

# Sitagliptyna (Maysiglu<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

#### Autorzy



#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### Konflikt interesów

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

#### Zamawiający

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

# Spis treści

Spis treści .....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
Słowa kluczowe .....	14
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>15</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>17</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne .....	18
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	18
<b>3 Metody .....</b>	<b>22</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	22
3.1.1 Kryteria włączenia .....	22
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	24
3.2 Źródła danych .....	24
3.3 Strategia wyszukiwania badań .....	25
3.4 Selekcja informacji .....	30
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	31
3.6 Strategia ekstrakcji danych .....	31
3.7 Analiza statystyczna .....	32
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>33</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych .....	33
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych .....	37
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	38
4.2.1 Metody badań randomizowanych .....	42
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych .....	49
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia .....	51
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	54
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych .....	58
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia .....	59
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	63
<b>5 Analiza skuteczności .....</b>	<b>64</b>
5.1 SITA vs SUL (monoterapia) .....	65
5.1.1 Kontrola glikemii .....	65
5.1.2 Zmiana masy ciała .....	66
5.2 SITA vs GLA (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) .....	67
5.2.1 Kontrola glikemii .....	69
5.2.2 Masa ciała .....	69
5.3 SITA vs intensyfikacja leczenia INS .....	71

5.3.1	Kontrola glikemii .....	74
5.3.2	Masa ciała .....	77
5.3.3	Dobowa dawka insuliny .....	77
5.3.4	Gospodarka lipidowa .....	77
5.3.5	Parametry po spożyciu posiłku .....	78
5.3.6	Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta .....	78
<b>6</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>79</b>
6.1	SITA vs SUL (monoterapia) .....	80
6.1.1	Hipoglikemia.....	80
6.1.2	Zdarzenia niepożądane .....	81
6.1.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	82
6.2	SITA vs GLA (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) .....	83
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie .....	86
6.2.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	86
6.2.3	Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych .....	86
6.2.4	Hipoglikemia.....	87
6.2.5	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe .....	87
6.2.6	Biegunka .....	88
6.2.7	Nudności .....	88
6.2.8	Wymioty.....	88
6.3	SITA vs intensyfikacja leczenia INS .....	89
6.3.1	Zdarzenia niepożądane .....	91
6.3.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	92
6.3.3	Zgony .....	93
6.3.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	94
6.3.5	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	95
6.3.6	Hipoglikemia.....	97
6.3.7	Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	99
<b>7</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej .....</b>	<b>102</b>
7.1	Mamza 2015 .....	104
7.2	Ocena jakości badań.....	105
<b>8</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....</b>	<b>107</b>
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 107	
8.2	Europejska Agencja Leków.....	107
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków .....	108
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	108
<b>9</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>110</b>
<b>10</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>114</b>

<b>11</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań .....</b>	<b>120</b>
<b>12</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>125</b>
<b>13</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>127</b>
13.1	Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2 .....	127
13.2	Arkusze oceny badania wg Jadad .....	129
13.3	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane .....	130
13.4	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2 .....	132
13.5	Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS) .....	137
13.5.1	Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych .....	137
13.5.2	Wersja dla badań kohortowych .....	138
13.6	Metoda Buchera .....	140
13.7	Spis badań włączonych .....	141
13.8	Spis badań wykluczonych .....	142
13.9	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy .....	160
13.10	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	166
	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>168</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>170</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>174</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
ALBI	albiglutyd
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
bd	Brak danych
BMI	indeks masy ciała, kg/m <sup>2</sup>
CC	klirens kreatyniny, ml/min
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPG	stężenie glukozy w osoczu na czczo, mg/dl
GGN	górną granicę normy
GLA	insulina glargine
HbA <sub>1c</sub>	stężenie hemoglobiny glikowanej, % (lub mmol/mol)
HDL-C	ang. high-density lipoprotein cholesterol
HOMA-IR	ang. <i>Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance</i>
HOMA-B	wskaźnik oceny funkcji komórek B (ang. <i>Homeostasis model assessment-beta cell function</i> )
LDL-C	ang. low-density lipoprotein cholesterol
MAO	monoaminooksydaza
MEN2	mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2
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 (ang. <i>number needed to treat</i> )
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
p	poziom istotności statystycznej
PDC	ang. <i>proportion of days covered</i>
PSM	ang. <i>propensity score matching</i>
QUICKI	ang. <i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze krwi
SD	odchylenie standardowe
SITA	sitagliptyna
SUL	po pochodna sulfonylomocznika

TC	ang. <i>total cholesterol</i>
TG	triglicerydy
THIN	ang. <i>The Health Improvement Network</i>
TSH	hormon tyreotropowy
ULN	górną granicą normy (ang. <i>upper limit of normal</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
ZN	zdarzenia niepożądane

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny (Maysiglu®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Maysiglu® (Maysiglu ChPL).

