w częstości występowania nadpotliwości, zawrotów głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych i drżenia.

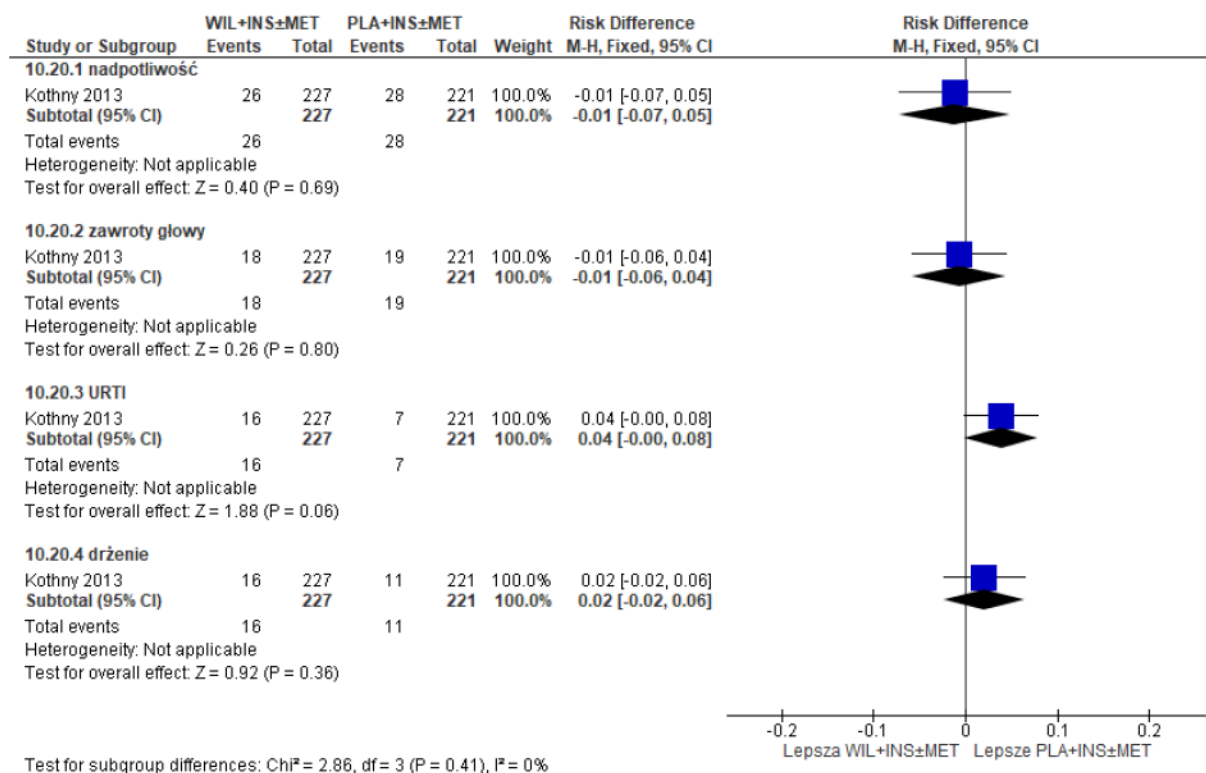
Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji.

Zdarzenia niepożądane	WIL+INS±MET, N=227	PLA+INS±MET, N=221	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nadpotliwość	26 (11,5)	28 (12,7)	0,89 [0,50; 1,58]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns	na
Zawroty głowy	18 (7,9)	19 (8,6)	0,92 [0,47; 1,79]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
URTI	16 (7,0)	7 (3,2)	2,32 [0,93; 5,75]	ns	0,04 [-0,00; 0,08]	ns	na
Drżenie	16 (7,0)	11 (5,0)	1,45 [0,66; 3,19]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na

Ryc. 94. 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 (OR).



Ryc. 95. 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 (RD).



6.3.4 Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze występowały istotnie statystycznie częściej w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (OR=2,03 [95% CI: 1,07; 3,82], p=0,03, RD=0,06 [95% CI: 0,01; 0,12], p=0,03, NNH_{24 tyg.}=15 [95% CI: 8; 126] oraz 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_{24 tyg.}=12 [95% CI: 6; 118]).

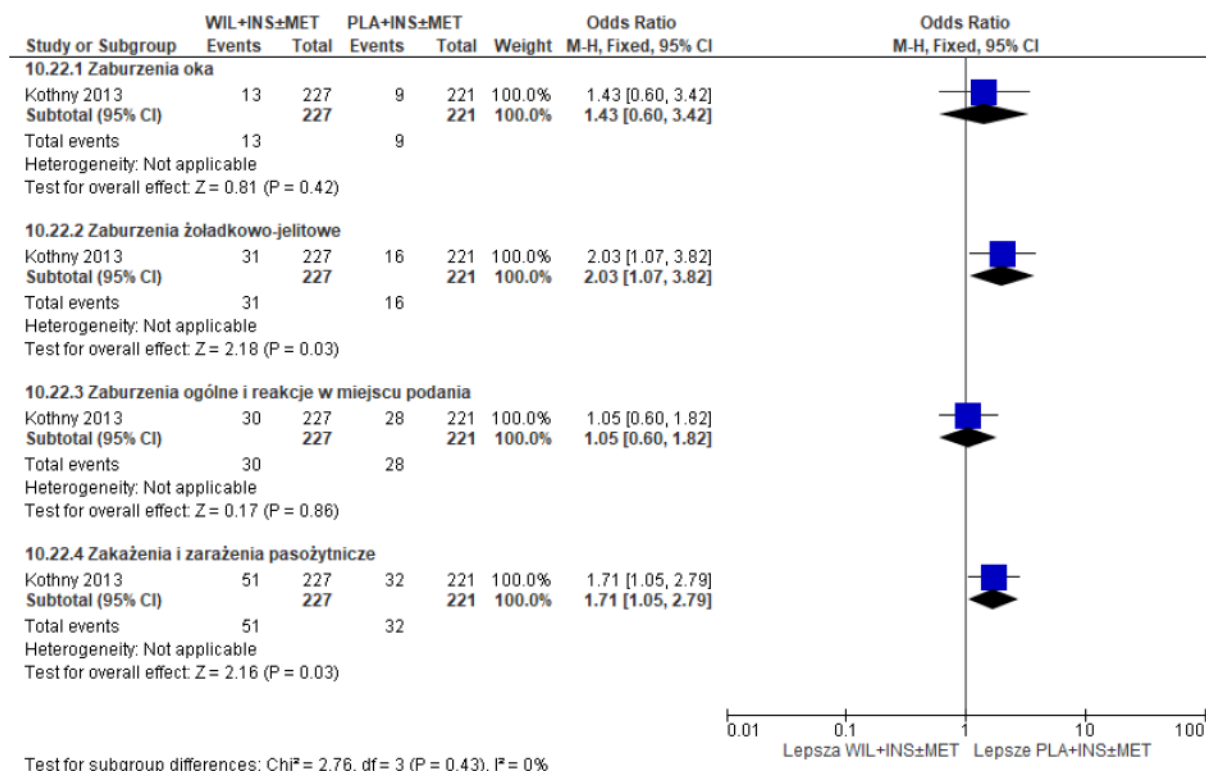
Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zaburzeń psychicznych w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (OR=3,03 [95% CI: 0,96; 9,54], p=ns, RD=0,03 [95% CI: 0,001; 0,07], p=0,05, NNH_{24 tyg.}=28 [95% CI: 14; 1315]), jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

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 $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji.

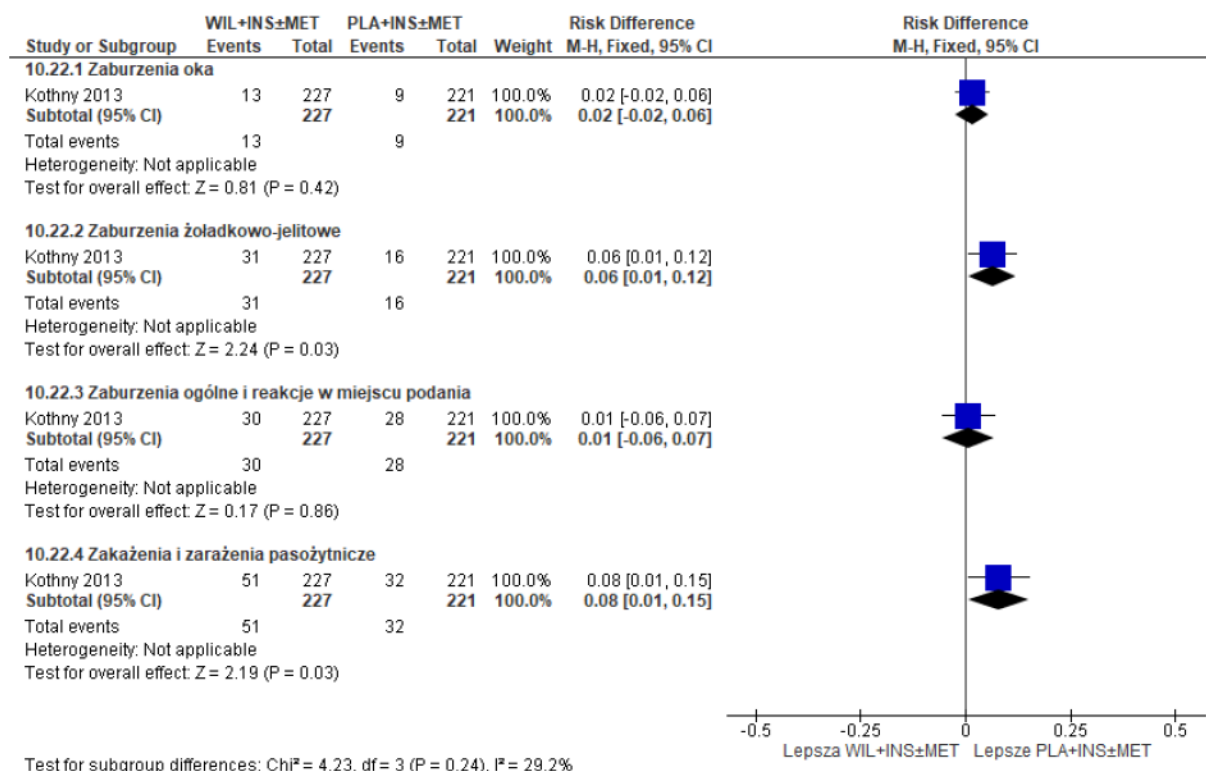
Tab. 87. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji.

Zdarzenia niepożądane	WIL, N=227	PLA, N=221	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia oka	13 (5,7)	9 (4,1)	1,43 [0,60; 3,42]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	31 (13,7)	16 (7,2)	2,03 [1,07; 3,82]	0,03	0,06 [0,01; 0,12]	0,03	15 [8; 126]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	30 (13,2)	28 (12,7)	1,05 [0,60; 1,82]	ns	0,01 [-0,06; 0,07]	ns	na
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	51 (22,5)	32 (14,5)	1,71 [1,05; 2,79]	0,03	0,08 [0,01; 0,15]	0,03	12 [6; 118]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	28 (12,3)	22 (10,0)	1,27 [0,70; 2,30]	ns	0,02 [-0,03; 0,08]	ns	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	25 (11,0)	23 (10,4)	1,07 [0,59; 1,94]	ns	0,01 [-0,05; 0,06]	ns	na
Zaburzenia układu nerwowego	42 (18,5)	34 (15,4)	1,25 [0,76; 2,05]	ns	0,03 [-0,04; 0,10]	ns	na
Zaburzenia psychiczne	12 (5,3)	4 (1,8)	3,03 [0,96; 9,54]	ns	0,03 [0,001; 0,07]	0,05	28 [14; 1315]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	31 (13,7)	32 (14,5)	0,93 [0,55; 1,59]	ns	-0,01 [-0,07; 0,06]	ns	na

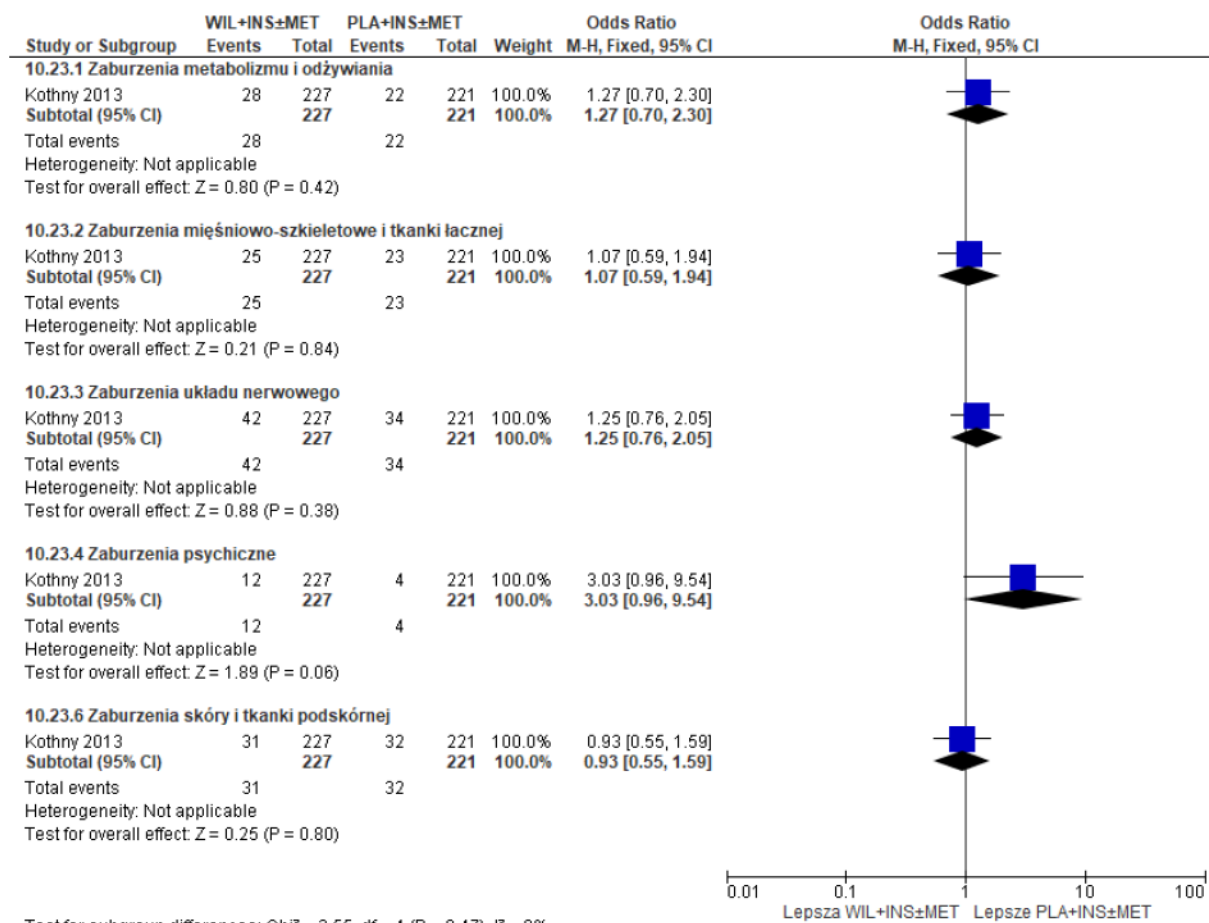
Ryc. 96. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).



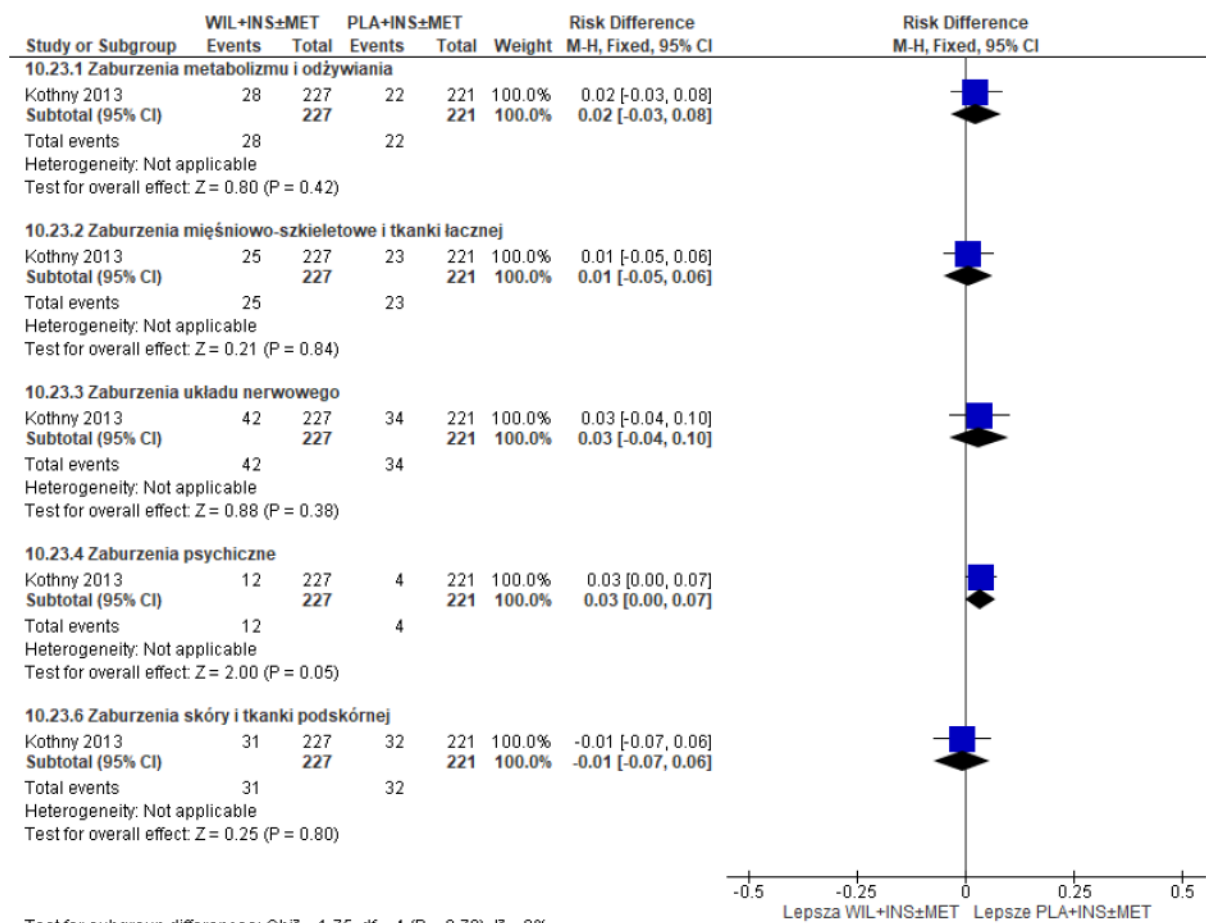
Ryc. 97. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



Ryc. 98. 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).



Ryc. 99. 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).



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 33 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.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.6.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.7.

Do przeglądu włączono 4 badania (10 publikacji pełnotekstowych) oceniające stosowanie wildagliptyny w populacji chorych z cukrzycą typu 2, których ogólną charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej. We wszystkich badaniach, z wyjątkiem Detournay 2015, oceniano dwulekowe schematy leczenia, w większości składające się z WIL+MET vs SU+MET. W badaniu Detournay 2015 podano jedynie, że porównywano grupę wildagliptyny wyłączając połączenia z pochodną sulfonilomocznika, glinidem, insuliną lub analogiem GLP-1 oraz grupę sekretagoga insuliny wykluczając połączenia z insuliną lub lekiem inkretynowym.

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla terapii trzylekowej z udziałem wildagliptyny, metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Wyniki badań włączonych do analizy efektywności praktycznej przedstawiono w kolejnych rozdziałach, natomiast ocenę ich jakości w rozdz. 7.5.

Tab. 88. Charakterystyka badań efektywności praktycznej, włączonych do przeglądu.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Badanie EDGE							
Mathieu 2013 (publikacja główna)	obserwacyjne kohortowe	prospektywne	2957 ośrodków w Europie, Indiach, Bliskim Wschodzie, Ameryce Łacińskiej, Azji Wschodniej	45 868	1 rok	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą za pomocą monoterapii pochodną sulfonilomocznika, metforminą, tiazolidynedionem, glinidem lub inhibitorem α -glukozydazy.	WIL+OAD*, N=28 442 OAD*+OAD*, N=15 349
Brath 2016	obserwacyjne kohortowe	analiza <i>post hoc</i>	j.w.	43 791	j.w.	j.w.	WIL+OAD*, N=bd OAD*+OAD*, N=bd
Brath 2017	obserwacyjne kohortowe	analiza <i>post hoc</i>	j.w.	36 164	j.w.	j.w.	WIL+OAD*, N=24 721 SU+OAD*, N=11 443
Göke 2014a	obserwacyjne kohortowe	analiza <i>post hoc</i>	790 ośrodków w Niemczech	8 374	j.w.	j.w.	WIL+OAD*, N=6 679 OAD*+OAD*, N=1 695
Göke 2014b	obserwacyjne kohortowe	analiza <i>post hoc</i>	j.w.	7 410	j.w.	j.w.	WIL+MET, N=6 439 SU+MET, N=971
Hoste 2014	obserwacyjne kohortowe	analiza <i>post hoc</i>	335 ośrodków w Belgii	1 652	j.w.	j.w.	WIL+OAD*, N=1 327 OAD*+OAD*, N=325

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Saab 2015	obserwacyjne kohortowe	analiza <i>post hoc</i>	203 ośrodki na Bliskim Wschodzie	4 779	j.w.	j.w.	WIL+OAD*, N=2 513, OAD*+OAD*, N=2 266
Pozostałe badania							
Blüher 2012	otwarte obserwacyjne kohortowe	prospektywne	867 ośrodków w Niemczech	3834	6 mies.	chorzy z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 za pomocą monoterapii	WIL+MET: 603 WIL/MET:2198 Inne OADs: 847** Brak grupy: 186
Detournay 2015	obserwacyjne kohortowe	retrospektywne	dane z francuskiej bazy <i>Echantillon Généraliste des Bénéficiaires</i> (EGB)	11 459			WIL, N=1 440, IS, N=10 019
Kolaczynski 2016	obserwacyjne kohortowe	retrospektywne	dane z niemieckiej bazy <i>IMS Lifelink Disease Analyzer</i>	6 030			WIL, N=3015, SU, N=3015

IS - sekretagog insuliny; OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy; WIL - wildagliptyna.

* pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidynedion, glinid lub inhibitor α -glukozydazy.

** 100% terapia dwulekowa, w tym 370 pacjentów leczonych SU+MET.

7.1 Badanie EDGE

W latach 2008-2011 przeprowadzono prospektywne, obserwacyjne, kohortowe badanie efektywności praktycznej *Effectiveness of Diabetes control with vildaGliptin and vildagliptin/mEtformin* (EDGE), w którym udział wzięło 45 868 pacjentów z cukrzycą typu 2 pochodzących z 27 krajów świata - łącznie 2957 ośrodków:

- Europa: Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Niemcy, Grecja, Luksemburg, Holandia, Portugalia, Rosja, Słowacja, Szwecja;
- Ameryka Łacińska: Argentyna, Kolumbia, Ekwador, Meksyk, Wenezuela;
- Azja Wschodnia: Korea Południowa i Filipiny,
- Indie;
- Bliski Wschód: Bahrajn, Jordania, Kuwejt, Liban, Oman, Palestyna, Zjednoczone Emiraty Arabskie.

Do badania EDGE włączono dorosłych pacjentów w wieku >18 lat z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą za pomocą monoterapii pochodną sulfonilomocznika, metforminą, tiazolidynedionem, glinidem lub inhibitorem α -glukozydazy. Pacjenci, u których planowano rozpoczęcie terapii innym inhibitorem DPP-4 lub innym lekiem inkretynowym oraz pacjenci wymagający ≥ 3 doustnych leków przeciwcukrzycowych na początku badania - zostali wykluczeni, podobnie jak pacjenci, którzy stosowali insulinę lub zmienili lek/klasę leku na początku badania.

W badaniu porównywano terapię dwulekową z udziałem wildagliptyny (z czego 87,5% stanowiło połączenie WIL+MET) oraz terapię dwulekową z udziałem pochodnej sulfonilomocznika (z czego 70,9% stanowiło połączenie SU+MET). Okres obserwacji wynosił 1 rok.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (ang. *primary endpoint*, PEP) w badaniu EDGE stanowił odsetek chorych z redukcją HbA_{1c} >0,3% od wartości wyjściowych do końca badania bez hipoglikemii, wzrostu masy ciała o $\geq 5\%$, obrzęku obwodowego i zdarzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do przerwania leczenia.

W badaniu EDGE oceniono również 3 drugorzędowe punkty końcowe (ang. *secondary endpoint*, SEP):

- SEP 1 - odsetek chorych z redukcją HbA_{1c} >0,3% od wartości wyjściowych do końca badania bez hipoglikemii, wzrostu masy ciała o $\geq 3\%$, obrzęku obwodowego i zdarzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do przerwania leczenia;
- SEP 2 - odsetek chorych z redukcją HbA_{1c} >0,3% od wartości wyjściowych do końca badania bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała o $\geq 3\%$;
- SEP 3 - odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} >7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% na końcu badania bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała o $\geq 3\%$.

Ponadto, w badaniu EDGE badano średnią zmianę HbA_{1c} od wartości wyjściowych, częstość występowania hipoglikemii oraz zdarzeń niepożądanych, w tym poważnych zdarzeń niepożądanych.

Poniżej przedstawiono publikacje prezentujące wyniki badania EDGE, w tym cząstkowe wyniki badania z poszczególnych krajów lub regionów.

7.1.1 Mathieu 2013 (publikacja główna)

W publikacji Mathieu 2013 przedstawiono wyniki całego badania EDGE. Spośród 45 868 chorych, 31 pacjentów nie przypisano do żadnej grupy, a 1 317 pacjentów w grupie wildagliptyny i 729 pacjentów w grupie komparatora wykluczono z analizy z powodu braków w dokumentacji lub niskiej jakości danych. Tym samym, populację ITT stanowiło 28 442 chorych w grupie wildagliptyny i 15 349 chorych w grupie komparatora, spośród których badanie ukończyło odpowiednio 24 504 (86%) chorych i 14 114 (92%) chorych.

Populację ITT zastosowano w analizie bezpieczeństwa, natomiast w analizie efektywności praktycznej zastosowano populację *per protocol* (28 061 chorych w grupie wildagliptyny i 15 294 chorych w grupie komparatora), z której dodatkowo wykluczono wszystkich pacjentów z odstępstwami od protokołu.

W grupie wildagliptyny 87,5% stanowiło połączenie WIL+MET, natomiast w grupie komparatora 70,9% stanowiło połączenie SU+MET.

Charakterystyka wyjściowa chorych była zbliżona w obu grupach (średni wiek - niespełna 58 lat, prawie 55% mężczyzn, BMI - ok. 29 kg/m², HbA_{1c} - 8,2%, czas trwania cukrzycy typu 2 - ok. 5,5 lat) - patrz tabela poniżej.

Tab. 89. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE (Mathieu 2013).

Charakterystyka	WIL+OAD (N=28 442)	OAD+OAD (N=15 349)
Wiek, lata, średnia (SD)	57,9 (11,8)	57,6 (11,7)
Mężczyźni, n (%)	15 623 (54,9)	8367 (54,5)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	29,3 (5,3)	28,4 (4,8)
HbA _{1c} , %, średnia (SD)	8,2 (1,3)	8,2 (1,3)
Czas trwania T2DM, lata, średnia (SD)	5,5 (5,4)	5,4 (5,2)

BMI - wskaźnik masy ciała; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidynedion, glinid lub inhibitor α-glukozydazy); SD - odchylenie standardowe; T2DM - cukrzyca typu 2; WIL - wildagliptyna.

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej stosowanie terapii dwulekowej z udziałem wildagliptyny (głównie połączenia WIL+MET) było istotnie statystycznie bardziej skuteczne w porównaniu do stosowania innych dwulekowych terapii doustnych (głównie SU+MET) w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących efektywności praktycznej - patrz tabela poniżej.

Tab. 90. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE (Mathieu 2013).

Punkt końcowy	WIL+OAD (N=28 061)	OAD+OAD (N=15 294)	WIL+OAD vs OAD+OAD, OR [95% CI]		p
			Nieskorygowany	Skorygowany	
• PEP, n (%)	• 15 536 (55,4)	• 7852 (51,3)	• 1,18 [1,13; 1,22]	• 1,49 [1,42; 1,55]	• <0,001

Punkt końcowy	WIL+OAD (N=28 061)	OAD+OAD (N=15 294)	WIL+OAD vs OAD+OAD, OR [95% CI]		p
			Nieskorygowany	Skorygowany	
SEP 1, n (%)	• 15 066 (53,7)	• 7170 (46,9)	• 1,31 [1,26; 1,37]	• 1,64 [1,57; 1,72]	• <0,001
• SEP 2, n (%)	• 15 071 (53,7)	• 7177 (46,9)	• 1,31 [1,26; 1,36]	• 1,64 [1,57; 1,72]	• <0,001
• SEP 3, n (%)	• 8027 (35,1)	• 2940 (23,2)	• 1,79 [1,70; 1,88]	• 1,96 [1,85; 2,07]	• <0,001

OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidynedion, glinid lub inhibitor α -glukozydazy); WIL - wildagliptyna.

PEP - pierwszorzędowy punkt końcowy (ang. *primary endpoint*): odsetek chorych z redukcją HbA1c >0,3% od wartości wyjściowych do końca badania bez hipoglikemii, wzrostu masy ciała $\geq 5\%$, obrzęku obwodowego i zdarzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do przerwania leczenia;

SEP - drugorzędowy punkt końcowy (ang. *secondary endpoint*):

1 - odsetek chorych z redukcją HbA1c >0,3% od wartości wyjściowych do końca badania bez hipoglikemii, wzrostu masy ciała o $\geq 3\%$, obrzęku obwodowego i zdarzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do przerwania leczenia;

2 - odsetek chorych z redukcją HbA1c >0,3% od wartości wyjściowych do końca badania bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała o $\geq 3\%$;

3 - odsetek chorych z wyjściowym HbA1c >7%, którzy osiągnęli HbA1c <7% na końcu badania bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała o $\geq 3\%$.

W badaniu EDGE raportowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych. W obu grupach niewielki odsetek chorych doświadczył hipoglikemii, przy czym odsetek ten był 4-krotnie większy w grupie komparatora w porównaniu do grupy wildagliptyny.

Tab. 91. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu EDGE (Mathieu 2013).

Punkt końcowy	WIL+OAD (N=28 442)	OAD+OAD (N=15 349)
• ZN łącznie	• 1503 (5,3)	• 880 (5,7)
• Poważne ZN	• 178 (0,63)	• 65 (0,42)
• Hipoglikemia	• 72 (0,3)	• 180 (1,2)

OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidynedion, glinid lub inhibitor α -glukozydazy); ZN - zdarzenia niepożądane.

7.1.2 Brath 2016

W publikacji Brath 2016 przedstawiono analizę *post hoc* badania EDGE, w której porównano grupę wildagliptyny i komparatora w poszczególnych regionach: Europie, Indiach, Bliskim Wschodzie, Ameryce Łacińskiej i Azji Wschodniej.

W publikacji Brath 2016 nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej chorych w poszczególnych grupach w zależności od regionu, jedyne dostępne dane dotyczą poszczególnych regionów - patrz tabela poniżej.

Tab. 92. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE - regiony (Brath 2016).

Charakterystyka	Łącznie (N=43 791)	Europa (N=22 073)	Indie (N=10 692)	Bliski Wschód (N=4 779)	Ameryka Łacińska (N=3 846)	Azja Wschodnia (N=2 401)
Wiek, lata, średnia (SD)	57,8 (11,78)	62,3 (10,89)	51,8 (9,95)	52,1 (10,23)	55,9 (12,41)	57,2 (11,40)
Mężczyźni, n (%)	23 990 (54,8)	11488 (52,0)	6561 (61,4)	2942 (61,6)	1823 (47,4)	1176 (49,0)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	29,0 (5,14)	30,3 (5,22)	26,6 (4,06)	29,4 (4,71)	29,5 (5,31)	25,2 (3,38)
HbA _{1c} , %, średnia (SD)	8,2 (1,32)	7,9 (1,27)	8,6 (1,11)	8,5 (1,27)	8,5 (1,70)	7,7 (1,30)
Czas trwania T2DM, lata, średnia (SD)	5,5 (5,25)	6,3 (5,61)	4,3 (4,11)	4,2 (3,98)	5,7 (6,12)	5,7 (5,45)

BMI - wskaźnik masy ciała; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; T2DM - cukrzyca typu 2.

Odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} >7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% na końcu badania bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała o $\geq 3\%$ oraz średnia zmiana HbA_{1c} od wartości wyjściowych wskazują na większą skuteczność wildagliptyny w porównaniu do komparatora w kontroli glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 bez względu na region świata.

Tab. 93. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE - regiony (Brath 2016).

Region	SEP 3, % chorych		Zmiana HbA _{1c} , średnia	
	WIL+OAD	OAD+OAD	WIL+OAD	OAD+OAD
• Europa	• 34,6	• 28,5	• -0,9	• -0,7
• Indie	• 25,7	• 14,5	• -1,4	• -1,1
• Bliski Wschód	• 54,8	• 29,9	• -1,7	• -1,5
• Ameryka Łacińska	• 44,8	• 33,1	• -1,7	• -1,4
• Azja Wschodnia	• 21,7	• 13,7	• -0,8	• -0,5

HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonylomocznika, metformina, tiazolidynedion, glinid lub inhibitor α -glukozydazy); SEP 3 - odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} >7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% na końcu badania bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała o $\geq 3\%$.

7.1.3 Brath 2017

W publikacji Brath 2017 przedstawiono analizę *post hoc* badania EDGE, w której porównano kohortę chorych przyjmujących wildagliptynę w połączeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym oraz kohortę chorych przyjmujących pochodną sulfonylomocznika w połączeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym.

Charakterystyka wyjściowa chorych była zbliżona w obu grupach (patrz tabela poniżej), przy czym zaobserwowano numeryczną różnicę w średniej masie ciała pomiędzy grupami (82,1 kg w grupie WIL vs 77,2 kg w grupie SU).

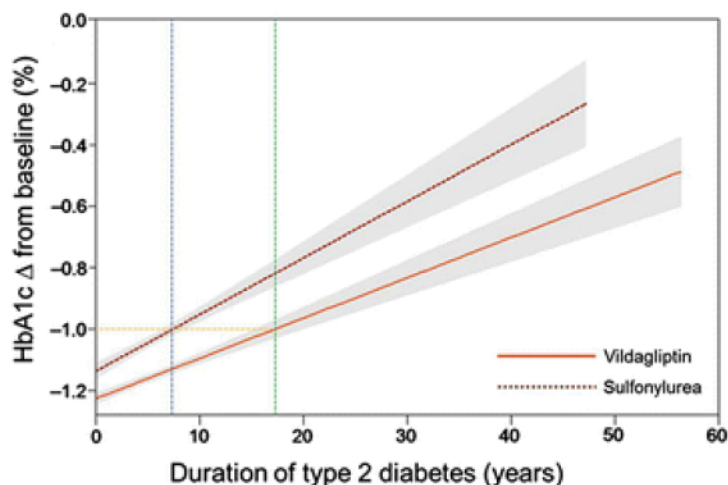
Tab. 94. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE (Brath 2017).

Charakterystyka	WIL+OAD (N=24 721)	SU+OAD (N=11 443)
Mężczyźni, n (%)	13 597 (55,0)	6 214 (54,3)
Masa ciała, kg, średnia (SD)	82,1 (17,5)	77,2 (15,0)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	29,5 (5,3)	28,2 (4,8)
HbA _{1c} , %, średnia (SD)	8,1 (1,4)	8,2 (1,3)
Czas trwania T2DM, lata, średnia (SD)	5,5 (5,4)	5,4 (5,0)

BMI - wskaźnik masy ciała; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidynedion, glinid lub inhibitor α-glukozydazy); SU - pochodna sulfonilomocznika; T2DM - cukrzyca typu 2; WIL - wildagliptyna.

Zmiana HbA_{1c} od wartości wyjściowych była wprost proporcjonalna do wyjściowego poziomu HbA_{1c} i odwrotnie proporcjonalna do czasu trwania choroby i BMI. Średnia redukcja HbA_{1c} od wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie WIL+OAD w porównaniu do grupy SU+OAD (MD=-0,21% [-0,23; -0,19], p<0,0001).

Ryc. 100. Zmiana HbA_{1c} od wartości wyjściowych w zależności od czasu trwania cukrzycy typu 2 w grupie WIL+OAD oraz SU+OAD w badaniu EDGE (Brath 2017).



HbA_{1c}, glycated hemoglobin

Odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c}, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% na końcu badania również był większy w grupie WIL+OAD w porównaniu do grupy SU+OAD niezależnie od czasu trwania T2DM - patrz tabela poniżej.

Tab. 95. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE (Brath 2017). Odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} >7%, którzy osiągnęli poziom HbA_{1c} <7% na końcu badania bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała o ≥3%.

Czas trwania T2DM, lata	WIL+OAD, % chorych	SU+OAD, % chorych
• <2	• 39,4	• 22,8

Czas trwania T2DM, lata	WIL+OAD, % chorych	SU+OAD, % chorych
• 2-5	• 36,2	• 22,4
• 5-10	• 33,0	• 19,9
• >10	• 32,6	• 20,6

OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidynedion, glinid lub inhibitor α -glukozydazy); SU - pochodna sulfonilomocznika; T2DM - cukrzyca typu 2; WIL - wildagliptyna.

7.1.4 Göke 2014a

W publikacji Göke 2014a przedstawiono analizę *post hoc* badania EDGE obejmującą pacjentów z Niemiec. Kohorta wildagliptyny w 96,6% składała się z połączenia WIL+MET (w tym połączenia WIL/MET w 1 tabletkę), a kohorta komparatora w 57,4% składała się z połączenia SU+MET.

W grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy komparatora pacjenci byli numerycznie młodsi (62,4 vs 64,5 lat), z krótszym czasem trwania choroby (5,7 vs 6,2 lat) i większym odsetkiem mężczyzn (54,5 vs 52,4%), jednak główne parametry, tj. wyjściowy poziom HbA_{1c} (7,8 vs 7,6%) oraz BMI (30,9 vs 30,0 kg/m²) były zbliżone w obu grupach - patrz tabela poniżej.

Tab. 96. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE - Niemcy (Göke 2014a).

Charakterystyka	WIL+OAD (N=6 679)	OAD+OAD (N=1 695)
Wiek, lata, średnia (SD)	62,4 (11,1)	64,5 (10,6)
Mężczyźni, n (%)	3 641 (54,5)	888 (52,4)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	30,9 (5,5)	30,0 (5,1)
HbA _{1c} , %, średnia (SD)	7,8 (1,2)	7,6 (1,2)
Czas trwania T2DM, lata, średnia (SD)	5,7 (4,9)	6,2 (5,0)

BMI - wskaźnik masy ciała; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidynedion, glinid lub inhibitor α -glukozydazy); T2DM - cukrzyca typu 2.

W analizie wykazano, że u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy komparatora raportowano redukcję HbA_{1c} >0,3% bez hipoglikemii, wzrostu masy ciała, obrzęku obwodowego i zaburzeń żołądkowo-jelitowych ($p < 0,001$) oraz HbA_{1c} <7% bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała ($p = 0,01$). W grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy komparatora obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję HbA_{1c} ($p < 0,05$) oraz masy ciała ($p < 0,001$).

Tab. 97. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE - Niemcy (Göke 2014a).

Punkt końcowy	WIL+OAD (N=6 501)	OAD+OAD (N=1 686)	WIL+OAD vs OAD+OAD OR/MD [95% CI]	p
• PEP, n (%)	• 2 243 (34,5)	• 514 (30,5)	• 1,2 [1,07; 1,35]	• <0,001
• SEP 3, n (%)	• 1 651 (25,4)	• 366 (21,7)	• 1,23 [1,05; 1,43]	• 0,01

Punkt końcowy	WIL+OAD (N=6 501)	OAD+OAD (N=1 686)	WIL+OAD vs OAD+OAD OR/MD [95% CI]	p
<ul style="list-style-type: none"> Zmiana HbA_{1c} od wartości wyjściowych, %, średnia 	<ul style="list-style-type: none"> -0,7 	<ul style="list-style-type: none"> -0,6 	<ul style="list-style-type: none"> -0,11 [-0,17; 0,06] 	<ul style="list-style-type: none"> <0,05
<ul style="list-style-type: none"> Zmiana masy ciała, kg, średnia 	<ul style="list-style-type: none"> -1,21 	<ul style="list-style-type: none"> -0,37 	<ul style="list-style-type: none"> -0,84 [bd] 	<ul style="list-style-type: none"> <0,001

HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidynedion, glinid lub inhibitor α-glukozydazy);

PEP - pierwszorzędowy punkt końcowy (ang. *primary endpoint*): odsetek chorych z redukcją HbA_{1c} >0,3% od wartości wyjściowych do końca badania bez hipoglikemii, wzrostu masy ciała ≥5%, obrzęku obwodowego i zdarzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do przerwania leczenia;

SEP 3 - drugorzędowy punkt końcowy (ang. *secondary endpoint*): odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} >7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% na końcu badania bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała o ≥3%.

Obserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz hipoglikemii w grupie wildagliptyny i w grupie komparatora. Żadne poważne zdarzenie niepożądane nie było związane z przyjmowanym leczeniem.

Tab. 98. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu EDGE - Niemcy (Göke 2014a).

Punkt końcowy	WIL+OAD (N=6 679)	OAD+OAD (N= 1 695)
<ul style="list-style-type: none"> ZN łącznie 	<ul style="list-style-type: none"> 342 (5,1) 	<ul style="list-style-type: none"> 86 (5,1)
<ul style="list-style-type: none"> Poważne ZN 	<ul style="list-style-type: none"> 62 (0,9) 	<ul style="list-style-type: none"> 16 (0,9)
<ul style="list-style-type: none"> Hipoglikemia 	<ul style="list-style-type: none"> 8 (0,1) 	<ul style="list-style-type: none"> 4 (0,2)

OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidynedion, glinid lub inhibitor α-glukozydazy); ZN - zdarzenia niepożądane.

7.1.5 Göke 2014b

W publikacji Göke 2014b przedstawiono analizę *post hoc* badania EDGE obejmującą pacjentów z Niemiec oraz porównanie WIL+MET vs SU+MET.

W grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET pacjenci byli numerycznie młodsi (62,2 vs 65,2 lat) z krótszym czasem trwania choroby (5,7 vs 6,5 lat), z większym odsetkiem mężczyzn (54,6 vs 50,4%) i większym BMI (30,9 vs 29,7 kg/m²), jednak główny parametr, tj. wyjściowy poziom HbA_{1c} był zbliżony w obu grupach (7,8 vs 7,7%) - patrz tabela poniżej.

Tab. 99. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE - Niemcy (Göke 2014b).

Charakterystyka	WIL+MET (N=6 439)	SU+MET (N=971)
Wiek, lata, średnia (SD)	62,2 (11,0)	65,2 (11,0)
Mężczyźni, n (%)	3 518 (54,6)	490 (50,4)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	30,9 (5,5)	29,7 (4,9)

Charakterystyka	WIL+MET (N=6 439)	SU+MET (N=971)
HbA _{1c} , mmol/mol, średnia (SD)	7,8 (1,2)	7,7 (1,2)
Czas trwania T2DM, lata, średnia (SD)	5,7 (4,8)	6,5 (5,0)

BMI - wskaźnik masy ciała; HbA_c - hemoglobina glikowana; T2DM - cukrzyca typu 2.

W grupie WIL+MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z redukcją HbA_{1c} o >0,3% bez hipoglikemii, wzrostu masy ciała o ≥5%, obrzęku obwodowego lub zdarzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do przerwania leczenia oraz istotnie statystycznie większy odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} >7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% na końcu badania w porównaniu do grupy SU+MET. Redukcja HbA_{1c} od wartości wyjściowych była również istotnie statystycznie większa w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET.

Tab. 100. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE - Niemcy (Göke 2014b).

Punkt końcowy	WIL+MET (N=bd)	SU+MET (N=bd)	WIL+MET vs SU+MET OR/MD [95% CI]	p
• PEP, n (%)	• bd (34,9)	• bd (29,6)	• 1,27 [1,09; 1,47]	• 0,001
• SEP 3, n (%)	• bd (25,7)	• bd (17,7)	• 1,6 [1,31; 1,98]	• <0,001
• Zmiana HbA _{1c} od wartości wyjściowych, %, średnia	• -0,7	• -0,5	• -0,2 [-0,22; -0,09]	• <0,05

bd - brak danych - w publikacji Göke 2014b nie podano liczebności populacji *per protocol*, w której analizowano punkty końcowe dotyczące efektywności; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana.

PEP - pierwszorzędowy punkt końcowy (ang. *primary endpoint*): odsetek chorych z redukcją HbA_{1c} >0,3% od wartości wyjściowych do końca badania bez hipoglikemii, wzrostu masy ciała ≥5%, obrzęku obwodowego i zdarzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do przerwania leczenia.

SEP 3 - drugorzędowy punkt końcowy (ang. *secondary endpoint*): odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} >7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% na końcu badania bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała o ≥3%.

Częstość występowania hipoglikemii była niska w obu grupach, ale 4 razy większa w grupie SU+MET w porównaniu do grupy WIL+MET (odpowiednio 0,41% i 0,11%).

Tab. 101. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu EDGE - Niemcy (Göke 2014b).

Punkt końcowy	WIL+MET (N=6 439)	SU+MET (N=971)
• Hipoglikemia, n (%)	• 7 (0,11)	• 4 (0,41)

MET - metformina; SU - pochodna sulfonilomocznika; WIL - wildagliptyna.

7.1.6 Hoste 2014

W publikacji Hoste 2014 przedstawiono analizę *post hoc* badania EDGE obejmującą pacjentów z Belgii. W grupie wildagliptyny połączenie WIL+MET stanowiło 98,1%, natomiast w grupie komparatora połączenie SU+MET stanowiło 73,2%. Nie obserwowano istotnych

różnic pomiędzy grupami w charakterystyce wyjściowej pacjentów, numerycznie w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy komparatora pacjenci byli młodsi (64,1 vs 65,7 lat) i przeważali mężczyźni (57,5 vs 52,6%).

Tab. 102. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE - Belgia (Hoste 2014).

Charakterystyka	WIL+OAD (N= 1 327)	OAD+OAD (N= 325)
Wiek, lata, średnia (SD)	64,1 (10,8)	65,7 (11,1)
Mężczyźni, n (%)	763 (57,5)	171 (52,6)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	30,4 (5,5)	29,7 (5,6)
HbA _{1c} , %, średnia (SD)	8,4 (1,3)	8,0 (1,3)
Czas trwania T2DM, lata, średnia (SD)	6,9 (5,3)	6,6 (5,2)

BMI - wskaźnik masy ciała; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidinedion, glinid lub inhibitor α-glukozydazy); T2DM - cukrzyca typu 2.

U chorych z Holandii wykazano, że w grupie wildagliptyny była większa kontrola glikemii w porównaniu do grupy komparatora, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej - patrz tabela poniżej.

Tab. 103. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE - Belgia (Hoste 2014).

Punkt końcowy	WIL+OAD	OAD+OAD	WIL+OAD vs OAD+OAD OR [95% CI]	p
• PEP, n (%)	• 498/1318 (37,8)	• 106/323 (32,8)	• 1,24 [0,96;1,60]	• ns
• SEP 3, n (%)	• 269/1221 (22,0)	• 50/262 (19,1)	• 1,20 [0,86; 1,68]	• ns

OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidinedion, glinid lub inhibitor α-glukozydazy);

PEP - pierwszorzędowy punkt końcowy (ang. *primary endpoint*): odsetek chorych z redukcją HbA_{1c} >0,3% od wartości wyjściowych do końca badania bez hipoglikemii, wzrostu masy ciała ≥5%, obrzęku obwodowego i zdarzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do przerwania leczenia;

SEP 3 - drugorzędowy punkt końcowy (ang. *secondary endpoint*): odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} >7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% na końcu badania bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała o ≥3%.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych była zbliżona w grupie wildagliptyny i w grupie komparatora, natomiast częstość występowania hipoglikemii była 4,5-krotnie większa w grupie komparatora w porównaniu do grupy wildagliptyny.

Tab. 104. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu EDGE - Belgia (Hoste 2014).

Punkt końcowy	WIL+OAD (N=1 327)	OAD+OAD (N= 325)
• ZN łącznie	• 198 (14,9)	• 47 (14,5)
• Poważne ZN	• 36 (2,7)	• 8 (2,5)
• Hipoglikemia	• 5 (0,4)	• 6 (1,8)

OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidinedion, glinid lub inhibitor α-glukozydazy); ZN - zdarzenia niepożądane.

7.1.7 Saab 2015

W publikacji Saab 2015 przedstawiono analizę *post hoc* badania EDGE obejmującą pacjentów z Bliskiego Wschodu.

Populacja ITT obejmowała 2 513 chorych w grupie wildagliptyny i 2 266 chorych w grupie komparatora, z czego odpowiednio 2 390 (95%) i 2 137 (94%) chorych ukończyło badanie. Populację ITT zastosowano w analizie bezpieczeństwa, natomiast w analizie efektywności praktycznej zastosowano populację *per protocol* (2 503 chorych w grupie wildagliptyny i 2 264 chorych w grupie komparatora), z której dodatkowo wykluczono wszystkich pacjentów z odstępstwami od protokołu.

W grupie wildagliptyny połączenie WIL+MET stanowiło 80,8%, natomiast w grupie komparatora - połączenie MET+SU stanowiło 74,5%. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w charakterystyce wyjściowej pacjentów.

Tab. 105. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE - Bliski Wschód (Saab 2015).

Charakterystyka	WIL+OAD (N=2 513)	OAD+OAD (N=2 266)
Wiek, lata, średnia (SD)	51,4 (10,10)	52,8 (10,33)
Mężczyźni, n (%)	1 599 (63,6)	1 343 (59,3)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	29,7 (4,8)	29,1 (4,6)
HbA _{1c} , %, średnia (SD)	8,5 (1,2)	8,5 (1,3)
Czas trwania T2DM, lata, średnia (SD)	4,0 (4,0)	4,4 (4,0)

BMI - wskaźnik masy ciała; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidynedion, glinid lub inhibitor α -glukozydazy); T2DM - cukrzyca typu 2.

Odsetek chorych z redukcją HbA_{1c} >0,3% od wartości wyjściowych do końca badania bez hipoglikemii, wzrostu masy ciała \geq 5%, obrzęku obwodowego i zdarzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do przerwania leczenia oraz odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} >7%, którzy osiągnęli poziom HbA_{1c} <7% na końcu badania bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała o \geq 3% był istotnie statystycznie większy w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy komparatora (odpowiednio OR=1,98 [95% CI: 1,75; 2,25], p<0,0001 oraz OR=2,8 [95% CI: 2,5; 3,2], p<0,0001). Zmiana HbA_{1c} od wartości wyjściowych również była większa w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy komparatora, jednak dostępne dane nie pozwalają na oszacowanie poziomu istotności statystycznej.

Tab. 106. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE - Bliski Wschód (Saab 2015).

Punkt końcowy	WIL+OAD, N=2 503	OAD+OAD, N=2 264	WIL+OAD vs OAD+OAD OR/MD [95% CI]	p
• PEP, n (%)	• 1 905 (76,1)	• 1 395 (61,6)	• 1,98 [1,75; 2,25]	• <0,0001
• SEP 3, n (%)	• 1 372 (54,8)	• 677 (29,9)	• 2,8 [2,5; 3,2]	• <0,0001
• Zmiana HbA _{1c} , %, średnia	• -1,7	• -1,4	• -0,3	• bd

HbA_{1c} - hemoglobina glikowana OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidynedion, glinid lub inhibitor α -glukozydazy).

PEP - pierwszorzędowy punkt końcowy (ang. *primary endpoint*): odsetek chorych z redukcją HbA_{1c} >0,3% od wartości wyjściowych do końca badania bez hipoglikemii, wzrostu masy ciała ≥5%, obrzęku obwodowego i zdarzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do przerwania leczenia;

SEP 3 - drugorzędowy punkt końcowy (ang. *secondary endpoint*): odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} >7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% na końcu badania bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała o ≥3%.

W grupie wildagliptyny rzadziej występowały zdarzenia niepożądane łącznie (prawie 2-krotnie) oraz hipoglikemia (prawie 6-krotnie) w porównaniu do grupy komparatora. Nie obserwowano różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami.

Tab. 107. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu EDGE - Bliski Wschód (Saab 2015).

Punkt końcowy	WIL+OAD (N=2 513)	OAD+OAD (N=2 266)
• ZN łącznie	• 87 (3,5)	• 135 (6,0)
• Poważne ZN	• 2 (0,1)	• 2 (0,1)
• Hipoglikemia	• 10 (0,4)	• 52 (2,3)

OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy (tu: pochodna sulfonilomocznika, metformina, tiazolidynedion, glinid lub inhibitor α-glukozydazy); ZN - zdarzenia niepożądane.

7.2 Blüher 2012 (PROVIL)

W prospektywnym, otwartym, obserwacyjnym badaniu Blüher 2012 (PROVIL), przeprowadzonym w 867 ośrodkach w Niemczech, chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni za pomocą doustnej monoterapii, zostali przypisani do 3 kohort: WIL+MET (N=603), WIL/MET (N=2198) i inna doustna terapia podwójna (N=847), w tym pacjenci przyjmujący SU+MET (N=370), MET+glitazon (N=123) i MET+inny DPP-4 (N=99). Nie obserwowano istotnych różnic w wyjściowej charakterystyce pacjentów. Okres obserwacji wynosił 6 mies.

Tab. 108. Charakterystyka chorych w badaniu Blüher 2012 (PROVIL).

Charakterystyka	WIL+MET (N=603)	WIL/MET (N=2198)	Inne OADs (N=847)
Wiek, lata, średnia (SD)	63,0 (11,1)	62,4 (10,6)	63,2 (11,0)
Mężczyźni, n (%)	338 (56,1)	1247 (56,7)	436 (51,5)
HbA _{1c} , mmol/mol, średnia (SD)	7,8 (1,2)	7,9 (1,3)	7,6 (1,2)
Masa ciała, kg, średnia (SD)	89,3 (16,8)	90,6 (17,5)	87,9 (16,5)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	30,6 (5,3)	31,1 (5,5)	30,3 (5,2)
Czas trwania T2DM, lata, średnia (SD)	6,2 (5,3)	6,2 (5,1)	5,9 (5,2)

Po 6 mies. obserwacji zmiana HbA_{1c} od wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa w grupie WIL+MET (-0,9% ± 0,04%) i WIL/MET (-0,9% ± 0,03%) w porównaniu do grupy innych OADs (-0,6% ± 0,04%, p<0,0001). Podobną zależność zaobserwowano w przypadku zmiany FPG od wartości wyjściowych (p<0,0001). Dodatkowe porównanie potwierdziło istotną statystycznie przewagę WIL+MET i WIL/MET na SU+MET pod względem redukcji HbA_{1c} i FPG od wartości wyjściowych (dla obu punktów końcowych p<0,0001).

Umiarkowany spadek masy ciała zaobserwowano we wszystkich analizowanych kohortach, przy czym numerycznie spadek ten był najmniejszy w grupie innych OADs.

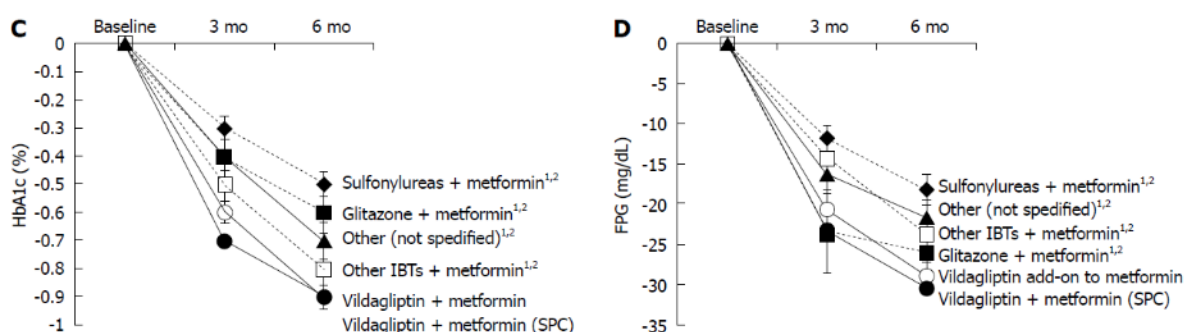
Tab. 109. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu Blüher 2012 (PROVIL) po 6 mies. leczenia.

Punkt końcowy	WIL+MET	WIL/MET	Inne OADs*
Pacjenci z wyjściowym HbA _{1c} ≥6,5%, N	553	2033	741
Poprawa HbA _{1c} , n (%)	319 (57,7)	1242 (61,1)	336 (45,3)
Pacjenci z HbA _{1c} <6,5%, n (%)	140 (25,3)	477 (23,5)	147 (19,8)
Zmiana HbA _{1c} , %, średnia (SE)	-0,9 (0,04)	-0,9 (0,03)	-0,6 (0,04)
Zmiana FPG, mg/l, średnia (SE)	-291 (18,3)	-305 (9,6)	-209 (14,0)
Zmiana masy ciała, kg, średnia (SE)	-1,4 (0,17)	-1,7 (0,09)	-0,8 (0,13)

* 100% terapia podwójna, w tym 370 pacjentów leczonych SU+MET.

Na rycinie poniżej można zauważyć, że WIL+MET i WIL/MET były najbardziej skuteczne w redukcji HbA_{1c} i FPG od wartości początkowych, natomiast SU+MET - najmniej skuteczne.

Ryc. 101. Zmiana HbA_{1c} (C) i FPG (D) od wartości wyjściowych w badaniu Blüher 2012 (PROVIL) w ciągu 6 mies. leczenia.



W badaniu Blüher 2012 (PROVIL) odnotowano 77 ZN u 50 (8,3%) chorych w grupie WIL+MET, 336 ZN u 209 (9,5%) chorych w grupie WIL/MET i 77 ZN u 67 (7,9%) chorych w grupie innych OADs - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami. W grupie WIL/MET odnotowano jedyny przypadek hipoglikemii łagodnej w całym 6-miesięcznym okresie obserwacji.

Tab. 110. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu Blüher 2012 (PROVIL) po 6 mies. leczenia. Liczba zdarzeń.

Punkt końcowy, n (%)	WIL+MET	WIL/MET	Inne OADs*
ZN łącznie - liczba pacjentów	50 (8,3)	209 (9,5)	67 (7,9)
ZN łącznie - liczba zdarzeń	77 (100,0)	336 (100,0)	77 (100,0)
ZN związane z leczeniem	34 (44,2)	151 (44,9)	31 (40,3)
Poważne ZN	20 (26,0)	118 (35,1)	16 (20,8)
Poważne ZN związane z leczeniem	1 (1,3)	22 (6,5)	6 (7,8)
Wzrost poziomu HbA _{1c}	18 (23,4)	102 (30,4)	26 (33,8)
Wzrost stężenia cukru we krwi	11 (14,3)	34 (10,1)	6 (7,8)

Wzrost ciśnienia krwi	5 (6,5)	16 (4,8)	9 (11,7)
Wzrost skurczowego ciśnienia krwi	5 (6,5)	16 (4,8)	7 (9,1)
Niezgodność leczenia	4 (5,2)	18 (5,4)	1 (1,3)
Nadciśnienie	3 (3,9)	13 (3,9)	7 (9,1)
Wzrost poziomu aminotransferaz	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (1,3)
Wzrost poziomu ALT	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Wzrost poziomu AST	1 (1,3)	1 (0,3)	0 (0,0)

* 100% terapia dwulekowa, w tym 370 pacjentów leczonych SU+MET.

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; ZN - zdarzenia niepożądane.

Zgodnie z wnioskami autorów badania Blüher 2012 (PROVIL) wyniki leczenia uzyskane w praktyce klinicznej w Niemczech potwierdzają, że wildagliptyna jest skuteczna i dobrze tolerowana w połączeniu z metforminą u chorych z cukrzycą typu 2.

7.3 Detournay 2015

Badanie Detournay 2015 oparto na retrospektywnych danych pochodzących z francuskiej bazy *Echantillon Généraliste des Bénéficiaires* (EGB), z której pobrano dane dla pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych schematami zawierającymi dowolny inhibitor DPP-4 (wyłączając połączenia z pochodną sulfonilomocznika, glinidem, insuliną lub analogiem GLP-1, N=7 152), w tym wildagliptynę (N=1 440) lub sekretagog insuliny (wykluczając połączenia z insuliną lub lekiem inkretynowym, N=10 019) w latach 2009-2012.

Pacjenci w grupie WIL vs IS byli młodsi (63,5 vs 67,3 lat) z krótszym czasem ekspozycji na lek, ponieważ wildagliptynę dopuszczono do obrotu dopiero we wrześniu 2009 r., podczas gdy pochodne sulfonilomocznika i glinidy były dostępne na rynku od dawna.

Tab. 111. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu Detournay 2015.

Charakterystyka	WIL (N= 1 440)	IS (N= 10 019)
Wiek, lata, średnia (SD)	63,5 (11,9)	67,3 (12,8)
Mężczyźni, n (%)	788 (54,7)	5 400 (53,9)

W badaniu Detournay 2015 wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość hospitalizacji z powodu hipoglikemii ($p=0,0003$) oraz wizyt na oddziale ratunkowym ($p<0,0001$) w grupie WIL w porównaniu do grupy IS.

Tab. 112. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu Detournay 2015.

Punkt końcowy	WIL, N= 1 440	IS, N= 10 019	WIL vs IS, p
Liczba pacjentolat terapii, n	581	4 403	
Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu hipoglikemii, n (%)	0 (0,0)	59 (0,59)	0,0034
Liczba hospitalizacji z powodu hipoglikemii, n	0	60	

Punkt końcowy	WIL, N= 1 440	IS, N=10 019	WIL vs IS, p
Skorygowany wskaźnik hospitalizacji z powodu hipoglikemii/1000 pacjentolat, m (95% CI)	0,0 (0,0; 0,0)	13,6 (10,4; 17,5)	0,0003
Liczba pacjentów korzystających z pomocy oddziału ratunkowego*, n (%)	60 (4,2%)	823 (8,21)	<0,0001
Liczba wizyt na oddziale ratunkowym*, n	77	1 035	
Skorygowany wskaźnik wizyt na oddziale ratunkowym*/1000 pacjentolat, m (95% CI)	132,6 (104,6; 165,6)	235,0 (220,9; 249,8)	<0,0001

IS - sekretagog insuliny - substancja zwiększająca wydzielanie insuliny - tu: pochodna sulfonilomocznika lub glinid; * z jakiegokolwiek powodu.

Wyniki badania Detournay 2015 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość hospitalizacji z powodu hipoglikemii i wizyt na oddziale ratunkowym z jakiegokolwiek powodu w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy pochodnej sulfonilomocznika lub glinidu.