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem już istniejącego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny („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”).

Wnioskowane rozszerzenie polega na:

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

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowaną populację ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji: chorzy wcześniej nieleczeni, chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy), chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce. W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

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

- u chorych wcześniej nieleczonych: **pochodną sulfonilomocznika**,
- u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną** (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

### Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.



Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie sitagliptyny z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji chorych z cukrzycą typu 2. W pierwszej kolejności do analizy włączano prace, w których porównywano analizowaną interwencję bezpośrednio z komparatorami (badania *head-to-head*), a w przypadku ich braku poszukiwano również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Do niniejszego opracowania włączano również badania oceniające efektywność praktyczną sitagliptyny. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych - za pomocą skali AMSTAR 2.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 05 września 2022 r. odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne: w tym 1 badanie porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny w monoterapii z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (badanie Tamez-Pérez 2015) oraz 2 badania porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny z placebo w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną w połączeniu lub bez metforminy (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010).

Okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosił 24 tygodnie (badania Tamez-Pérez 2015, Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny ze stosowaniem insuliny jako terapii dodanych do pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. W przypadku populacji chorych leczonych uprzednio metforminą i pochodną sulfonilomocznika odnaleziono publikacje umożliwiające porównanie pośrednie poprzez następujące badania:

- sitagliptyna vs placebo (Hermansen 2007, Moses 2016);
- placebo vs insulina glargine (LEAD-5).

Okresy obserwacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim były zbliżone, tj. 24 tygodnie w badaniach Hermansen 2007 i Moses 2016 oraz 26 tygodni w badaniu LEAD-5.

W przypadku chorych leczonych uprzednio pochodną sulfonilomocznika nie przeprowadzono dodatkowo wyszukiwania badań dla insuliny bazowej, biorąc pod uwagę, że analizowana subpopulacja chorych (tj. chorzy leczeni uprzednio pochodną sulfonilomocznika, z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy) stanowi niewielką część wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą typu 2

### Porównanie z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy)

Ocena skuteczności sitagliptyny porównaniu z pochodną sulfonilomocznika na podstawie badania Tamez-Pérez 2015 wykazała:

- w zakresie kontrola glikemii:
  - brak istotnych statystycznych różnic pomiędzy stosowaniem sitagliptyny oraz pochodnej sulfonilomocznika w zakresie zmiany HbA<sub>1c</sub> (MD=0,37% [95%CI: -0,11; 0,85], p=ns); nie potwierdzono hipotezy wyższości pochodnej sulfonilomocznika nad sitagliptyną;

- porównywalne odsetki chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% w obu ramionach (OR=0,77 [95%CI: 0,49; 1,21], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,18; 0,05], p=ns; NNT<sub>24 tyg.</sub>=na);
- w zakresie zmiany masy ciała:
  - brak istotnych statystycznych różnic pomiędzy ramionami w zakresie zmiany masy ciała (MD=0,676 kg, p=ns).

Analiza bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii na podstawie badania Tamez-Pérez 2015 wykazała:

- istotnie statystycznie większą częstość występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii w grupie chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika niż w grupie chorych stosujących sitagliptynę (hipoglikemia: OR=0,24 [95%CI: 0,15; 0,40], p<0,00001; RD=-0,26 [95%CI: -0,34; -0,18], p<0,00001; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na; ciężka hipoglikemia: OR=0,06 [95%CI: 0,003; 0,99], p=0,049; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01], p=0,006; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (OR=0,87 [0,57; 1,33], p=ns; RD=-0,03 [-0,12; 0,06], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie chorych leczonych sitagliptyną i w grupie chorych przyjmujących pochodną sulfonilomocznika (OR=0,44 [0,17; 1,19], p=ns; RD=-0,04 [-0,08; 0,01], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na).

#### Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika

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

- w zakresie kontroli glikemii:
  - brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie zmiany HbA<sub>1c</sub> w stosunku do wartości początkowej (MD=0,07% [95%CI: -0,21; 0,35], p=ns);
  - istotnie statystycznie większe odsetki chorych osiągający HbA<sub>1c</sub> <7% w grupie chorych stosujących insulinę glargine (OR=6,77 [95%CI: 0,83; 54,99], p<0,05; RD=-0,08 [-0,2; 0,04], p<0,05);
  - istotnie statystycznie mniejszą redukcję FPG w grupie sitagliptyny w porównaniu z insuliną glargine (MD=22,53 [95%CI: 8,51; 36,55], p<0,05);
- w zakresie zmiany masy ciała od wartości początkowej:
  - brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (MD=0,77 kg [95%CI: -0,85; 2,39], p=ns).

Analiza bezpieczeństwa dotycząca porównania sitagliptyny z insuliną glargine na podstawie porównania z wykorzystaniem placebo jako komparatora pośredniego wykazała:

- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=1,14 [95%CI: 0,81; 2,43], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,06; 0,22], p=ns);
- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=1,11 [95%CI: 0,09; 13,18], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,1], p=ns);
- porównywalną w obu grupach częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (OR=0,32 [95%CI: 0,03; 3,98], p=ns; RD=-0,006 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns);
- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania hipoglikemii (OR=3,42 [95%CI: 0,51; 22,91], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,11; 0,11], p=ns) i ciężkiej hipoglikemii (RD=0,005 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns).

#### Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną

Analiza skuteczności sitagliptyny w porównaniu z placebo w terapii dodanej do insuliny w połączeniu z metforminą lub nie na podstawie badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 wykazała:

- kontrola glikemii:
  - istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie chorych leczonych sitagliptyną niż w grupie chorych otrzymujących placebo (MD=-0,50% [95%CI: -0,70; -0,30], p<0,00001);
  - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odsetkach chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> <7% (OR=2,51 [95%CI: 1,85; 3,40], p=ns; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,17], p=ns; NNT<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo w badaniu Mathieu 2015 (MD=-0,60 mmol/l [95%CI: -1,03; -0,17], p=0,006) i w badaniu Vilsbøll 2010 (MD=-15,00 mg/dl [95%CI: -22,49; -7,51], p<0,0001);
  - porównywalne odsetki chorych osiągających FPG w zakresie 4,0-5,6 mmol/l w grupie chorych przyjmujących sitagliptynę i w grupie chorych otrzymujących placebo (OR=1,20 [95%CI: 0,84; 1,72], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,10], p=ns; NNT<sub>24 tyg.</sub>=na);
- zmiana masy ciała:
  - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie zmiany masy ciała w badaniu Mathieu 2015 (MD=0,3 kg [95%CI: -0,8; -0,2], p=ns) i w badaniu Vilsbøll 2010 (MD=0,00 kg [95%CI: -0,47; -0,47], p=ns).

Analiza bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu z placebo w terapii dodanej do insuliny w połączeniu z metforminą lub nie na podstawie badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=1,45 [95%CI: 0,84; 2,50], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ((OR=7,00 [95%CI: 0,36; 136,07], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania zgonów (OR=2,01 [95%CI: 0,18; 22,23], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia u chorych leczonych sitagliptyną i chorych otrzymujących placebo:
  - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR=1,71 [95%CI: 0,78; 3,6], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,005; 0,03], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia (OR=3,01 [95%CI: 0,72; 12,68], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,02] p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- występowanie ciężkich zdarzeń niepożądane prowadzących do przerwania leczenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia z porównywalną częstością u chorych leczonych sitagliptyną i chorych otrzymujących placebo:
  - ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR=1,22 [95%CI: 0,35; 4,25], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia (OR=4,98 [95%CI: 0,24; 104,23], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,002; 0,01], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- w badaniu Mathieu 2015 istotnie statystycznie mniejszą w grupie chorych leczonych sitagliptyną niż w grupie chorych otrzymujących placebo częstość występowania:
  - hipoglikemii (OR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,70], p<0,0001; RD=-0,16 [95%CI: -0,23; -0,08], p<0,0001; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - hipoglikemii bezobjawowej (OR=0,52 [95%CI: 0,32; 0,84], p=0,08; RD=-0,07 [95%CI: -0,12; -0,02], p=0,007; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - hipoglikemii objawowej (OR=0,58 [95%CI: 0,41; 0,81], p=0,001; RD=-0,12 [95%CI: -0,19; -0,05], p=0,001; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - hipoglikemii objawowej nawracającej (OR=0,44 [95%CI: 0,28; 0,70], p=0,0005; RD=-0,10 [95%CI: -0,15; -0,04], p=0,0003; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- w badaniu Vilsbøll 2010 istotnie statystycznie większą częstość występowania hipoglikemii objawowej w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo (OR=2,16 [95%CI: 1,30; 3,59], p=0,003; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], p=0,03; NNH<sub>24 tyg.</sub>=13 [95%CI: 8; 17]);