7.4 Kolaczynski 2016

W retrospektywnym, kohortowym badaniu obserwacyjnym Kolaczynski 2016 oceniono wpływ terapii wildagliptyną (w 87,2% skojarzoną z metforminą) w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika (w 85,0% skojarzonej z metforminą) na powikłania mikronaczyniowe u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Dane pobrano z niemieckiej bazy danych elektronicznej dokumentacji medycznej IMS Lifelink Disease Analyzer. Kryteria włączenia do badania spełniło łącznie 4481 pacjentów leczonych WIL oraz 16 321 pacjentów leczonych SU, jednak po przeprowadzeniu analizy dopasowania w każdej grupie pozostało po 3015 chorych. Pacjenci byli w średnim wieku 64,6 lat w grupie WIL i 63,7 lat w grupie SU, czas trwania choroby wynosił odpowiednio 3,1 i 3,2 lat, a średni czas leczenia - 2,3 i 2,5 lat.

Tab. 113. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu Kolaczynski 2016.

Charakterystyka	WIL (N= 3015)	SU (N=3015)
Wiek, lata, średnia (SD)	64,6 (10,9)	63,7 (10,7)
Mężczyźni, n (%)	1731 (57,4)	1641 (54,4)
HbA _{1c} , %, średnia (SD)	7,61 (1,47)	7,64 (1,37)
Czas trwania T2DM, lata, średnia (SD)	3,1 (3,4)	3,2 (3,4)
Czas trwania leczenia, lata, średnia (SD)	2,3 (2,6)	2,5 (2,8)

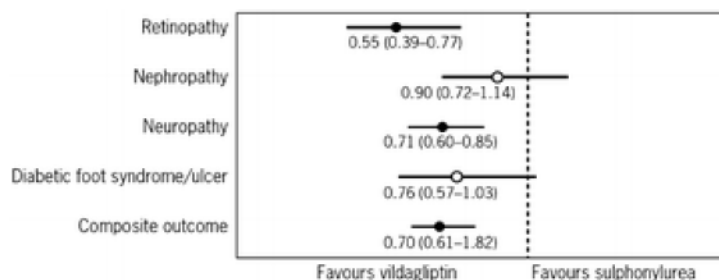
Wyniki OR wskazują, że stosowanie WIL w porównaniu do SU powodowało istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania retinopatii (OR=0,55 [95% CI: 0,39; 0,77], p=0,0004), neuropatii (OR=0,71 [95% CI: 0,60; 0,85], p=0,0001) oraz złożonego punktu końcowego (retinopatia, nefropatia, neuropatia lub zespół stopy cukrzycowej; OR=0,70 [95% CI: 0,61; 0,82], p<0,0001), czego nie potwierdziły wyniki IRR, zgodnie z którymi brak jest

istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstotliwości występowania wszystkich analizowanych punktów końcowych.

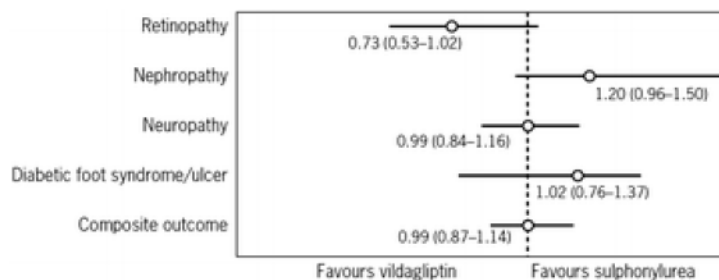
Tab. 114. Częstość występowania powikłań mikronaczyniowych w badaniu Kolaczynski 2016.

Punkt końcowy	WIL vs SU, OR [95% CI]	p	WIL vs SU, IRR [95% CI]	p
złożony punkt końcowy (1 z poniższych zdarzeń)	0,70 [0,61; 0,82]	<0,0001	0,99 [0,87; 1,14]	ns
retinopatia	0,55 [0,39; 0,77]	0,0004	0,73 [0,53; 1,02]	ns
nefropatia	0,90 [0,72; 1,14]	ns	1,20 [0,96; 1,50]	ns
neuropatia	0,71 [0,60; 0,85]	0,0001	0,99 [0,84; 1,16]	ns
zespół stopy cukrzycowej	0,76 [0,57; 1,03]	ns	1,02 [0,76; 1,37]	ns

Ryc. 102. Częstość występowania powikłań mikronaczyniowych w badaniu Kolaczynski 2016 (OR).



Ryc. 103. Częstość występowania powikłań mikronaczyniowych w badaniu Kolaczynski 2016 (IRR).



7.5 Ocena jakości badań efektywności praktycznej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramienne w skali NICE.

Większość włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej była bardzo wysokiej jakości wg skali NOS dla badań kohortowych. W publikacjach Brath 2016, Brath 2017, Göke 2014b i Hoste 2014 nie podano odsetka chorych, którzy ukończyli/przerwali badanie, natomiast w badaniu Detournay 2015 nie przedstawiono średniego wyjściowego poziomu

HbA_{1c} oraz nie opisano, w jaki sposób kwalifikowano chorych do poszczególnych grup, co skutkowało obniżeniem punktacji.

Ocenę jakości badań dotyczących efektywności praktycznej wildagliptyny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 115. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
Mathieu 2013	w sposób właściwy reprezentuje średni poziom HbA _{1c} w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem HbA _{1c} (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, BMI, czas trwania T2DM, itp. (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (1 rok) (a*)	wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - >70% oraz opis pacjentów utraconych z badania (b*)	9/9
Brath 2016	w sposób właściwy reprezentuje średni poziom HbA _{1c} w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem HbA _{1c} (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, BMI, czas trwania T2DM, itp. (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (1 rok) (a*)	nie podano (d)	8/9
Brath 2017	w sposób właściwy reprezentuje średni poziom HbA _{1c} w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem HbA _{1c} (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, BMI, czas trwania T2DM, itp. (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (1 rok) (a*)	nie podano (d)	8/9

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
Göke 2014a	w sposób właściwy reprezentuje średni poziom HbA _{1c} w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem HbA _{1c} (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, BMI, czas trwania T2DM, itp. (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (1 rok) (a*)	wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - >70% oraz opis pacjentów utraconych z badania (b*)	9/9
Göke 2014b	w sposób właściwy reprezentuje średni poziom HbA _{1c} w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem HbA _{1c} (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, BMI, czas trwania T2DM, itp. (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (1 rok) (a*)	nie podano (d)	8/9
Hoste 2014	w sposób właściwy reprezentuje średni poziom HbA _{1c} w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem HbA _{1c} (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, BMI, czas trwania T2DM, itp. (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (1 rok) (a*)	nie podano (d)	8/9

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
Saab 2015	w sposób właściwy reprezentuje średni poziom HbA _{1c} w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem HbA _{1c} (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, BMI, czas trwania T2DM, itp. (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (1 rok) (a*)	wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - >70% (b*)	9/9
Blüher 2012 (PROVIL)	w sposób właściwy reprezentuje średni poziom HbA _{1c} w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem HbA _{1c} (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, masa ciała, BMI, ciśnienie krwi, itp. (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (6 mies.) (a*)	tak (a*)	9/9
Detournay 2015	brak opisu (d)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, płeć (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak () (a*)	tak (a*)	7/9
Kolaczynski 2016	w sposób właściwy reprezentuje średni poziom	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem HbA _{1c} (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod	łączenie rekordów (b*)	tak (≥6 mies.) (a*)	tak (a*)	9/9

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
	HbA _{1c} w populacji (a*)	ekspozycji (a*)			względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, płeć, czas trwania T2DM (b*)				

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 w połączeniu z metforminą – dostęp 05.09.2022 r.

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

W przypadku stosowania wildagliptyny w połączeniu z metforminą (lek Galvus) najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, nieprawidłowe wyniki badań i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Tab. 116. 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	38	15	1	54
Zaburzenia serca	107	81	0	188
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	3	1	0	4
Zaburzenia ucha i błędnika	10	11	0	21
Zaburzenia endokrynologiczne	6	4	0	10
Zaburzenia oka	34	45	0	79
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	404	138	1	543
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	355	260	2	617

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby:			Łącznie
	wykonujące zawody medyczne	niewykonujące zawodów medycznych	nieprzypisane do żadnej z grup	
Zaburzenia wątroby	119	25	1	145
Zaburzenia układu immunologicznego	32	14	0	46
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	79	96	0	175
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	79	117	0	196
Nieprawidłowe wyniki badań	380	218	2	600
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	229	113	1	343
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	91	78	0	169
Choroby nowotworowe	72	54	0	126
Zaburzenia układu nerwowego	187	146	0	333
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3	1	0	4
Problemy związane z produktem	1	0	0	1
Zaburzenia psychiczne	81	59	0	140
Zaburzenia nerek i układu moczowego	112	53	0	165
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8	8	0	16
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	98	71	0	169
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	423	55	0	478
Sytuacje społeczne	2	1	0	3
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	20	4	0	24
Zaburzenia naczyniowe	66	71	0	137
Łącznie	1 539	734	4	2 277

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 w połączeniu z metforminą odnalezione w bazie *VigiAccess*[™] prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 05.09.2022 r.

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

Tab. 117. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wildagliptynę/metforminę 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	123
Zaburzenia serca	462
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	30
Zaburzenia ucha i błędnika	190
Zaburzenia endokrynologiczne	99
Zaburzenia oka	544
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 197
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 409
Zaburzenia wątroby	221
Zaburzenia układu immunologicznego	95
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	586
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	778
Nieprawidłowe wyniki badań	4 731
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 318
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 172
Choroby nowotworowe	183
Zaburzenia układu nerwowego	1 633
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	11
Problemy związane z produktem	52
Zaburzenia psychiczne	622
Zaburzenia nerek i układu moczowego	555
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	124
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	558
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 344
Sytuacje społeczne	13
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	15
Zaburzenia naczyniowe	653
Łącznie	10 698

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 05.09.2022 r.

9 Ograniczenia

Włączone do niniejszego przeglądu systematycznego badania RCT były umiarkowanej lub wysokiej jakości. Zidentyfikowano następujące ryzyka błędu:

- brak opisu metod randomizacji i ukrycia kodu alokacji (Ferrannini 2009/Matthews 2010, Filozof 2010, Lukashevich 2014);
- brak opisu metod zaślepienia (Lukashevich 2014, Kothny 2013);
- brak zaślepienia (Dei Cas 2017, LEAD-5);
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami (Dei Cas 2017, Derosa 2014);
- badania finansowane przez firmy farmaceutyczne (Ferrannini 2009/Matthews 2010, Filozof 2010, Dei Cas 2017, Lukashevich 2014, LEAD-5, Kothny 2013);
- brak podanego sponsora badania (Derosa 2014).

Dodatkowo, w badaniu Filozof 2010 nie opublikowano wyników dla predefiniowanego punktu końcowego - wskaźnika HOMA-B, jednak uznano, że brak ten nie wpływa istotnie na jakość badania.

W badaniu Ferrannini 2009 pochodną sulfonilomocznika stanowił glimepiryd, natomiast w badaniu Filozof 2010 - gliklazyd. Mimo to, wyniki badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010 metaanalizowano uznając, że różnice pomiędzy skutecznością i bezpieczeństwem glimepirydu i gliklazynu są pomijalnie małe ze względu na to, że obie substancje czynne należą do tej samej klasy leku. Oprócz różnic w rodzaju substancji czynnej stanowiącej komparator zaobserwowano również różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w badaniach Ferrannini 2009 i Filozof 2010 - pacjenci w badaniu Filozof 2010 w porównaniu do badania Ferrannini 2009 byli starsi o średnio 2 lata, z dłuższym czasem trwania choroby o średnio 0,9 roku, z mniejszą kontrolą glikemii (HbA_{1c} 8,5 vs 7,3%; FPG 10,7 vs 9,2 mmol/l).

Wskazane powyżej różnice w rodzaju pochodnej sulfonilomocznika, jak również różnice w wyjściowej charakterystyce chorych pomiędzy badaniami Ferrannini 2009 i Filozof 2010 mogły być przyczyną obserwowanej w przypadku niektórych punktów końcowych heterogeniczności. W przypadku wystąpienia heterogeniczności $I^2 > 50\%$ stosowano losowy model danych, natomiast w przypadku heterogeniczności na poziomie $I^2 > 75\%$ wyniki z badań analizowano osobno.

We wszystkich badaniach, z wyjątkiem Dei Cas 2017, analiz nie przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem. W badaniach Ferrannini 2009/Matthews 2010, Filozof 2010, Derosa 2014, Lukashevich 2014 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 Ferrannini 2009/Matthews 2010 i Filozof 2010 przedstawiono w jeszcze węższej grupie chorych, tj. w populacji *per protocol*, obejmującej chorych randomizowanych zakwalifikowanych do jednej z poniższych kategorii:

- ukończyli ≥ 48 tyg. (≥ 96 tyg. w badaniu Matthews 2010) 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, jak również analizy bezpieczeństwa we wszystkich badaniach przeprowadzono w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku. Co prawda w publikacji 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.

Dei Cas 2017 oraz Derosa 2014 były jednośrodkowymi badaniami o małej liczebności grup, w których pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły pomiaru parametrów laboratoryjnych, a nie kontroli glikemii. Ponadto, sposób raportowania wyników nie pozwolił na przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej, w tym uwzględnienie wyników w metaanalizach. W związku z powyższym, wyniki badań Dei Cas 2017 i Derosa 2014 przedstawiono osobno.

Głównym ograniczeniem w przypadku terapii trzylekowej jest brak badań bezpośrednio porównujących wildagliptynę z insuliną bazową w terapii trzylekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, 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_{1c} i FPG, był porównywalny w obu badaniach, co pozwoliło na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera.

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 i metforminą oraz intensyfikację insulinoterapii w połączeniu z metforminą. 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 produktu złożonego wildagliptyna/metformina do insulinoterapii przed jej intensyfikacją i zdecydowano o włączeniu badania Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLA+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoterapii w ramieniu komparatora. W badaniu Kothny 2013 61,5% pacjentów stosowało metforminę i oprócz wyników w populacji całkowitej dostępne były również wyniki w subpopulacjach chorych stosujących metforminę (+MET) i nieprzyjmujących metforminy (-MET). W przypadku braku danych dla subpopulacji +MET, analizowano dane dla populacji całkowitej.

W ramach przeszukiwania literatury szarej na stronie internetowej firmy Novartis odnaleziono raporty z badań Matthews 2010, Filozof 2010, Lukashevich 2014 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.

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.

Większość opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej charakteryzowała się niską lub krytycznie niską jakością według skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie brakiem przedstawienia listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, np. brakiem opisu źródeł finansowania włączonych badań czy nieuwzględnieniem ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Do analizy efektywności praktycznej włączono badania, w których porównywane grupy nie w pełni odpowiadały analizowanym w niniejszym przeglądzie interwencjom:

- w badaniu EDGE porównywano terapię dwulekową z udziałem wildagliptyny (z czego 87,5% stanowiło połączenie WIL+MET) oraz terapię dwulekową z udziałem pochodnej sulfonylomocznika (z czego 70,9% stanowiło połączenie SU+MET);
- w badaniu Blüher 2012 (PROVIL) grupę komparatora stanowiła inna doustna terapia podwójna (N=847), w tym pacjenci przyjmujący SU+MET (N=370), MET+glitazon (N=123) i MET+inny DPP-4 (N=99);
- w badaniu Detournay 2015 nie podano, w jakich schematach i w jakich proporcjach podawane były analizowane interwencje, tj. wildagliptyna i sekretagog insuliny; dodatkowo komparator stanowił sekretagog insuliny, tj. pochodna sulfonylomocznika lub glinid w nieznanym proporcjach;
- w badaniu Kolaczynski 2016 oceniono wpływ terapii wildagliptyną (w 87,2% skojarzoną z metforminą) w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika (w 85,0% skojarzonej z metforminą),

jednak w porównywanych grupach zdecydowaną większość stanowiły schematy będące przedmiotem niniejszej analizy, w związku z czym uwzględniono je w przeglądzie.

Nie zidentyfikowano żadnego badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym oceniono stosowanie wildagliptyny we wskazaniu innym niż terapia dwulekowa w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika.

Większość włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej była bardzo wysokiej jakości wg skali NOS dla badań kohortowych. W publikacjach Brath 2016, Brath 2017, Göke 2014b i Hoste 2014 nie podano odsetka chorych, którzy ukończyli/przerwali badanie, natomiast w badaniu Detournay 2015 nie przedstawiono średniego wyjściowego poziomu HbA_{1c} oraz nie opisano, w jaki sposób kwalifikowano chorych do poszczególnych grup, co skutkowało obniżeniem punktacji.

10 Dyskusja

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leku złożonego wildagliptyna/metformina w leczeniu cukrzycy typu 2 we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Vimetso® (ChPL Vimetso).

Wildagliptyna należy do grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), natomiast metformina jest pochodną biguanidu. Preparat złożony wildagliptyna/metformina to lek podawany doustnie w postaci tabletek powlekanych. Po raz pierwszy został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicine Agency*) w listopadzie 2007 roku, jako produkt leczniczy wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy glikemii (ChPL Eucreas).

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Vimetso® - - obejmuje stosowanie leku złożonego wildagliptyna/metformina, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

- u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu chlorowodorku metforminy w monoterapii;
- u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy, w postaci oddzielnych tabletek;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

W niniejszej analizie uwzględniono zatem następujące populacje chorych:

- **po nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego - metforminy;**
- **po nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych, w tym metforminy;**
- **uzupełniająco w stosunku do insuliny w połączeniu z metforminą.**

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 leczeni wcześniej metforminą,
- chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika,
- chorzy leczeni wcześniej metforminą i insuliną w stałej dawce.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Vimetso) lek złożony wildagliptyna/metformina wskazany 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 łącznie⁵; akarboza - 0,8% udział w rynku

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

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 leczonych metforminą: **pochodna sulfonilomocznika+metformina**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulina bazowa+metformina**,
- u chorych leczonych metforminą i insuliną: **intensyfikacja leczenia insuliną+metformina**.

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. W przypadku badań wtórnych zastosowano skalę AMSTAR 2, a badania efektywności praktycznej oceniano za pomocą skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

WIL+MET vs SU+MET

Do przeglądu włączono 4 randomizowane badania kliniczne porównujące stosowanie wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w terapii dwulekowej z metforminą: Ferrannini 2009 (52 tyg.)/Matthews 2010 (104 tyg.), Filozof 2010 (52 tyg.), Dei Cas 2017 (12 mies.) i Derosa 2014 (24 tyg.).

Mając na uwadze taki sam okres obserwacji (52 tyg.), w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono metaanalizę wyników badania Ferrannini 2009 i Filozof 2010, uznając glimepiryd i gliklazyd jako ten sam komparator (pochodna sulfonilomocznika), natomiast wyniki opublikowane w Matthews 2010 przedstawiono osobno ze względu na 2-krotnie dłuższy okres obserwacji (104 tyg.).

Dei Cas 2017 oraz Derosa 2014 były jednośrodkowymi badaniami o małej liczebności grup, w których pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły pomiaru parametrów laboratoryjnych, a nie kontroli glikemii. Ponadto, sposób raportowania wyników nie pozwolił na przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej, w tym uwzględnienie wyników w metaanalizach. W związku z powyższym, wyniki badań Dei Cas 2017 i Derosa 2014 przedstawiono osobno.

W badaniu Ferrannini 2009 pochodną sulfonilomocznika stanowił glimepiryd, natomiast w badaniu Filozof 2010 - gliklazyd. Mimo to, wyniki badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010 metaanalizowano uznając, że różnice pomiędzy skutecznością i bezpieczeństwem glimepirydu i gliklazydu są pomijalnie małe ze względu na to, że obie substancje czynne należą do tej samej klasy leku - pochodnej sulfonilomocznika. Dodatkowo, pacjenci w badaniu Filozof 2010 w porównaniu do badania Ferrannini 2009 byli starsi o średnio 2 lata, z dłuższym czasem trwania choroby o średnio 0,9 roku, z mniejszą kontrolą glikemii (HbA_{1c} 8,5 vs 7,3%; FPG 10,7 vs 9,2 mmol/l).

Wskazane powyżej różnice w rodzaju pochodnej sulfonilomocznika, jak również różnice w wyjściowej charakterystyce chorych pomiędzy badaniami Ferrannini 2009 i Filozof 2010 mogły być przyczyną obserwowanej w przypadku niektórych punktów końcowych heterogeniczności. W przypadku wystąpienia heterogeniczności $I^2 > 50\%$ stosowano losowy model danych, natomiast w przypadku heterogeniczności na poziomie $I^2 > 75\%$ wyniki z badań analizowano osobno.

Na podstawie zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych uznano, że wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą wykazuje nie gorszą skuteczność w kontroli glikemii niż pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. Większe korzyści wynikające ze stosowania wildagliptyny w połączeniu z metforminą pod względem kontroli glikemii wykazano w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej - na podstawie badań dotyczących efektywności praktycznej dowiedziono, że stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą jest związane z istotnie statystycznie większą skutecznością w zakresie kontroli glikemii niż stosowanie pochodnej sulfonilomocznika i metforminy, przy czym należy pamiętać, że w badaniach tych poszczególne schematy leczenia nie odpowiadały w 100% analizowanym technologiom. Zgodnie z wnioskami opracowania wtórnego Ahrén 2014 (wykluczone z powodu publikacji przed 2019 r. oraz braku cech przeglądu systematycznego), którego celem było porównanie wyników skuteczności klinicznej w badaniach RCT oraz wyników efektywności praktycznej w badaniach obserwacyjnych, redukcja HbA_{1c} w badaniach efektywności praktycznej w grupie wildagliptyny była taka sama jak w badaniach RCT, natomiast w grupie pochodnej sulfonilomocznika mniejsza, prawdopodobnie z powodu obawy przed wystąpieniem hipoglikemii. Mając na uwadze wyniki niniejszego przeglądu oraz wyniki opracowania Ahrén 2014 można spodziewać się przewagi wildagliptyny nad pochodną sulfonilomocznika pod względem kontroli glikemii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Redukcja FPG była większa w grupie pochodnej sulfonilomocznika w porównaniu do grupy wildagliptyny, co potwierdził też większy wzrost stężenia insuliny we krwi. Z drugiej strony, wyższe stężenie insuliny we krwi w grupie pochodnej sulfonilomocznika w porównaniu do grupy wildagliptyny związane było z zaburzonym przetwarzaniem insuliny, o czym świadczy istotnie statystycznie mniejsza redukcja stosunku proinsulina/insulina we krwi i wskaźnika HOMA-IR, wskazując na gorsze funkcjonowanie komórek beta i większą insulinooporność. Wygląda więc na to, że większa redukcja FPG w grupie pochodnej sulfonilomocznika występuje kosztem większej niewydolności komórek beta i większej insulinooporności.

Istotnie statystycznie większą korzyść kliniczną wildagliptyny nad pochodną sulfonilomocznika w terapii dwulekowej wykazano w zakresie zmiany masy ciała (obserwowano redukcję masy ciała w grupie wildagliptyny i wzrost masy ciała w grupie pochodnej sulfonilomocznika), zmiany parametrów lipidowych, czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, funkcjonowania komórek beta oraz insulinooporności.

Niekwestionowaną przewagę wildagliptyny nad pochodną sulfonilomocznika stanowi istotnie statystycznie mniejsza częstość występowania hipoglikemii, w tym hipoglikemii ciężkiej i hipoglikemii powodującej przerwanie leczenia, potwierdzona w badaniach klinicznych oraz badaniach efektywności praktycznej. Przewagę inhibitorów DPP-4 nad pochodnymi sulfonilomocznika pod względem mniejszej częstości występowania hipoglikemii potwierdzają wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022), wytyczne *American Diabetes Association* (ADA 2022) oraz wytyczne *Diabetes Canada* (DC 2020), które

zalecają stosowanie inhibitorów DPP-4, do których należy wildagliptyna, w leczeniu cukrzycy typu 2 w sytuacji zagrożenia wystąpieniem hipoglikemii.

W badaniu Ferrannini 2009/Matthews 2010 pacjenci rozpoczęli leczenie glimepirydem od dawki 2 mg/d, stopniowo zwiększając ją do maksymalnie 6 mg/d, zatem można spodziewać się, że większość epizodów hipoglikemii występowała w grupie chorych przyjmujących glimepiryd w najwyższej dopuszczalnej dawce 6 mg/d. Analiza Ahrén 2014 wskazuje jednak na zupełnie odwrotną zależność - przewaga wildagliptyny nad glimepirydem w terapii dwulekowej z metforminą pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia hipoglikemii jest największa w porównaniu do glimepirydu w dawce 2 mg/d i najmniejsza w porównaniu do glimepirydu w dawce 6 mg/d, co jest sprzeczne z powszechnym przekonaniem, zgodnie z którym im wyższa dawka leku, tym większa redukcja HbA_{1c} i większe ryzyko hipoglikemii. Niestety, w publikacji nie przedstawiono wytłumaczenia dla tego zjawiska. Być może chorzy, u których wystąpiła hipoglikemia na początku badania przy dawce 2 mg/d nie mieli zwiększanej dawki w trakcie badania w obawie przed wystąpieniem kolejnego epizodu hipoglikemii.

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 sulfonylomocznika 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 sulfonylomocznika zależy od powinowactwa do receptora SUR 1, okresu półtrwania, obecności aktywnych metabolitów i interakcji z innymi lekami. Wśród leków nasilających hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonylomocznika 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).

Na podstawie analizowanych dowodów można również wnioskować, że wildagliptyna ma bardziej korzystny profil bezpieczeństwa niż pochodne sulfonylomocznika - stosowanie wildagliptyny związane było z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz kilku poszczególnych zdarzeń niepożądanych, przy braku przewagi pochodnej sulfonylomocznika nad wildagliptyną dla żadnego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa.

Podsumowując, stosowanie wildagliptyny i pochodnych sulfonylomocznika jako terapii dodanych do metforminy, jest związane z porównywalną skutecznością w zakresie kontroli glikemii. Wildagliptyna oferuje dodatkowe korzyści kliniczne względem leczenia pochodnymi sulfonylomocznika w zakresie zmiany masy ciała, parametrów dotyczących gospodarki lipidowej, czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie oraz parametrów oceniających funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność. Co więcej, stosowanie wildagliptyny jest związane ze znacząco niższym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii i innych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do chorych przyjmujących pochodną sulfonylomocznika.

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 sulfonylomocznika. 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 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.

Pacjenci w badaniu LEAD-5 w porównaniu do badania Lukashovich 2014 byli starsi o ponad 2 lata, z dłuższym czasem trwania choroby również o ponad 2 lata, jednak wyjściowy poziom kontroli glikemii, tj. HbA_{1c} 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_{1c} u chorych przyjmujących wildagliptynę i insulinę 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 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 + MET + INS vs PLA + MET + INS

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z metforminą i insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii w połączeniu z metforminą. 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 badania Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLA+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoterapii w ramieniu komparatora.

W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść wildagliptyny w zakresie kontroli glikemii, tj. zmiany HbA_{1c}, 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_{1c}. Nie obserwowano

istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których występowały epizody hipoglikemii. Dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej dla różnicy w zmianie masy ciała na poziomie 0,5 kg pomiędzy grupami. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, jak również zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych była istotnie statystycznie większa w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy placebo, co jest uzasadnione w przypadku porównania z brakiem leczenia.

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 Ferrannini 2009/Matthews 2010, Filozof 2010 i Lukashevich 2014), brak opisu metod zaślepienia (Lukashevich 2014 i Kothny 2013), brak zaślepienia (Dei Cas 2017 i LEAD-5), różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami (Dei Cas 2017 i Derosa 2014), badania finansowane przez firmy farmaceutyczne (Ferrannini 2009/Matthews 2010, Filozof 2010, Dei Cas 2017, Lukashevich 2014, LEAD-5 i Kothny 2013), brak podanego sponsora badania (Derosa 2014), 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 Matthews 2010, Filozof 2010, Lukashevich 2014 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.

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. potwierdzają porównywalną skuteczność wildagliptyny i pochodnej sulfonylomocznika w kontroli glikemii, jednocześnie wskazując 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. Wnioski autorów badań wtórnych wskazują na mniej powikłań makronaczyniowych, mniej zdarzeń niepożądanych oraz większą insulinowrażliwość u chorych leczonych wildagliptyną w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika. Interpretując wyniki opracowań wtórnych należy pamiętać, że większość z nich była niskiej lub krytycznie niskiej jakości wg skali AMSTAR 2 - tylko 1 przegląd Cochrane charakteryzował się wysoką jakością.

Do analizy efektywności praktycznej włączono 4 badania, z których większość dotyczyła porównania terapii dwulekowych: WIL+MET vs SU+MET, przy czym należy pamiętać, że wspomniane schematy nie były przyjmowane przez 100% chorych w grupie. Większość włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej była bardzo wysokiej jakości wg

skali NOS dla badań kohortowych. W publikacjach Brath 2016, Brath 2017, Göke 2014b i Hoste 2014 nie podano odsetka chorych, którzy ukończyli/przerwali badanie, natomiast w badaniu Detournay 2015 nie przedstawiono średniego wyjściowego poziomu HbA_{1c} oraz nie opisano, w jaki sposób kwalifikowano chorych do poszczególnych grup, co skutkowało obniżeniem punktacji. Nie zidentyfikowano żadnego badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym oceniono stosowanie wildagliptyny w terapii trzylekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Wykazano, że w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wildagliptyna jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna w kontroli glikemii i jest związana z 2-4-krotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika.

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. W przypadku porównania z pochodną sulfonylomocznika wildagliptynę charakteryzuje korzystny wpływ na masę ciała, profil lipidowy, funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność 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.

Zgodnie z wynikami badania Genovese 2013 zastosowanie WIL/MET w 1 tabletku u chorych nieodpowiadających dłużej na metforminę w monoterapii powodowało poprawę upośledzenia aktywności o 40,6% (15,4 vs 26,1, $p < 0,0001$), absentezimu o 49,9% (2,0 vs 3,8, $p = 0,0076$) i całkowitej wydajności pracy o 37,6% (14,9 vs 21,5, $p < 0,0001$), co spowodowało redukcję rocznych kosztów pośrednich o 400 EUR na 1 pracującego pacjenta i ogółem o 135 EUR na pacjenta. Wynik *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) wzrósł o 30,2% (29,6 vs 22,8, $p < 0,0001$), a wskaźnik zadowolenia o 44,7%.

Wildagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 dostępna jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w badaniach efektywności praktycznej oraz 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/metformina) 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 HbA_{1c} > 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. na kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trzylekowej, w wytycznych NICE 2022 - w terapii dwu- i trzylekowej, 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.

Podanie preparatu złożonego w postaci jednej tabletki może być również związane z podniesieniem komfortu pacjenta, a mniejsza liczba tabletek i wygoda dawkowania, przekładają się na poprawę szeroko pojętej współpracy pacjenta z lekarzem (*adherence*), zarówno mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (*compliance*), jak i wytrwałością terapeutyczną (*persistance*), co pozwoli na dalsze zwiększanie skuteczności leczenia przeciwcukrzycowego.

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

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Opracowania wtórne:

Do przeglądu włączono 11 opracowań wtórnych spełniających cechy przeglądu systematycznego i opublikowanych po 2018 roku, które były niskiej lub krytycznie niskiej jakości wg skali AMSTAR 2, z wyjątkiem 1 przeglądu Cochrane, który oceniono wysoko. Wnioski z włączonych do przeglądu opracowań wtórnych wskazują na porównywalną skuteczność wildagliptyny i pochodnej sulfonilomocznika w kontroli glikemii, jednocześnie podkreślając 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. Wnioski autorów badań wtórnych wskazują na mniej powikłań makronaczyniowych, mniej zdarzeń niepożądanych oraz większą insulinowrażliwość u chorych leczonych wildagliptyną w porównaniu do pochodnej 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+MET vs SU+MET:

Do przeglądu włączono 4 badania RCT porównujące stosowanie wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w terapii dwulekowej z metforminą: Ferrannini 2009 (52 tyg.)/Matthews 2010 (104 tyg.), Filozof 2010 (52 tyg.), Dei Cas 2017 (12 mies.) i Derosa 2014 (24 tyg.).

Mając na uwadze taki sam okres obserwacji (52 tyg.), w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono metaanalizę wyników badania Ferrannini 2009 i Filozof 2010, uznając glimepiryd i gliklazyd jako ten sam komparator (pochodna sulfonilomocznika), natomiast wyniki opublikowane w Matthews 2010 przedstawiono osobno ze względu na 2-krotnie dłuższy okres obserwacji (104 tyg.).

Dei Cas 2017 oraz Derosa 2014 były jednośrodkowymi badaniami o małej liczebności grup, w których pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły pomiaru parametrów laboratoryjnych, a nie kontroli glikemii. Ponadto, sposób raportowania wyników nie pozwolił na przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej, w tym uwzględnienie wyników w metaanalizach. W związku z powyższym, wyniki badań Dei Cas 2017 i Derosa 2014 przedstawiono osobno.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika, jako terapii dodanych do metforminy na podstawie badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010, a więc po 52 tygodniach obserwacji, wykazała:

- w zakresie kontroli glikemii:
 - Wyniki badania Ferrannini 2009 w populacji PP wskazują na istotnie statystycznie mniejszą redukcję HbA_{1c} względem wartości początkowych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET (MD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,15],

$p=0,001$), przy czym zgodnie z wnioskami autorów badania górna granica 97,5% przedziału ufności dla różnicy pomiędzy grupami $MD=0,09$ [97,5%: 0,02; 0,16] nie przekracza wcześniej zdefiniowanej wartości 0,3%, w związku z czym potwierdzono hipotezę *non-inferiority* - terapia WIL+MET jest nie gorsza od terapii SU+MET w redukcji HbA_{1c} . W badaniu Filozof 2010 w populacji PP nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET i SU+MET w redukcji HbA_{1c} od wartości początkowych ($MD=0,04$ [95% CI: -0,13; 0,21], $p=ns$). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w rocznej procentowej zmianie HbA_{1c} .

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w odsetku chorych z wyjściowym $HbA_{1c} \geq 7\%$, którzy osiągnęli poziom $HbA_{1c} < 7\%$ po 52 tyg. leczenia.
- Poziom $HbA_{1c} < 7\%$ bez hipoglikemii po 52 tyg. leczenia osiągnął istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET ($OR=1,30$ [95% CI: 1,10; 1,54], $p=0,002$, $RD=0,07$ [95% CI: 0,02; 0,11], $p=0,002$, $NNT_{52\text{ tyg.}}=16$ [95% CI: 10; 42]).
- Odsetek chorych z $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ po 52 tyg. leczenia był istotnie statystycznie mniejszy w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w populacji PP ($OR=0,68$ [95% CI: 0,47; 0,99], $p=0,04$, $RD=-0,06$ [95% CI: -0,11; -0,002], $p=0,04$, $NNT=na$), jednak nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej w populacji ITT.
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w redukcji FPG po 52 tyg. leczenia.
- w zmianie masy ciała od wartości początkowej:
 - W badaniu Ferrannini 2009 obserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości początkowych w grupie WIL+MET i wzrost średniej masy ciała w grupie SU+MET, co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść WIL+MET ($MD=-1,79$ kg [95% CI: -2,11; -1,47], $p<0,00001$).
 - W badaniu Filozof 2010 dostępne dane nie pozwoliły na przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych, jednak zgodnie z publikacją w grupie WIL+MET obserwowano istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do grupy SU+MET (+0,08 kg vs +1,36 kg, $p<0,001$).
- w gospodarce lipidowej:
 - W badaniu Ferrannini 2009 wszystkie parametry lipidowe uległy większej poprawie w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET. Większość zmian była umiarkowana (<10% w porównaniu do wartości początkowych), ale stężenie trójglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (TC), wszystkich lipoprotein z wyjątkiem lipoprotein o wysokiej gęstości (nie-HDL-C) oraz lipoprotein o bardzo niskiej gęstości zmalało istotnie statystycznie bardziej w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET ($p<0,001$).
- w parametrach oceniających funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność:

- W badaniu Filozof 2010 w grupie WIL+MET obserwowano redukcję stężenia insuliny i proinsuliny na czczo od wartości wyjściowych, natomiast w grupie SU+MET - wzrost, co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami ($p < 0,001$ w przypadku obu punktów końcowych). Z kolei redukcja stosunku proinsulina/insulina oraz wskaźnika HOMA-IR była istotnie statystycznie większa w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (odpowiednio $p < 0,001$ i $p = 0,016$), co świadczy o lepszym funkcjonowaniu komórek beta oraz mniejszej insulinooporności w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika, jako terapii dodanych do metforminy na podstawie publikacji Matthews 2010, a więc po 104 tygodniach obserwacji, wykazała:

- w zakresie kontroli glikemii:
 - Wyniki badania Matthews 2010 w populacji ITT wskazują na istotnie statystycznie mniejszą redukcję HbA_{1c} względem wartości początkowych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET (MD=0,10 [95% CI: 0,04; 0,16], $p = 0,0004$), przy czym zgodnie z wnioskami autorów badania górna granica 97,5% przedziału ufności dla różnicy pomiędzy grupami MD=0,09 [97,5%: 0,0; 0,2] nie przekracza wcześniej zdefiniowanej wartości 0,3%, w związku z czym potwierdzono hipotezę *non-inferiority* - terapia WIL+MET jest nie gorsza od terapii SU+MET w redukcji HbA_{1c}. W badaniu Matthews 2010 w populacji PP nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET i SU+MET w redukcji HbA_{1c} od wartości początkowych (MD=0,04 [95% CI: -0,13; 0,21], $p = ns$).
 - Roczną zmianę HbA_{1c} (ang. *coefficient of failure*, CoF) oceniano pomiędzy 24 a 104 tyg. W populacji ITT, CoF był istotnie statystycznie lepszy w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (0,4% HbA_{1c} rocznie vs 0,5% HbA_{1c} rocznie, $p = 0,008$).
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w odsetku chorych z wyjściowym HbA_{1c} $\geq 7\%$, którzy osiągnęli poziom HbA_{1c} $< 7\%$ po 104 tyg. leczenia.
 - Poziom HbA_{1c} $< 7\%$ bez hipoglikemii po 104 tyg. leczenia osiągnął istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET (OR=1,39 [95% CI: 1,15; 1,67], $p = 0,0006$, RD=0,07 [95% CI: 0,03; 0,11], $p = 0,0005$, NNT_{104 tyg.}=15 [95% CI: 9; 33]).
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w odsetku chorych z HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ po 104 tyg. badania.
 - W grupie WIL+MET obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję FPG w porównaniu do grupy SU+MET po 104 tyg. badania w populacji ITT (MD=0,17 [95% CI: 0,03; 0,31], $p = 0,02$), przy czym w populacji PP nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
- w zmianie masy ciała od wartości początkowej:

- W badaniu Matthews 2010 obserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości początkowych w grupie WIL+MET (-0,26 kg) i wzrost średniej masy ciała w grupie SU+MET (+1,19 kg), co dało istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść WIL+MET (MD=-1,45 kg [95% CI: -1,76; -1,14], $p < 0,00001$).
- w gospodarce lipidowej:
 - Wildagliptyna wpływała umiarkowanie korzystnie na stężenie lipidów na czczo z istotnie statystycznie znaczącymi różnicami na korzyść WIL+MET w porównaniu do SU+MET w przypadku trójglicerydów ($p=0,039$), nie-HDL-C ($p < 0,001$) i cholesterolu całkowitego ($p < 0,001$).
- w parametrach oceniających funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność:
 - Stosunek proinsuliny do insuliny na czczo uległ istotnie statystycznie większej redukcji względem wartości początkowych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET ($p=0,001$), wskazując na lepsze funkcjonowanie komórek beta w grupie WIL+MET.
 - Insulinooporność, oceniana za pomocą wskaźnika HOMA-IR, wzrosła istotnie statystycznie mniej względem wartości początkowych w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET ($p=0,01$).
- w czasie utrzymywania się odpowiedzi na leczenie:
 - Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako czas od początkowej odpowiedzi (najniższy poziom HbA_{1c}, który został osiągnięty przez pacjenta w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia) do wzrostu o $>0,3\%$ w stosunku do początkowej odpowiedzi był dłuższy w grupie WIL+MET w porównaniu do SU+MET w każdej analizowanej populacji chorych. Jedynie w subpopulacji chorych z HbA_{1c} $<7\%$, czasem trwania choroby ≥ 5 lat oraz ≥ 10 lat nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.
- w poposiłkowym stężeniu poszczególnych parametrów:
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET i SU+MET w redukcji stężenia glukozy poposiłkowej oraz wskaźnika insulina/glukagon.
 - W grupie WIL+MET obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost stężenia insuliny od wartości wyjściowych w porównaniu do grupy SU+MET ($p=0,017$).
 - W grupie WIL+MET obserwowano redukcję poziomu glukagonu od wartości wyjściowych, natomiast w grupie SU+MET - wzrost, co dało istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść WIL+MET ($p < 0,001$). Wzrost stężenia GLP-1 był istotnie statystycznie większy w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET ($p < 0,001$), natomiast wzrost wskaźnika ISR-G - istotnie statystycznie mniejszy ($p=0,022$).

W badaniu Dei Cas 2017 wykazano długotrwały korzystny wpływ wildagliptyny na poziom EPC i SDF-1 α , tym samym sugerując korzystny wpływ na integralność naczyń, ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i zgonu, czego nie zaobserwowano w grupie

glibenklamidu. Spośród predefiniowanych, ocenianych w niniejszym przeglądzie punktów końcowych, w badaniu Dei Cas 2017 po 12 mies. obserwacji wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem redukcji poziomu HbA_{1c} (-0,7 vs -0,6%) i FPG (-26 vs -21 mg/dl) - w obu grupach obserwowano istotną poprawę glikemii na podobnym poziomie. Nie obserwowano również istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem zmiany BMI (-5 vs 0 kg/m²) oraz stężenia lipidów.