- porównywalną częstość występowania ciężkiej hipoglikemii u chorych leczonych sitagliptyną i chorych otrzymujących placebo (OR=0,92 [95%CI: 0,42; 2,02], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na).

## Wnioski

W ramach porównania sitagliptyny w monoterapii z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych wykazano porównywalną skuteczność analizowanych terapii w zakresie kontroli glikemii, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa (zmiana masy ciała, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane), z wyjątkiem hipoglikemii. Stosowanie pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii w porównaniu do sitagliptyny związane było z większą częstością występowania hipoglikemii.

**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 *Canadian Diabetes Association* (CDA 2020), które zalecają stosowanie inhibitorów DPP-4, do których należy sitagliptyna, w leczeniu cukrzycy typu 2 w sytuacji zagrożenia wystąpieniem hipoglikemii.

Na podstawie aktualnie dostępnych dowodów naukowych w populacji chorych leczonych uprzednio stałą dawką insuliny (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010), należy uznać, że **stosowanie sitagliptyny w połączeniu z insuliną (z metforminą lub bez) jest terapią charakteryzującą się lepszą kontrolą glikemii w porównaniu z placebo**, jak również terapią o porównywalnej skuteczności w zakresie zmiany masy ciała i gospodarki lipidowej, przy co najmniej zbliżonym profilu bezpieczeństwa w zakresie większości analizowanych zdarzeń niepożądanych. Ze względu na istotne różnice w wynikach analizowanych badań w zakresie bezpieczeństwa (w szczególności w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i hipoglikemii objawowej) wnioskowanie o przewagach jednej terapii nad drugą jest utrudnione.

Heterogeniczność badań oraz różnice pomiędzy populacją wnioskowaną, a populacjami chorych włączonych do badań powodują, że analiza wyników badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 powinna być interpretowana z ostrożnością.

Na podstawie porównania pośredniego sitagliptyny z insuliną glargine (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika), akceptując naturalne ograniczenia takiego porównania, można wnioskować o porównywalnej skuteczności analizowanych terapii w zakresie kontroli glikemii (zmiany HbA<sub>1c</sub>) oraz zmiany masy ciała, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa (w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, czy hipoglikemii).

Podsumowując, na podstawie zebranych w ramach przeglądu systematycznego dowodów naukowych, można wnioskować o co najmniej porównywalnej skuteczności sitagliptyny i wybranych komparatorów w zakresie kontroli glikemii w populacji chorych z cukrzycą typu 2. **Należy również zaznaczyć, że sitagliptyna charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, w szczególności w zakresie hipoglikemii (w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika)**. Biorąc pod uwagę dostępność analizowanej interwencji na rynku od lat, można uznać, że sitagliptyna ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa,

potwierdzony zarówno w badaniach efektywności praktycznej, jak i zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Wprowadzenie finansowania sitagliptyny, refundowanej już w wielu krajach na świecie, pozwoli na wdrożenie terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej. Stosowanie sitagliptyny, jako inhibitora DPP-4, jest zalecane m.in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2022 r. zarówno w monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy), jak również na kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trójlekowej, w wytycznych NICE 2022 - w terapii dwu- i trójlekowej oraz kiedy metformina jest niewskazana, w wytycznych AACE/ACE 2020 - na 2, 3 oraz 4 etapie leczenia przeciwcukrzycowego i innych (ESC/EASD 2019, ACP 2017, SIGN 2017).