W badaniu Derosa 2014 po 6 mies. leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w redukcji HbA_{1c} (-1,0 vs -1,0%), stężenia glukozy na czczo FPG (-13 vs -14 mg/dl), stężenia glukozy poposiłkowej PPG (-17 vs -20 mg/dl), stężenia proinsuliny na czczo (-1,42 vs -1,47 µU/ml), stosunku proinsuliny do insuliny na czczo (-0,066 vs -0,098), stężenia glukagonu (-12,5 vs -6,9 pmol/l), stężenia HDL-C (+3,0 vs +2,0 mg/dl), wskaźnika r (-1,0 vs -0,4 ng/ml), RBP-4 (-14,5 vs 2,8) oraz stężenia wisfatyny (-11 vs -2,8 ng/ml). Po 6 mies. leczenia w grupie WIL+MET obserwowano redukcję masy ciała i BMI (-1,5 kg, -0,5 kg/m²), natomiast w grupie SU+MET obserwowano wzrost tych parametrów (+1,2 kg, +0,4 kg/m²), co dało istotne statystycznie różnice na korzyść WIL+MET (odpowiednio: p=0,041 i p=0,046). Po 6 mies. leczenia obserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami WIL+MET vs SU+MET pod względem stężenia insuliny na czczo (-0,7, +1,6 µU/ml, p=0,035), wskaźnika HOMA-IR (-0,85 vs +0,47, p=0,047), wskaźnika insulinowrażliwości M (+1,0 vs +0,6 µmol min⁻¹ kg⁻¹, p=0,039), stężenia cholesterolu całkowitego (-14,3 vs -2,6 mg/dl, p=0,048), stężenia LDL-C (-13,8 vs -1,2 mg/dl, p=0,044), stężenia trójglicerydów (-19,2 vs -17,4 mg/dl, p=0,043) oraz stężenia waspiny (-0,6 vs -0,1 ng/ml, p=0,044). Zgodnie z wnioskami autorów badania Derosa 2014, pomimo podobnej skuteczności WIL+MET oraz SU+MET w kontrolowaniu glikemii, terapia WIL+MET okazała się bardziej skuteczna w redukcji insulinooporności, poprawie funkcjonowania komórek beta oraz redukcji lipemii poposiłkowej.

Analiza bezpieczeństwa, dotycząca porównania WIL+MET vs SU+MET, na podstawie metaanalizy badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010 po 52 tyg. obserwacji, wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
 - Wyniki badania Ferrannini 2009 wskazują, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (OR=0,68 [95% CI: 0,57; 0,82], p<0,0001, RD=-0,07 [95% CI: -0,10; -0,03], p<0,0001, NNH=na), czego nie potwierdziły wyniki badania Filozof 2010, gdzie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie.
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia:
 - Wyniki badania Ferrannini 2009 wskazują, że zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (OR=0,60 [95% CI: 0,44; 0,82], p=0,001, RD=-0,03 [95% CI: -0,05; -0,01], p=0,001, NNH=na), czego nie potwierdziły wyniki badania Filozof 2010, gdzie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem:
 - Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, raportowane w badaniu Ferrannini 2009, występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (OR=0,38 [95% CI: 0,32; 0,46], $p < 0,00001$ RD=-0,18 [95% CI: -0,21; -0,15], $p < 0,00001$, NNH=na).
- poważne zdarzenia niepożądane:
 - Poważne zdarzenia niepożądane występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (OR=0,73 [95% CI: 0,58; 0,93], $p = 0,009$, RD=-0,02 [95% CI: -0,04; -0,01], $p = 0,009$, NNH=na).
- potwierdzone zdarzenia niepożądane sercowo- i mózgowo-naczyniowe:
 - Potwierdzone zdarzenia niepożądane sercowo- i mózgowo-naczyniowe, występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET (OR=0,55 [95% CI: 0,31; 0,96], $p = 0,04$, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,001], $p = 0,03$, NNH=na).
- zgony:
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem częstości występowania zgonów.
- hipoglikemia:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w badaniu Ferrannini 2009 po 52 tyg. leczenia występowała:
 - hipoglikemia łącznie: OR=0,09 [95% CI: 0,06; 0,13], $p < 0,00001$, RD=-0,15 [95% CI: -0,17; -0,12], $p < 0,00001$, NNH=na;
 - hipoglikemia ciężka: OR=0,05 [95% CI: 0,00; 0,80], $p = 0,03$, RD=-0,01 [95% CI: -0,01; -0,002], $p = 0,002$, NNH=na;
 - hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia: OR=0,04 [95% CI: 0,00; 0,73], $p = 0,03$, RD=-0,01 [95% CI: -0,01; -0,003], $p = 0,001$, NNH=na;
 - hipoglikemia u pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c <7%: OR=0,08 [95% CI: 0,04; 0,15], $p < 0,00001$, RD=-0,17 [95% CI: -0,20; -0,14], $p < 0,00001$, NNH=na.
- poszczególne zdarzenia niepożądane:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 52 tyg. obserwacji występowały zawroty głowy w badaniu Ferrannini 2009 (nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zawrotów głowy w badaniu Filozof 2010), zmęczenie, astenia, drżenie, nadpotliwość, głód.
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania zapalenia nosogardła, bólu głowy, grypy, biegunki, bólu pleców, nudności i nadciśnienia po 52 tyg. obserwacji.
- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:

- Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 52 tyg. obserwacji występowały zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania zaburzeń serca, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń psychicznych, zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń naczyniowych po 52 tyg. obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa, dotycząca porównania WIL+MET vs SU+MET, na podstawie publikacji Matthews 2010 po 104 tyg. obserwacji, wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały zdarzenia niepożądane łącznie: OR=0,78 [95% CI: 0,64; 0,95], p=0,01, RD=-0,03 [95% CI: -0,06; -0,01], p=0,01, NNH=na.
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: OR=0,76 [95% CI: 0,60; 0,97], p=0,03, RD=-0,02 [95% CI: -0,04; -0,00], p=0,02, NNH=na.
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=0,39 [95% CI: 0,34; 0,46], p<0,00001, RD=-0,19 [95% CI: -0,22; -0,16], p<0,00001, NNH=na.
- poważne zdarzenia niepożądane:
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w czasie 104 tyg. obserwacji.
- zgony:
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET pod względem częstości występowania zgonów w czasie 104 tyg. obserwacji.
- hipoglikemia:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET po 104 tyg. leczenia występowała hipoglikemia łącznie: OR=0,10 [95% CI: 0,07; 0,15], p<0,00001, RD=-0,16 [95% CI: -0,18; -0,14], p<0,00001, NNH=na.
- poszczególne zdarzenia niepożądane:

- Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały zawroty głowy, zmęczenie, astenia, drżenie, nadpotliwość, głód, obrzęk obwodowy.
- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania zapalenia nosogardła, bólu głowy, grypy, biegunki, bólu pleców, nudności, nadciśnienia, bólu kończyn, zapalenia oskrzeli, bólu stawów, zapalenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, zapalenia kości i stawów po 104 tyg. obserwacji.
- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:
 - Istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały zaburzenia ucha i błędnika, zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, nieprawidłowe wyniki badań, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.
 - Istotnie statystycznie częściej w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SU+MET w czasie 104 tyg. obserwacji występowały zakażenia i zarażenia pasożytnicze.
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania zaburzeń serca, zaburzeń oka, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń psychicznych, zaburzeń nerek i układu moczowego, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń naczyńowych po 52 tyg. obserwacji.

W badaniu De Cas 2017 w grupie SU+MET istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy WIL+MET obserwowano występowanie hipoglikemii łącznej (OR=0,04 [95% CI: 0,00; 0,83, p=0,04, RD=-0,21 [95% CI: -0,37; -0,04], p=0,01, NNH_{24 tyg.}=na). W grupie SU+MET wykazano trend w kierunku większej częstości występowania hipoglikemii łagodnej w porównaniu do grupy WIL+MET, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=0,06 [95% CI: 0,00; 1,10], p=ns, RD=-0,17 [95% CI: -0,32; -0,01], p=0,03, NNH_{24 tyg.}=na). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SU+MET w częstości występowania hipoglikemii ciężkiej.

W badaniu Derosa 2014 u 8/81 (10%) pacjentów w grupie SU/MET wystąpiła hipoglikemia prowadząca do przerwania leczenia, natomiast w grupie wildagliptyny nie odnotowano żadnego zdarzenia hipoglikemii powodującej przerwanie leczenia, co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść WIL (OR=0,05 [95% CI: 0,00; 0,88], p=0,04, RD=-0,10 [95% CI: -0,17; -0,03], p=0,004, NNH_{24 tyg.}=na).

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 - Lukashevich 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_{1c} oraz odsetku chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% i HbA_{1c} ≤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 + MET + INS vs PLA + MET + INS

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z metforminą i 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 metforminy i insuliny oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego porównującego bezpośrednio stosowanie wildagliptyny z placebo w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez (Kothny 2013), gdzie 61,5% chorych stosowało metforminę, przy czym w pierwszej kolejności korzystano z danych z raportu dla subpopulacji +MET (wyłącznie chorzy stosujący metforminę). Okres obserwacji wynosił 24 tyg.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do insuliny i metforminy (wyniki dla subpopulacji +MET, chyba że zaznaczono inaczej) po 24 tygodniach obserwacji, wykazała:

- w zakresie kontroli glikemii:
 - 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=-0,63 [95% CI: -0,88; -0,38], p<0,00001).
 - 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 (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_{24 tyg.}=7 [95% CI: 5; 13]).
 - W grupie WIL+INS+MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7% w porównaniu do grupy PLA+INS+MET po 24 tyg. leczenia (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_{24 tyg.}=7 [95% CI: 5; 13]). Taką samą zależność obserwowano u chorych z wyjściowym HbA_{1c} 7-8% (OR=5,82 [95% CI: 1,13; 30,05], p=0,04, RD=0,21 [95% CI: 0,03; 0,38], p=0,02, NNT_{24 tyg.}=5 [95% CI: 3; 33]).
 - W grupie WIL+INS+MET obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5% w porównaniu do grupy PLA+INS+MET po 24 tyg. leczenia (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_{24 tyg.}=13 [95% CI: 8; 36]).

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS+MET oraz PLA+INS+MET pod względem zmiany FPG od wartości wyjściowych.
- w zakresie zmiany masy ciała od wartości początkowych:
 - Obserwowano niewielki wzrost średniej masy ciała w grupie WIL+INS±MET (+0,1 kg) oraz redukcję w grupie PLA+INS±MET (-0,4 kg), jednak dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej dla różnicy na poziomie 0,5 kg pomiędzy grupami (wyniki dla populacji całkowitej).
- w zakresie zmiany średniej dobowej dawki insuliny:
 - Obserwowano większą redukcję średniej dobowej dawki insuliny w grupie WIL+INS±MET (-1,10 j./d) w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (-0,19 j./d) (MD=-0,91 j./d), jednak dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej (wyniki dla populacji całkowitej).
- w stosowaniu leków doraźnych:
 - 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 (wyniki dla populacji całkowitej).

Analiza bezpieczeństwa wildagliptyny w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do insuliny i metforminy (wyniki dla populacji całkowitej) po 24 tygodniach obserwacji, wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie:
 - Zdarzenia niepożądane łącznie występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (OR=1,51 [95% CI: 1,04; 2,19], p=0,03, RD=0,10 [95% CI: 0,01; 0,19], p=0,03, NNH_{24 tyg.}= 9 [95% CI: 5; 100]).
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+INS±MET oraz PLA+INS±MET w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku, zgonów i zdarzeń niepożądanych o określonym ryzyku.
- hipoglikemia:
 - 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, zakażenia górnych dróg oddechowych i drżenia.

- zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA:
 - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze występowały istotnie statystycznie częściej w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (OR=2,03 [95% CI: 1,07; 3,82], p=0,03, RD=0,06 [95% CI: 0,01; 0,12], p=0,03, NNH_{24 tyg.}=15 [95% CI: 8; 126] oraz 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_{24 tyg.}=12 [95% CI: 6; 118]).
 - Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zaburzeń psychicznych w grupie WIL+INS±MET w porównaniu do grupy PLA+INS±MET (OR=3,03 [95% CI: 0,96; 9,54], p=ns, RD=0,03 [95% CI: 0,001; 0,07], p=0,05, NNH_{24 tyg.}=28 [95% CI: 14; 1315]), jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.
 - 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

Do analizy efektywności praktycznej włączono 4 badania, z których większość dotyczyła porównania terapii dwulekowych: WIL+MET vs SU+MET. Wykazano, że w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wildagliptyna jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna w kontroli glikemii i jest związana z 2-4-krotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika. Wyniki opracowania wtórnego Ahrén 2014 wskazują, że efektywność wildagliptyny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest porównywalna ze skutecznością kliniczną uzyskaną w badaniach RCT, podczas gdy efektywność pochodnej sulfonilomocznika jest mniejsza w porównaniu do skuteczności klinicznej, co może być związane z obawą wystąpienia hipoglikemii. W związku z powyższym, można spodziewać się przewagi wildagliptyny nad pochodną sulfonilomocznika w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

12 Wnioski

Na podstawie zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą wykazuje nie gorszą skuteczność w kontroli glikemii niż pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. Większe korzyści wynikające ze stosowania wildagliptyny w połączeniu z metforminą pod względem kontroli glikemii wykazano w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. **Na podstawie badań dotyczących efektywności praktycznej dowiedziono, że stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą jest związane z istotnie statystycznie większą skutecznością w zakresie kontroli glikemii niż stosowanie pochodnej sulfonilomocznika i metforminy.**

Istotnie statystycznie większą korzyść kliniczną wildagliptyny nad pochodną sulfonilomocznika w terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą wykazano w zakresie zmiany masy ciała (obserwowano redukcję masy ciała w grupie wildagliptyny i wzrost masy ciała w grupie pochodnej sulfonilomocznika), zmiany parametrów lipidowych, czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, funkcjonowania komórek beta oraz insulinooporności.

Niekwestionowaną przewagą wildagliptyny nad pochodną sulfonilomocznika stanowi **istotnie statystycznie mniejsza częstość występowania hipoglikemii, w tym hipoglikemii ciężkiej i hipoglikemii powodującej przerwanie leczenia**, potwierdzona w badaniach klinicznych oraz badaniach efektywności praktycznej. Przewagę inhibitorów DPP-4 nad pochodnymi sulfonilomocznika pod względem mniejszej częstości występowania hipoglikemii potwierdzają wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022), wytyczne *American Diabetes Association* (ADA 2022) oraz wytyczne *Diabetes Canada* (DC 2020), które zalecają stosowanie inhibitorów DPP-4, do których należy wildagliptyna, w leczeniu cukrzycy typu 2 w sytuacji zagrożenia wystąpieniem hipoglikemii.

Na podstawie analizowanych dowodów można również wnioskować, że **wildagliptyna ma bardziej korzystny profil bezpieczeństwa niż pochodne sulfonilomocznika - stosowanie wildagliptyny związane było z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz kilku poszczególnych zdarzeń niepożądanych, przy braku przewagi pochodnej sulfonilomocznika nad wildagliptyną dla żadnego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa.**

WIL + MET + SU vs INS + MET + SU

Zbliżoną skuteczność pod względem redukcji HbA_{1c} 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 + MET + INS vs PLA + MET + INS

W badaniu **wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść wildagliptyny w zakresie kontroli glikemii, tj. zmiany HbA_{1c}**, 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_{1c}. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których występowały epizody hipoglikemii. Dostępne dane nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej dla różnicy w zmianie masy ciała na poziomie 0,5 kg pomiędzy grupami. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, jak również zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych była istotnie statystycznie większa w grupie wildagliptyny w porównaniu do grupy placebo, co jest uzasadnione w przypadku porównania z brakiem leczenia.

Opracowania wtórne

Wnioski z włączonych do przeglądu opracowań wtórnych wskazują na porównywalną skuteczność wildagliptyny i pochodnej sulfonilomocznika w kontroli glikemii, jednocześnie podkreślając **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. Wnioski autorów badań wtórnych wskazują na **mniej powikłań makronaczyniowych, mniej zdarzeń niepożądanych oraz większą insulinowrażliwość u chorych leczonych wildagliptyną** w porównaniu do pochodnej 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. W przypadku porównania z pochodną sulfonilomocznika **wildagliptynę charakteryzuje korzystny wpływ na masę ciała, profil lipidowy, funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność 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 badaniach efektywności praktycznej oraz 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. na kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trzylekowej, w wytycznych NICE 2022 - w terapii dwu- i trzylekowej, 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.

Podanie preparatu złożonego w postaci jednej tabletki może być również związane z podniesieniem komfortu pacjenta, a mniejsza liczba tabletek i wygoda dawkowania, przekładają się na **poprawę szeroko pojętej współpracy pacjenta z lekarzem (*adherence*)**, zarówno mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (*compliance*), jak i wytrwałością terapeutyczną (*persistance*), co pozwoli na dalsze zwiększanie skuteczności leczenia przeciwcukrzycowego.

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. 118. 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"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • 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).
<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"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <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"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.
<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"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<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"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<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"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<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"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
<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"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

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"> • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <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"> • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<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"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <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"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • 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 <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"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • 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.
<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"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
<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"> • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
<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"> nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
<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"> Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. 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. 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. 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. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 22.01.2019 r.]

13.4 Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

13.4.1 Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
 - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) *
 - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
 - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
 - a. seria kolejnych przypadków / reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków *
 - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania / nie określona
3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
 - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej *
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
 - c. brak opisu
4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
 - a. brak choroby w wywiadzie *
 - b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy *

- c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
 - d. spontaniczne raportowanie / tylko dokumentacja medyczna
 - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
- a. tak *
 - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
- a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach *
 - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
 - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

13.4.2 Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
- a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji *
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
- a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
- a. tak *
 - b. nie
 -

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) *
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *
 - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a. tak *
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano

13.5 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:

$$\sqrt{(1/n_{\text{INTERWENCJA}} - 1/N_{\text{INTERWENCJA}}) + (1/n_{\text{KOMPARATOR}_1} - 1/N_{\text{KOMPARATOR}_1})}$$
;
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:

$$\sqrt{(1/n_{\text{KOMPARATOR}_2} - 1/N_{\text{KOMPARATOR}_2}) + (1/n_{\text{KOMPARATOR}_1} - 1/N_{\text{KOMPARATOR}_1})}$$
;
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.

⁶ SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

13.6 Spis badań włączonych

Tab. 119. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - WIL + MET vs SU + MET		
1	Ferrannini 2009	<p>Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2009 Feb;11(2):157-66.</p> <p>Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2010 Sep;12(9):780-9.</p> <p>Ahrén B, Foley JE, Ferrannini E, Matthews DR, Zinman B, Dejager S, Fonseca VA. Changes in prandial glucagon levels after a 2-year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. <i>Diabetes Care.</i> 2010 Apr;33(4):730-2.</p> <p>Ahrén B, Foley JE, Dejager S, Akacha M, Shao Q, Heimann G, Dworak M, Schweizer A. Higher Risk of Hypoglycemia with Glimepiride Versus Vildagliptin in Patients with Type 2 Diabetes is not Driven by High Doses of Glimepiride: Divergent Patient Susceptibilities? <i>Diabetes Ther.</i> 2014 Dec;5(2):459-69.</p> <p>Bader G, Geransar P, Schweizer A. Vildagliptin more effectively achieves a composite endpoint of HbA_{1c} < 7.0% without hypoglycaemia and weight gain compared with glimepiride after 2 years of treatment. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2013 Jun;100(3):e78-81.</p> <p>Raport Novartis: https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=2649 [dostęp 24.06.2022 r.].</p>
2	Filozof 2010	<p>Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. <i>Diabet Med.</i> 2010 Mar;27(3):318-26.</p> <p>Raport Novartis: https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=2851 [dostęp 24.06.2022 r.].</p>
3	Dei Cas 2017	<p>Dei Cas A, Spigoni V, Cito M, Aldigeri R, Ridolfi V, Marchesi E, Marina M, Derlindati E, Aloe R, Bonadonna RC, Zavaroni I. Vildagliptin, but not glibenclamide, increases circulating endothelial progenitor cell number: a 12-month randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2017 Feb 23;16(1):27.</p>
4	Derosa 2014	<p>Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, Fogari E, D'Angelo A, Maffioli P. Vildagliptin compared to glimepiride on post-prandial lipemia and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. <i>Metabolism.</i> 2014 Jul;63(7):957-67.</p>
Badania pierwotne - WIL + SU + MET vs PLA + SU + MET		
1	Lukashevich 2014	<p>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.</p> <p>Raport Novartis:</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=7383 [dostęp 24.06.2022 r.].
Badania pierwotne - INS + SU + MET vs PLA + SU + MET		
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.
Badania pierwotne - WIL + MET + INS vs PLA + MET + INS		
1	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: https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=7264 [dostęp 24.06.2022 r.]
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Alkahtani 2020	Alkahtani M, Elmubark A, Yami MA. Comparison of efficacy of dipeptidyl peptidase-4-inhibitor versus sulfonylureas in type 2 diabetes patients inadequately controlled with metformin; A narrative review. <i>Indian Journal of Public Health Research and Development</i> . 2020;11(7):1417-1423.
2	Dicembrini 2020a	Dicembrini I, Monterecci 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.
3	Dicembrini 2020b	Dicembrini I, Nreu B, Monterecci 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.
4	Elmubark 2020	Elmubark A, Alkahtani M, Yami MA. Comparison of safety and economic burden of dipeptidyl peptidase-4-inhibitor versus sulfonylureas in type 2 diabetes patients inadequately controlled with metformin; a narrative review. <i>Indian Journal of Public Health Research and Development</i> . 2020; 11(7):1116-1122.
5	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.
6	Madsen 2019	Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, Richter B, Hemmingsen B. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2019 Apr 18;4(4):CD012368.
7	Mannucci 2021	Mannucci E, Nreu B, Monterecci 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.
8	Peng 2019	Peng Y, Chen SH, Liu XN, Sun QY. Efficacy of different antidiabetic drugs based on metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A network

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		meta-analysis involving eight eligible randomized-controlled trials. <i>J Cell Physiol.</i> 2019 Mar;234(3):2795-2806.
9	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.
10	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.
11	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.
Badania pierwotne - efektywność praktyczna (SIT+MET)		
1	EDGE	<p>Mathieu C, Barnett AH, Brath H, Conget I, de Castro JJ, Göke R, Márquez Rodríguez 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Göke R, Gruenberger JB, Bader G, Dworak M. Real-life efficacy and safety of vildagliptin compared with sulfonylureas as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus in Germany. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2014 May;30(5):785-9.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
2	Blüher 2012 (PROVIL)	Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, Dworak M. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice-results of the PROVIL-study. <i>World J Diabetes.</i> 2012 Sep 15;3(9):161-9.
3	Detournay 2015	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.
4	Kolaczynski 2016	Kolaczynski WM, Hankins M, Ong SH, Richter H, Clemens A, Toussi M. Microvascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Vildagliptin vs. Sulfonylurea: A Retrospective Study Using German Electronic Medical Records. <i>Diabetes Ther.</i> 2016 Sep;7(3):483-96.

13.7 Spis badań wykluczonych

Tab. 120. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - wildagliptyna		
1	Berndt-Zipfel C, Michelson G, Dworak M, Mitry M, Löffler A, Pfützner A, Forst T. Vildagliptin in addition to metformin improves retinal blood flow and erythrocyte deformability in patients with type 2 diabetes mellitus - results from an exploratory study. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2013 Apr 8;12:59.	Liczba pacjentów <50.
2	Forst T, Dworak M, Berndt-Zipfel C, Löffler A, Klamp I, Mitry M, Pfützner A. Effect of vildagliptin compared to glimepiride on postprandial proinsulin processing in the β cell of patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Jun;15(6):576-9.	Liczba pacjentów <50.
3	Gullapalli H, Desai S. Comparison of Efficacy and Safety of Metformin and Vildagliptin Versus Metformin and Glimepiride in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. <i>National journal of physiology, pharmacy and pharmacology</i> 2018;8:521-525.	Brak randomizacji.
4	Hissa MR, Cavalcante LL, Guimarães SB, Hissa MN. A 16-week study to compare the effect of vildagliptin versus gliclazide on postprandial lipoprotein concentrations and oxidative stress in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. <i>Diabetol Metab Syndr.</i> 2015 Jul 11;7:62.	Liczba pacjentów <50.
5	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.
6	Jeon HJ, Oh TK. Comparison of vildagliptin-metformin and glimepiride-metformin treatments in type 2 diabetic patients. <i>Diabetes Metab J.</i> 2011 Oct;35(5):529-35.	Populacja azjatycka.
7	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.
8	Kim G, Oh S, Jin SM, Hur KY, Kim JH, Lee MK. The efficacy and safety of adding either vildagliptin or glimepiride to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2017 Aug;18(12):1179-1186.	Liczba pacjentów <50, populacja azjatycka.
Opracowania wtórne		
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	Ahrén B, Mathieu C, Bader G, Schweizer A, Foley JE. Efficacy of vildagliptin versus sulfonylureas as add-on therapy to metformin:	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, brak

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	comparison of results from randomised controlled and observational studies. <i>Diabetologia</i> . 2014 Jul;57(7):1304-7.	cech przeglądu systematycznego.
3	Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, Bouza C, Saz-Parkinson Z, Rivas-Ruiz R, Gonzalez-Canudas J. Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. <i>Int J Clin Pract</i> . 2015 Mar;69(3):292-304.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
4	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.
5	Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2016 Nov;82(5):1291-1302.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
6	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.
7	Bekiari 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.
8	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.
9	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.
10	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH optimal therapy report. Second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis. August 2010. https://www.cadth.ca/media/pdf/C1110_SR_Report_final_e.pdf [dostęp: 30.06.2022 r.]	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
11	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.
12	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.
13	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.
14	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.
15	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.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
16	Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D. Baseline glyceemic 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.
17	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.
18	Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. <i>BMJ Open</i> . 2015 Feb 16;5(2):e005892.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
19	Fass AD, Gershman JA. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with metformin. <i>Adv Ther</i> . 2013 Apr;30(4):337-53.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
20	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.
21	Gao W, Wang Q, Yu S. Efficacy, safety and impact on B-cell function of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors plus metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes and the difference between Asians and Caucasians: a meta-analysis. <i>J Endocrinol Invest</i> . 2016 Sep;39(9):1061-74.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019, niewłaściwy komparator.
22	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).
23	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.
24	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.
25	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, brak cech przeglądu systematycznego [†] .
26	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.
27	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.
28	Kongwacharapong 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.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
29	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.
30	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.
31	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.
32	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.
33	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.
34	Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2012 Sep;14(9):810-20.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
35	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.
36	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.
37	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.
38	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.
39	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).
40	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.
41	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).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
42	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.
43	Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, Zaccaro E, Coleman CI. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2015 Apr 28;10(4):e0125879.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
44	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.
45	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.
46	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.
47	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.
48	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.
49	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.
50	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.
51	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.
52	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.
53	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.
54	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).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
55	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
56	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.
57	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
58	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.
59	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.
60	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.
61	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.
62	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.
63	Silveri GA, Dicembrini I, Nreu B, Monterecci 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.
64	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.
65	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.
66	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.
67	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.
68	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.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
69	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.
70	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.
71	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.
72	Xu T, Zhan M, Jiang X. Efficacy and Safety of Vildagliptin Combined with Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic review and Meta-analysis. <i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> 2016;9(6):9495-9503.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
73	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.
74	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.
75	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.
76	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.
77	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.
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Ayvaz G, Keskin L, Akin F, Dokmetas HS, Tasan E, Ar IB, Uren E; GALATA Study Group. Real-life safety and efficacy of vildagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in Turkey - GALATA study. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2015 Apr;31(4):623-32.	Liczba pacjentów <1000, brak wyników dla analizowanych porównań (badanie jednoramienne).
2	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.
3	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.
4	Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2016 Jul;117:39-47.	Brak wyników dla analizowanych porównań.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
5	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 glycaemic 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.
5	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.
6	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.
7	Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. <i>Ann Med</i> . 2016;48(4):224-34.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
8	Melzer Cohen C, Davis C, Shalev V, Chodick G. Effectiveness of vildagliptin as add-on to metformin monotherapy among uncontrolled type 2 diabetes mellitus patients in a real-world setting. <i>J Diabetes</i> . 2018 Jan;10(1):68-72.	Liczba pacjentów <1000.
9	Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2014 Oct;16(10):977-83.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
10	Osonoi T, Saito M, Koda N, Douguchi S, Nakano T, Ofuchi K, Katoh M. Add-On Therapy with DPP-4 Inhibitors May Improve Renal Function Decline in α -Glucosidase Inhibitor and Metformin Users: A Retrospective Observational Study. <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> . 2020 Oct 5;13:3497-3506.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
11	Rombopoulos G, Hatzikou M, Athanasiadis A, Elisaf M. Treatment Compliance with Fixed-Dose Combination of Vildagliptin/Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy: A 24-Week Observational Study. <i>Int J Endocrinol</i> . 2015;2015:251485.	Liczba pacjentów <1000, brak wyników dla analizowanych porównań.
12	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.
13	Saglietti G, Placentino G, Schellino A. Observational study on dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a real-life analysis on 360 patients from the ASL VCO territory in Italy. <i>Clin Drug Investig</i> . 2014 Jul;34(7):513-9.	Liczba pacjentów <1000, brak wyników dla analizowanych porównań.
14	Sarkar BS, Mukherjee S, Maji M, Biswas S. A Prospective Observational Study to Compare the Efficacy and Adverse Effects of Glimepiride and Vildagliptin Added to Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Journal of Clinical and Diagnostic Research</i> 13(2): OC09-OC11.	Liczba pacjentów <1000.
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.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
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	Wilding J, Godec T, Khunti K, Pocock S, Fox R, Smeeth L, Clauson P, Fenici P, Hammar N, Medina J. Changes in HbA1c and weight, and treatment persistence, over the 18 months following initiation of second-line therapy in patients with type 2 diabetes: results from the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink. <i>BMC Med.</i> 2018 Jul 16;16(1):116.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
20	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.
21	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.
22	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.
23	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.

* również przeglądy systematyczne przeprowadzone w więcej niż jednej bazie, przy czym tylko w jednej z następujących: PubMed, EMBASE, *Cochrane Library*, zgodnie z kryteriami wykluczenia.

13.8 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 121. Krytyczna ocena badania Ferrannini 2009.

Ferrannini 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.	402 ośrodki w 25 krajach	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania metforminy. N=2 789 (52 tyg. - analiza częściowa)	WIL 50 mg /2xd, N=1 396 GLIM do 6 mg/d, średnio 4,5 mg/d, N=1 393	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA_{1c} od wartości wyjściowych. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek odpowiedzi HbA_{1c}; zmiana HbA_{1c} od wartości początkowych w zależności od wyjściowej kategorii HbA_{1c} i grupy wiekowej; zmiana FPG od wartości początkowych; zmiana masy ciała od wartości początkowych; zdarzenia niepożądane; poważne zdarzenia niepożądane; hipoglikemia i ciężka hipoglikemia. 	AOTMIT: II A Jadad: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni i kobiety (niepłodne lub stosujące medycznie zatwierdzoną metodę antykoncepcji) w wieku 18-73 lata z cukrzycą typu 2, HbA_{1c} na poziomie 6,5-8,5% i BMI na poziomie 22-45 kg/m², otrzymujący metforminę od ≥3 miesięcy, przy czym stabilną dawkę na poziomie ≥1500 mg/d od ≥4 tygodni przed wizytą przesiewową. 			<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą wtórną w wywiadzie; ostre powikłania metaboliczne cukrzycy w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ostre infekcje, które mogą wpływać na kontrolę glikemii w ciągu 4 tyg. przed wizytą przesiewową; poważne zdarzenia sercowe (torsades de pointes lub częstoskurcz komorowy w wywiadzie; przeszłoma interwencja wieńcowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy; zawał mięśnia sercowego, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych, niestabilna dusznica bolesna lub udar w ciągu ostatnich 6 mies.; zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia, wydłużony odstęp QTc) lub klinicznie istotna choroba wątroby lub nerek; niepoprawne wyniki badań laboratoryjnych: ALT lub AST > 3 × GGN, bilirubina bezpośrednia > 1,3 × GGN, poziom kreatyniny w surowicy ≥ 132 μmol/l u mężczyzn oraz ≥ 123 μmol/l u kobiet, istotne klinicznie odchylenia poziomu TSH w czasie wizyty przesiewowej; poziom trójglicerydów na czczo > 7,9 mmol/l. 		
Komentarz:					
ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; BMI - wskaźnik masy ciała; FPG - stężenie glukozy na czczo; GGN - górna granica normy; GLIM - glicemipryd; HbA _{1c} - hemoglobina glikowana; TSH - hormon tyreotropowy; WIL - wildagliptyna.					

Tab. 122. Krytyczna ocena badania Matthews 2010.

Matthews 2010					
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.	402 ośrodki w 25 krajach	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania metforminy. N=3 118 (104 tyg. - analiza końcowa)	WIL 50 mg/2xd, N=1 562 GLIM do 6 mg/d, średnio 4,5 mg/d, N=1 556	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA_{1c} od wartości wyjściowych. Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%; odsetek chorych z wyjściowym HbA_{1c} >6,5%, którzy osiągnęli HbA_{1c} ≤6,5%; redukcja HbA_{1c} od wartości początkowych; roczna procentowa zmiana HbA_{1c} (ang. coefficient of failure, CoF); zmiana FPG od wartości początkowych; zmiana masy ciała od wartości początkowych; zmiana stężenia lipidów na czczo; parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność; utrzymywanie się efektów leczenia*; zdarzenia niepożądane; poważne zdarzenia niepożądane; hipoglikemia i ciężka hipoglikemia. 	AOTMIT: II A Jadad: 4
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni i kobiety (niepłodne lub stosujące medycznie zatwierdzoną metodę antykoncepcji) w wieku 18-73 lata z cukrzycą typu 2, HbA_{1c} na poziomie 6,5-8,5% i BMI na poziomie 22-45 kg/m², otrzymujący metforminę od ≥3 miesięcy, przy czym stabilną dawkę na poziomie ≥1500 mg/d od ≥4 tygodni przed wizytą przesiewową. 		<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą wtórną w wywiadzie; ostre powikłania metaboliczne cukrzycy w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ostre infekcje, które mogą wpływać na kontrolę glikemii w ciągu 4 tyg. przed wizytą przesiewową; poważne zdarzenia sercowe (torsades de pointes lub częstoskurcz komorowy w wywiadzie; przeszłoma interwencja wieńcowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy; zawał mięśnia sercowego, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych, niestabilna dusznica bolesna lub udar w ciągu ostatnich 6 mies.; zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia, wydłużony odstęp QTc) lub klinicznie istotna choroba wątroby lub nerek; niepoprawne wyniki badań laboratoryjnych: ALT lub AST >3 × GGN, bilirubina bezpośrednia >1,3 × GGN, poziom kreatyniny w surowicy ≥132 μmol/l u mężczyzn oraz ≥123 μmol/l u kobiet, istotne klinicznie odchylenia poziomu TSH w czasie wizyty przesiewowej; poziom trójglicerydów na czczo > 7,9 mmol/l. 			
Komentarz:					
ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; BMI - wskaźnik masy ciała; FPG - stężenie glukozy na czczo; GGN - górna granica normy; GLIM - glimepiryd; HbA _{1c} - hemoglobina glikowana; TSH - hormon tyreotropowy; WIL - wildagliptyna.					

Tab. 123. Krytyczna ocena badania Filozof 2010.

Filozof 2010					
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.	220 ośrodków w 22 krajach	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania metforminy. N=1007 (52 tyg.)	WIL 50 mg/2xd, N=513 GLIK do 320 mg/d, N=494	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA_{1c} od wartości wyjściowych. Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7,0% i ≤6,5%; zmiana FPG od wartości początkowych; zmiana masy ciała od wartości początkowych; funkcjonowanie komórek beta (stężenie proinsuliny na czczo, stosunek proinsuliny do insuliny, HOMA-B); insulinooporność (stężenie insuliny na czczo, HOMA-IR); zmiana HbA_{1c} w subpopulacjach w zależności od wyjściowego HbA_{1c}, wieku, płci i BMI; zdarzenia niepożądane. 	AOTMIT: II A Jadad: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni i kobiety (niepłodne lub stosujące medycznie zatwierdzoną metodę antykoncepcji) w wieku 18-78 lat z cukrzycą typu 2 i HbA_{1c} na poziomie 7,5-11,0%, otrzymujący metforminę od ≥3 miesięcy, przy czym stabilną dawkę na poziomie ≥1500 mg/d od ≥4 tygodni przed wizytą przesiewową. 			<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z cukrzycą typu 1, cukrzycą wywołaną uszkodzeniem trzustki lub cukrzycą wtórną (zespół Cushinga i akromegalia) w wywiadzie; ostre powikłania metaboliczne cukrzycy (kwasica ketonowa lub stan hiperosmolalny) w ciągu ostatnich 6 miesięcy; poważne zdarzenia sercowe (torsades de pointes, trwałe i klinicznie istotny częstoskurcz komorowy lub migotanie komór; przeszłoma interwencja wieńcowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy; zawał mięśnia sercowego, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych, niestabilna dusznica bolesna lub udar w ciągu ostatnich 6 mies.; zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia, wydłużony odstęp QTc) lub klinicznie istotna choroba wątroby lub nerek; niepoprawne wyniki badań laboratoryjnych: ALT lub AST >2 × GGN, bilirubina całkowita >2 × GGN, poziom kreatyniny w surowicy ≥132 μmol/l u mężczyzn oraz ≥123 μmol/l u kobiet, pozytywny wynik dla antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub C, nieprawidłowy klirens kreatyniny w wywiadzie, istotne klinicznie odchylenia poziomu TSH w czasie wizyty przesiewowej; poziom trójglicerydów na czczo >7,9 mmol/l. 		
Komentarz:					
ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; BMI - wskaźnik masy ciała; FPG - stężenie glukozy na czczo; GGN - górna granica normy; GLIK - glikazyd; HbA _{1c} - hemoglobina glikowana; NYHA - New York Heart Association; TSH - hormon tyreotropowy; WIL - wildagliptyna.					

Tab. 124. Krytyczna ocena badania Dei Cas 2017.

Dei Cas 2017					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1 ośrodek we Włoszech	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania metforminy. N=64 (12 mies.)	WIL 100 mg/d, N=40 GLIB 2,5-5 mg 2xd, N=24	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> zmiana liczby komórek progenitorowych śródbłonka (EPC) w 4 i 12 mies. leczenia od wartości początkowych. Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu zrębowego czynnika wzrostu w 4 i 12 mies. leczenia od wartości początkowych; zdarzenia niepożądane; częstość i stopień ciężkości hipoglikemii; hiperglikemia pow. przerw. leczenia po 4 mies.; stosowanie leków doraźnych z powodu hiperglikemii; nieprawidłowości w badaniu fizykalnym lub badaniach laboratoryjnych. 	AOTMIT: II A Jadad: 3
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 35 lat z ustalonym rozpoznaniem cukrzycy typu 2 wg kryteriów ADA, z czasem trwania choroby ≥ 1 rok, z niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą metforminy (HbA_{1c} 7-9%, 53-75 mmol/mol) oraz BMI 20-40 kg/m². Stosowanie metforminy w monoterapii w stabilnej dawce 1,5 g/d (lub maksymalnej tolerowanej dawce) w ciągu 3 mies. przed wizytą przesiewową. 			<ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca typu 1 lub cukrzyca wtórna; znaczna progresja powikłań makro- i mikronaczyniowych w ciągu 6 mies. przed wizytą; ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki, pankreatektomia, operacja żołądka, nieswoiste zapalenie jelit, niewydolność narządów lub inne ciężkie choroby ograniczające oczekiwaną długość życia w wywiadzie; leki zaburzające poziom glukozy we krwi (np. kortykosteroidy) lub ostre choroby (np. infekcje) w ciągu 3 mies. przed wizytą przesiewową; stan zapalny/infekcyjny/przewlekła choroba autoimmunologiczna; przeciwwskazania do terapii metforminą, w tym m.in. przewlekła niewydolność nerek lub stężenie kreatyniny we krwi $> 1,5$ mg/dl, ciężka niewydolność oddechowa, itp.; przeciwwskazania do stosowania pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4; klinicznie istotne zaburzenia psychiczne; jakikolwiek istotne klinicznie nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, badaniach laboratoryjnych (przewlekłe choroby wątroby, w tym zakażenia HBV i HCV, markery wątrobowe powyżej 2-krotności GGN) lub parametrach życiowych w czasie badań przesiewowych; ciąża. 		
Komentarz:					
ADA - American Diabetes Association; BMI - wskaźnik masy ciała; DPP-4 - dipeptydylopeptydaza 4; GGN - górna granica normy; GLIB - glibenklamid; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; WIL - wildagliptyna.					

Tab. 125. Krytyczna ocena badania Derosa 2014.

Derosa 2014					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1 ośrodek we Włoszech	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania metforminy. N=167 (24 tyg.)	WIL 50 mg/2xd, N=86 GLIM 2mg/3xd, N=81	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • brak. Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • masa ciała, BMI, HbA_{1c}, FPG, PPG, FPI, HOMA-IR, FPPr, FPPr/FPI, glukagon, wskaźnik M, TC, LDL-C, HDL-C, Tg, wskaźnik r, RBP-4, waspina, wisfatyna. 	AOTMIT: II A Jadad: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy rasy kaukaskiej z cukrzycą typu 2 w wieku ≥18 lat obu płci z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA_{1c} 7-9%) pomimo stosowania metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce. 			<ul style="list-style-type: none"> • Kwasica ketonowa lub niestabilna/szybko postępująca retinopatia, nefropatia lub neuropatia; • zaburzenia czynności wątroby (poziom aminotransferazy i/lub gammaglutamylotransferazy powyżej GGN dla wieku i płci); • zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny we krwi powyżej GGN dla wieku i płci); • ciężka anemia; • pacjenci przyjmujący statyny oraz leki mające wpływ na profil lipidowy; • pacjenci z poważną chorobą układu krążenia (zastoinowa niewydolność serca stopnia I-IV wg NYHA lub zawał serca lub udar) lub chorobą naczyń mózgowych w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania; • pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie; • kobiety w ciąży, karmiące piersią, w wieku rozrodczym niestosujące odpowiednich metod antykoncepcyjnych. 		
Komentarz:					
BMI - wskaźnik masy ciała; FPG - stężenie glukozy na czczo; FPI - stężenie insuliny na czczo; FPPr - stężenie proinsuliny na czczo; GGN - górna granica normy; GLIM - glimepiryd; HbA _{1c} - hemoglobina glikowana; NYHA - New York Heart Association; PPG - stężenie glukozy po posiłku; TC - cholesterol całkowity; LDL-C - cholesterol o niskiej gęstości, HDL-C - cholesterol o wysokiej gęstości; Tg - trójglicerydy; r - oporność; RBP-4 - białko wiążące retinol typu 4; WIL - wildagliptyna.					