W wyniku wprowadzenia refundacji **sitagliptyny spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej**, zwłaszcza w zakresie zmiany masy ciała i występowania hipoglikemii, która pozwoli **wydłużyć czas trwania znacznie tańszej i wygodniejszej dla pacjentów terapii doustnej w porównaniu do insulinoterapii**, a także umożliwi lekarzom indywidualizację terapii u chorych z cukrzycą typu 2.

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

## Słowa kluczowe

sitagliptyna, metformina, cukrzyca typu 2

# 1 Cel analizy

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

Sitagliptyna (Maysiglu®) należy do grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Jest to lek podawany doustnie w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicine Agency*) jako produkt leczniczy wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy glikemii.

Wnioskowane wskazanie (tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje, stosowanie sitagliptyny u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

**1. w monoterapii:**

a) u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

**2. w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:**

a) metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;

b) pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;

c) agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR), tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR $\gamma$  w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

**3. w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:**

a) pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;

b) agonistą receptora PPAR $\gamma$  i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

4. jako lek **uzupełniający w stosunku do insuliny** (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem już istniejącego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny („W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące”), stąd w raporcie uwzględniono składowe rozszerzające dotychczasowe wskazanie.



**Rozszerzenie polega na:**

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

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowane populacje ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji: chorzy wcześniej nieleczeni, chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonylomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy), chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce. W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi.

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

- u chorych wcześniej nieleczonych: **pochodną sulfonylomocznika**,
- u chorych leczonych pochodną sulfonylomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną**.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz ich charakterystykę przedstawiono w osobnym dokumencie (patrz: ██████████ Maysiglu® w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021).

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

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

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

Tab. 1 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz: <ul style="list-style-type: none"> <li>• u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;</li> <li>• pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;</li> <li>• metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika;</li> <li>• insuliny w ustalonej dawce (z metforminą lub bez metforminy).</li> </ul>
Interwencja (I)	sitagliptyna (Maysiglu®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych wcześniej nieleczonych: <b>pochodna sulfonilomocznika,</b></li> <li>• u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika: <b>insulina bazowa,</b></li> <li>• u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: <b>insulina bazowa,</b></li> <li>• u chorych leczonych insuliną: <b>intensyfikacja leczenia insuliną.</b></li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrola glikemii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmiana HbA1c;</li> <li>○ odsetek chorych z HbA1c &lt;7%;</li> <li>○ zmiana FPG;</li> </ul> </li> <li>• zmiana masy ciała;</li> <li>• gospodarka lipidowa</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• zgony;</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• hipoglikemia;</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• opracowania wtórne,</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>

## 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

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

Chorobowość w **cukrzycy typu 2** w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima i niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność (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 dziewięć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy (Obwieszczenie MZ 2022):

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich;

- 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny;
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina;
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika;
- 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 DPP4.

Preparat Maysiglu® nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych i nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych (Obwieszczenie MZ 2022).

Od 1 września 2022 r. rozpoczęto refundację inhibitorów DPP-4 (leki oryginalne dla sitagliptyny, leku złożonego sitagliptyna/metformina oraz wildagliptyny) w ramach grupy limitowej 258.0 u chorych z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii - wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące).

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

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

Numer grupy	Nazwa grupy	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
14.1	Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	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 przeciw-cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	Cukrzyca*	Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy

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

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

Ponadto, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są także leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd), glinidów (pochodnych 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 nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynodionu - pioglitazon.

Informacje dotyczące substancji aktualnie refundowanych w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie sitagliptyny 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.

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja (P):

- dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2:
  - u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
  - u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
  - u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii;
  - u których dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

##### Interwencja (I):

- monoterapia: sitagliptyna<sup>1</sup>,
- terapia dwulekowa: sitagliptyna<sup>1</sup> + pochodna sulfonilomocznika,
- terapia trójlekowa: sitagliptyna<sup>1</sup> + metformina + pochodna sulfonilomocznika,
- insulinoterapia: sitagliptyna<sup>1</sup> + insulina +/-metformina.

##### Komparatory (C):

- monoterapia: pochodna sulfonilomocznika,
- terapia dwulekowa: insulina bazowa + pochodna sulfonilomocznika,
- terapia trójlekowa: insulina bazowa + pochodna sulfonilomocznika + metformina,
- insulinoterapia: intensyfikacja leczenia insuliny +/-metformina.