Tab. 126. Krytyczna ocena badania Lukashevich 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"> zmiana poziomu HbA1c do 24 tyg. lub do ostatniej wizyty. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana FPG od wartości wyjściowych do 24 tyg. odsetek pacjentów z HbA1c <7% i ≤6,5%; zdarzenia niepożądane; wyniki badań biochemicznych i hematologicznych, elektrokardiogram, parametry życiowe. 	AOTMIT: II A Jadad: 3
Kryteria włączenia ^			Kryteria wykluczenia ^		
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 18-80 lat z cukrzycą typu 2, BMI na poziomie 22-45 kg/m², z niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania stabilnej dawki OADs przez ≥12 tyg. przed wizytą przesiewową. 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%). 			<ul style="list-style-type: none"> FPG ≥15,0 mmol/l; istotne klinicznie choroby wątroby, nerek lub sercowo-naczyniowe; istotne nieprawidłowości laboratoryjne; kobiety w ciąży lub karmiące piersią. 		
Komentarz:					
BMI - wskaźnik masy ciała; FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA _{1c} - hemoglobina glikowana; OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe; PLA - placebo; SU - pochodna sulfonilomocznika; TZD - tiazolidynedion; WIL - wildagliptyna.					

Tab. 127. 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	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA_{1c} do 26 tyg. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała, zmiana obwodu talii, zmiana FPG, zmiana PPG, zmiana funkcji komórek β (stosunek proinsuliny do C-peptydu), zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, częstość rytmu serca, zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii. 	AOTMIT: II A Jadad: 3*
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> Wiek: 18-80 lat; cukrzyca typu 2 leczona OAD przez minimum 3 miesiące; BMI ≤ 45 kg/m²; HbA_{1c}: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (>1 OAD); stosowanie metforminy 2g/d + glimepirydu 4 mg/d przez minimum 3 tyg. i FPG: 7,5-12,8 mmol/l. 		<ul style="list-style-type: none"> Insulinoterapia przez okres 3 miesięcy przed badaniem (wyjątek stanowi krótkotrwała terapia wdrożona ze względu na chorobę współistniejącą) stosowanie leków innych niż OAD, które mogą mieć wpływ na poziom glukozy we krwi; niewydolność wątroby lub nerek; choroba nowotworowa; klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa; retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki; nadciśnienie tętnicze (≥ 180/100 mmHg); nawracające epizody hipoglikemii w wywiadzie lub nieświadomość hipoglikemii; obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV; ciąża. 			
Komentarz:					
BMI - wskaźnik masy ciała; FPG - stężenie glukozy we krwi na czczo; GLA - insulina glargine; HbA _{1c} - 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 liraglutynu, której nie uwzględniono w niniejszej analizie).					

Tab. 128. 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: <ul style="list-style-type: none"> Zmiana HbA_{1c} od wartości wyjściowych. Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Zmiana HbA_{1c} 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
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> 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. 			<ul style="list-style-type: none"> Ostre powikłania metaboliczne (np. kwasica ketonowa); ostra lub przewlekła choroba wątroby; zawał serca, operacja pomostowania tętnic wieńcowych, przeszkoła interwencja wieńcowa, udar lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu ostatnich 6 miesięcy; niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy; aktualna diagnoza niewydolności serca (klasa III lub IV wg NYHA). 		
Komentarz:					
FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA _{1c} - hemoglobina glikowana; INS - insulina; MET - metformina; NYHA - <i>New York Heart Association</i> ; PLA - placebo; WIL - wildagliptyna.					

13.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 129. 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, 13.6	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, 13.6, 13.7	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).....	56
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).	57
Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 24 tyg. WIL+MET vs SU+MET (OR).	82
Ryc. 4. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 24 tyg. WIL+MET vs SU+MET (RD).	83
Ryc. 5. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 52 tyg. WIL+MET vs SU+MET (OR).	83
Ryc. 6. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 52 tyg. WIL+MET vs SU+MET (RD).	83
Ryc. 7. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 104 tyg. WIL+MET vs SU+MET (OR).	83
Ryc. 8. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 104 tyg. WIL+MET vs SU+MET (RD).	84
Ryc. 9. Chorzy, którzy przerwali badanie Kothny 2013. WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET - 24 tyg. obserwacji (OR).	84
Ryc. 10. Chorzy, którzy przerwali badanie Kothny 2013. WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET - 24 tyg. obserwacji (RD).	85
Ryc. 11. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA _{1c} (%) od wartości wyjściowych po 52 tyg. obserwacji - populacja PP oraz ITT.....	95
Ryc. 12. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA _{1c} (%) od wartości początkowych po 52 tyg. obserwacji w różnych subpopulacjach chorych - populacja PP, cz. 1.	96
Ryc. 13. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA _{1c} (%) od wartości początkowych po 52 tyg. obserwacji w różnych subpopulacjach chorych - populacja PP, cz. 2.	97
Ryc. 14. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Roczna procentowa zmiana HbA _{1c} po 52 tyg. obserwacji.....	98
Ryc. 15. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 52 tyg. obserwacji (OR).	98
Ryc. 16. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 52 tyg. obserwacji (RD).	99
Ryc. 17. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% po 52 tyg. leczenia (OR).	100
Ryc. 18. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% po 52 tyg. leczenia (RD).	101
Ryc. 19. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii po 52 tyg. leczenia (OR).	102
Ryc. 20. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii po 52 tyg. leczenia (RD).	102
Ryc. 21. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} ≤6,5% po 52 tyg. leczenia (OR).	103

Ryc. 22. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} ≤6,5% po 52 tyg. leczenia (RD).....	103
Ryc. 23. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA _{1c} o ≥1% po 52 tyg. leczenia (OR).....	104
Ryc. 24. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA _{1c} o ≥1% po 52 tyg. leczenia (RD).....	104
Ryc. 25. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA _{1c} o ≥0,7% po 52 tyg. leczenia (OR).....	105
Ryc. 26. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA _{1c} o ≥0,7% po 52 tyg. leczenia (RD).....	105
Ryc. 27. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA _{1c} o ≥0,5% po 52 tyg. leczenia (OR).....	106
Ryc. 28. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA _{1c} o ≥0,5% po 52 tyg. leczenia (RD).....	106
Ryc. 29. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana FPG (mmol/l) od wartości początkowych po 52 tyg. obserwacji - populacja PP.....	107
Ryc. 30. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 52 tyg. obserwacji.....	108
Ryc. 31. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne w ciągu 52 tyg. leczenia (OR).....	108
Ryc. 32. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne w ciągu 52 tyg. leczenia (RD).....	108
Ryc. 33. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA _{1c} (%) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji - populacja PP oraz ITT.....	110
Ryc. 34. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% po 104 tyg. leczenia - populacja PP (OR).....	111
Ryc. 35. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% po 104 tyg. leczenia - populacja PP (RD).....	111
Ryc. 36. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii po 104 tyg. leczenia - populacja PP (OR).....	112
Ryc. 37. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii po 104 tyg. leczenia - populacja PP (RD).....	112
Ryc. 38. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii i bez wzrostu masy ciała po 104 tyg. leczenia - populacja PP (OR).....	114
Ryc. 39. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii i bez wzrostu masy ciała po 104 tyg. leczenia - populacja PP (RD).....	115
Ryc. 40. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} ≤6,5% po 104 tyg. leczenia (OR).....	116
Ryc. 41. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} ≤6,5% po 104 tyg. leczenia (RD).....	116
Ryc. 42. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana FPG (mmol/l) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji - populacja PP.....	117
Ryc. 43. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji.....	117

Ryc. 44. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie - populacja PP, cz. 1.	119
Ryc. 45. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie - populacja PP, cz. 2.	120
Ryc. 46. Schemat porównania pośredniego WIL+MET+SU z GLA+MET+SU.	123
Ryc. 47. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Zmiana HbA _{1c} (%) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.	128
Ryc. 48. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 24 tyg. leczenia (OR).	128
Ryc. 49. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. z odpowiedzią na leczenie po 24 tyg. leczenia (RD).	128
Ryc. 50. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA _{1c} ≥7%, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% po 24 tyg. leczenia (OR).	129
Ryc. 51. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z wyjściowym HbA _{1c} ≥7%, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% po 24 tyg. leczenia (RD).	129
Ryc. 52. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z HbA _{1c} ≤6,5% po 24 tyg. leczenia (OR).	130
Ryc. 53. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z HbA _{1c} ≤6,5% po 24 tyg. leczenia (RD).	130
Ryc. 54. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.	131
Ryc. 55. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne (OR).	131
Ryc. 56. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne (RD).	132
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 52 tyg. obserwacji (OR).	140
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 52 tyg. obserwacji (RD).	141
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Inne istotne klinicznie zdarzenia niepożądane po 52 tyg. obserwacji (OR).	142
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Inne istotne klinicznie zdarzenia niepożądane ogółem po 52 tyg. obserwacji (RD).	143
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Hipoglikemia po 52 tyg. obserwacji (OR).	146
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Hipoglikemia po 52 tyg. obserwacji (RD).	147
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).	150
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).	151

Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).	152
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).	152
Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji, cz. 3 (OR).	153
Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji, cz. 3 (RD).	154
Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 52 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).....	157
Ryc. 70. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 52 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).....	158
Ryc. 71. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 52 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).	159
Ryc. 72. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 52 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).	160
Ryc. 73. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji (OR).	162
Ryc. 74. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji (RD).	163
Ryc. 75. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Hipoglikemia po 104 tyg. obserwacji (OR).....	164
Ryc. 76. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Hipoglikemia po 104 tyg. obserwacji (RD).....	164
Ryc. 77. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).....	168
Ryc. 78. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).	169
Ryc. 79. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).....	170
Ryc. 80. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).	172

Ryc. 81. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (OR).....	176
Ryc. 82. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).....	177
Ryc. 83. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (OR).	178
Ryc. 84. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).	180
Ryc. 85. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET w badaniu Dei Cas 2017. Hipoglikemia po 12 mies. obserwacji (OR).	182
Ryc. 86. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET w badaniu Dei Cas 2017. Hipoglikemia po 12 mies. obserwacji (RD).....	183
Ryc. 87. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET w badaniu Derosa 2014. Hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia w ciągu 24 tyg. obserwacji (OR).	183
Ryc. 88. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET w badaniu Derosa 2014. Hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia w ciągu 24 tyg. obserwacji (RD).	184
Ryc. 89. Schemat porównania pośredniego WIL+MET+SU z GLA+MET+SU.	184
Ryc. 90. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS \pm MET vs PLA+INS \pm MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji (OR).	192
Ryc. 91. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS \pm MET vs PLA+INS \pm MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji (RD).....	193
Ryc. 92. 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 (OR).	195
Ryc. 93. 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 (RD).	196
Ryc. 94. 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 (OR).....	198
Ryc. 95. 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 (RD).	198
Ryc. 96. 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, cz. 1 (OR).	201
Ryc. 97. 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, cz. 1 (RD).	201
Ryc. 98. 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, cz. 2 (OR).....	202

Ryc. 99. 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).	203
Ryc. 100. Zmiana HbA _{1c} od wartości wyjściowych w zależności od czasu trwania cukrzycy typu 2 w grupie WIL+OAD oraz SU+OAD w badaniu EDGE (Brath 2017).....	211
Ryc. 101. Zmiana HbA _{1c} (C) i FPG (D) od wartości wyjściowych w badaniu Blüher 2012 (PROVIL) w ciągu 6 mies. leczenia.....	218
Ryc. 102. Częstość występowania powikłań mikronaczyniowych w badaniu Kolaczynski 2016 (OR).....	221
Ryc. 103. Częstość występowania powikłań mikronaczyniowych w badaniu Kolaczynski 2016 (IRR).	221

Spis tabel

Tab. 1 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	27
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).	29
Tab. 3. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu cukrzycy, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.	30
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.	35
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.	36
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.	36
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.	37
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.	38
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.	38
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.	39
Tab. 11. Podsumowanie włączonych opracowań wtórnych.	43
Tab. 12. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	51
Tab. 13. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu, cz.1.	61
Tab. 14. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu, cz.2.	64
Tab. 15. Dawki leczenia podstawowego stosowane w badaniach RCT włączonych do przeglądu.	65
Tab. 16. Ocena jakości badań RCT włączonych do przeglądu wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	66
Tab. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do przeglądu wg Cochrane (Higgins, 2011).	68
Tab. 18. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach RCT włączonych do przeglądu.	69
Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach RCT włączonych do przeglądu, cz. 1.	73
Tab. 20. Charakterystyka populacji chorych w badaniach RCT włączonych do przeglądu, cz. 2.	74

Tab. 21. Zestawienie punktów końcowych w badaniach RCT włączonych do przeglądu.....	76
Tab. 22. Liczebność chorych, którzy nie ukończyli poszczególnych badań RCT włączonych do przeglądu.	80
Tab. 23. Chorzy, którzy przerwali badanie RCT. WIL+MET vs SU+MET.	82
Tab. 24. Chorzy, którzy przerwali badanie w ciągu 24/26 tyg. obserwacji. WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU.....	84
Tab. 25. Chorzy, którzy przerwali badanie Kothny 2013. WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET - 24 tyg. obserwacji.....	84
Tab. 26. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 05.09.2022 r.	86
Tab. 27. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 21.03.2022 r.	86
Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności: WIL + MET vs SU + MET.	91
Tab. 29. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA _{1c} (%) od wartości wyjściowych po 52 tyg. obserwacji - populacja PP.	94
Tab. 30. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA _{1c} (%) od wartości wyjściowych po 52 tyg. obserwacji - populacja ITT.	94
Tab. 31. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA _{1c} (%) od wartości początkowych w różnych subpopulacjach chorych po 52 tyg. obserwacji - populacja PP..	95
Tab. 32. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Roczna procentowa zmiana HbA _{1c} po 52 tyg. obserwacji.....	97
Tab. 33. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 52 tyg. obserwacji.	98
Tab. 34. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% po 52 tyg. leczenia.	99
Tab. 35. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii po 52 tyg. leczenia.	101
Tab. 36. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} ≤6,5% po 52 tyg. leczenia.....	102
Tab. 37. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA _{1c} o ≥1% po 52 tyg. leczenia.	103
Tab. 38. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA _{1c} o ≥0,7% po 52 tyg. leczenia.	105
Tab. 39. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Redukcja HbA _{1c} o ≥0,5% po 52 tyg. leczenia.	106
Tab. 40. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana FPG (mmol/l) od wartości początkowych po 52 tyg. obserwacji - populacja PP.....	107
Tab. 41. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 52 tyg. obserwacji.	107
Tab. 42. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne w ciągu 52 tyg. leczenia.....	108
Tab. 43. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność po 52 tyg. obserwacji w badaniu Filozof 2010.....	109

Tab. 44. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana HbA _{1c} (%) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji - populacja PP.	110
Tab. 45. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% po 104 tyg. leczenia - populacja PP.	110
Tab. 46. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii po 104 tyg. leczenia - populacja PP.	111
Tab. 47. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} <7% bez hipoglikemii i bez wzrostu masy ciała po 104 tyg. leczenia.	112
Tab. 48. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA _{1c} ≤6,5% po 104 tyg. leczenia.	116
Tab. 49. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana FPG (mmol/l) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji - populacja PP.	116
Tab. 50. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych po 104 tyg. obserwacji.	117
Tab. 51. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność po 104 tyg. obserwacji.	118
Tab. 52. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie - populacja PP.	118
Tab. 53. Analiza skuteczności WIL+MET vs SU+MET. Poposiłkowe stężenie poszczególnych parametrów po 104 tyg. obserwacji (Ahrén 2010).	120
Tab. 54. Wyniki skuteczności w badaniu Dei Cas 2017. WIL+MET vs SU+MET. Zmiana parametrów po 12 mies. leczenia od wartości wyjściowych.	121
Tab. 55. Wyniki skuteczności w badaniu Derosa 2014. WIL+MET vs SU+MET. Zmiana parametrów po 6 mies. leczenia od wartości wyjściowych.	122
Tab. 56. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim WIL + MET + SU vs GLA + MET + SU.	125
Tab. 57. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Kontrola glikemii.	126
Tab. 58. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Zmiana masy ciała od wartości początkowych.	127
Tab. 59. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Zmiana HbA _{1c} (%) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.	127
Tab. 60. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie po 24 tyg. leczenia.	128
Tab. 61. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z HbA _{1c} <7% po 24 tyg. leczenia.	129
Tab. 62. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Odsetek chorych z HbA _{1c} ≤6,5% po 24 tyg. leczenia.	130
Tab. 63. Analiza skuteczności WIL+INS+MET vs PLA+INS+MET. Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych do 24 tyg. obserwacji.	130
Tab. 64. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne.	131
Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa - WIL+MET vs SU+MET.	135

Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 52 tyg. obserwacji.....	139
Tab. 67. Hipoglikemia - liczba zdarzeń w czasie 52 tyg. obserwacji.	143
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Hipoglikemia po 52 tyg. obserwacji.	145
Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 52 tyg. obserwacji.	149
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 52 tyg. obserwacji.	156
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji.....	161
Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Hipoglikemia po 104 tyg. obserwacji.	163
Tab. 73. Hipoglikemia - liczba zdarzeń w czasie 104 tyg. obserwacji.	164
Tab. 74. Ryzyko potwierdzonej hipoglikemii w zależności od dawki glimepirydu w czasie 104 tyg. obserwacji (Ahrén 2014).....	165
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 104 tyg. obserwacji.	167
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup po 104 tyg. obserwacji.	175
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET w badaniu Dei Cas 2017. Hipoglikemia po 12 mies. obserwacji.....	182
Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa WIL+MET vs SU+MET w badaniu Derosa 2014. Hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia w ciągu 24 tyg. obserwacji.	183
Tab. 79. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim WIL vs GLA.	185
Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Zdarzenia niepożądane ogółem.	186
Tab. 81. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: WIL+MET+SU vs GLA+MET+SU. Hipoglikemia.	186
Tab. 82. 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.	187
Tab. 83. 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.	188
Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. obserwacji.....	191
Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w czasie 24 tyg. obserwacji.....	194
Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w czasie 24 tyg. obserwacji.	197

Tab. 87. 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.....	200
Tab. 88. Charakterystyka badań efektywności praktycznej, włączonych do przeglądu. ...	205
Tab. 89. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE (Mathieu 2013).....	208
Tab. 90. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE (Mathieu 2013).	208
Tab. 91. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu EDGE (Mathieu 2013).	209
Tab. 92. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE - regiony (Brath 2016).	210
Tab. 93. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE - regiony (Brath 2016).....	210
Tab. 94. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE (Brath 2017).	211
Tab. 95. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE (Brath 2017). Odsetek chorych z wyjściowym HbA1c >7%, którzy osiągnęli poziom HbA1c <7% na końcu badania bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała o ≥3%.....	211
Tab. 96. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE - Niemcy (Göke 2014a). ...	212
Tab. 97. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE - Niemcy (Göke 2014a).....	212
Tab. 98. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu EDGE - Niemcy (Göke 2014a).	213
Tab. 99. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE - Niemcy (Göke 2014b). ...	213
Tab. 100. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE - Niemcy (Göke 2014b).	214
Tab. 101. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu EDGE - Niemcy (Göke 2014b).....	214
Tab. 102. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE - Belgia (Hoste 2014).....	215
Tab. 103. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE - Belgia (Hoste 2014).	215
Tab. 104. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu EDGE - Belgia (Hoste 2014).....	215
Tab. 105. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EDGE - Bliski Wschód (Saab 2015).	216
Tab. 106. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu EDGE - Bliski Wschód (Saab 2015). 216	
Tab. 107. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu EDGE - Bliski Wschód (Saab 2015).....	217
Tab. 108. Charakterystyka chorych w badaniu Blüher 2012 (PROVIL).	217
Tab. 109. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu Blüher 2012 (PROVIL) po 6 mies. leczenia.	218
Tab. 110. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu Blüher 2012 (PROVIL) po 6 mies. leczenia. Liczba zdarzeń.....	218
Tab. 111. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu Detournay 2015.....	219
Tab. 112. Wyniki efektywności praktycznej w badaniu Detournay 2015.	219
Tab. 113. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu Kolaczynski 2016.	220
Tab. 114. Częstość występowania powikłań mikronaczyniowych w badaniu Kolaczynski 2016.	221
Tab. 115. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS)..	223
Tab. 116. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wildagliptynę.	227

Tab. 117. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wildagliptynę/metforminę odnalezione w bazie Vigibase™ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 05.09.2022 r...	229
Tab. 118. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	261
Tab. 119. Spis badań włączonych do przeglądu.	270
Tab. 120. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	273
Tab. 121. Krytyczna ocena badania Ferrannini 2009.	282
Tab. 122. Krytyczna ocena badania Matthews 2010.	283
Tab. 123. Krytyczna ocena badania Filozof 2010.	284
Tab. 124. Krytyczna ocena badania Dei Cas 2017.	285
Tab. 125. Krytyczna ocena badania Derosa 2014.	286
Tab. 126. Krytyczna ocena badania Lukashevich 2014.	287
Tab. 127. Krytyczna ocena badania LEAD-5.	288
Tab. 128. Krytyczna ocena badania Kothny 2013.	289
Tab. 129. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).	290

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, Horwitch 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 [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 [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 Eucreas Charakterystyka Produktu Leczniczego Eucreas. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eucreas-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 06.09.2022 r.].
- ChPL Vimetso Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimetso. <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.
Genovese 2013	Genovese S, Tedeschi D. Effects of vildagliptin/metformin therapy on patient-reported outcomes: work productivity, patient satisfaction, and resource utilization. <i>Adv Ther</i> . 2013 Feb;30(2):152-64.
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .
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. https://www.novctrd.com/#!/clinicaltrialresults?category=MedicalCondition [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.

- https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf
[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.]
- Szczeklik 2019 Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.