##### Punkty końcowe (O):

---

<sup>1</sup> w dawce 100 mg.

Ocena skuteczności klinicznej:

- kontrola glikemii
  - zmiana HbA<sub>1c</sub>;
  - odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> <7%;
  - zmiana FPG;
- zmiana masy ciała;
- gospodarka lipidowa;

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zgony;
- przerwanie leczenia z powodu wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych;
- hipoglikemia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane;
- nowotwory.

Rodzaje badań:

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

- retrospektywne lub prospektywne;
- randomizowane;
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie sitagliptyny 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 sitagliptyny w porównaniu z wybranymi komparatorami 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 azjatyckiej populacji chorych;
- badania przeprowadzone w populacji chorych w trakcie ramadanu;
- badania dotyczące specyficznemu zawężonej populacji chorych (np. pacjenci w podeszłym wieku, kobiety);
- pacjenci z chorobami współistniejącymi (np. niewydolność nerek, choroby serca, nadciśnienie, przeszczep);
- badania dostępne jedynie w formie doniesień konferencyjnych;
- badania dotyczące specyficznemu zawężonej wiekowo populacji chorych;
- liczebność populacji <50 chorych w przypadku badań RCT i <1 500 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 05 września 2022 roku;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 05 września 2022 roku;
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 05 września 2022 roku;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 05 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 06 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

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 05 września 2022 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* - wykorzystano zapytania (zmodyfikowane o sitagliptynę) uwzględnione w zweryfikowanej pozytywnie przez AOTMiT analizie klinicznej dla dapagliflozyny z 2018 r. (Zlecenie nr 36/2019, AOTMiT BIP). 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 sitagliptyny zgodnie ze schematem PICO(S) niniejszej analizy.

W związku z dużą ilością trafień w bazach MEDLINE (PubMed) i EMBASE zastosowano dodatkowo filtry na typ poszukiwanych badań.

W ramach wyszukiwania badań nie odnaleziono badań porównujących stosowanie sitagliptyny z insulina bazową (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i pochodnej sulfonilomocznika). W związku z tym przeprowadzono osobno przegląd dla badań kontrolowanych z randomizacją dotyczących insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2. W przypadku terapii podwójnej dodanej do pochodnej sulfonilomocznika nie przeprowadzono dodatkowo wyszukiwania badań dla insuliny bazowej, biorąc pod uwagę, że analizowana subpopulacja chorych (tj. chorzy leczenie uprzednio pochodnej sulfonilomocznika, z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy) stanowi niewielką część wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą typu 2

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 05 września 2022 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE i *the Cochrane Library* - wykorzystano zapytania uwzględnione w zweryfikowanej pozytywnie przez AOTMiT analizie klinicznej dla dapagliflozyny z 2018 r. (Zlecenie nr 36/2019, AOTMiT BIP). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W związku z dużą ilością trafień w bazach MEDLINE (PubMed) i EMBASE zastosowano dodatkowo filtr na typ poszukiwanych badań, a w bazie EMBASE dodatkowo na badania przeprowadzone u ludzi, a nie u zwierząt.

#### Przeгляд badań dla sitagliptyny

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny 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	sitagliptin phosphate [mh] OR "Sitagliptin Phosphate, Metformin Hydrochloride Drug Combination" [mh]	1 670
#5	sitagliptin [tw]	2 895
#6	#4 OR #5	2 895
#7	#3 AND #6	1 706
#8	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
#9	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]^	239 786
#10	effective* [tw]	2 361 667
#11	real [tw] AND world [tw]	76 271
#12	practic* [tw]	1 669 942
#13	retrospective [tw]	1 243 717
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	6 082 335
#16	#7 AND #14	1 114

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny 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	'sitagliptin'/exp	9 783

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#5	Sitagliptin	10 287
#6	#4 OR #5	10 287
#7	#3 AND #6	6 734
#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	3 356

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny 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: [Sitagliptin Phosphate] explode all trees	847
#5	Sitagliptin	2 119
#6	#4 OR #5	2 119
#7	#3 AND #6	1 605*

\*14 przeglądów Cochrane, 1 protokół Cochrane, 1 587 badań klinicznych i 3 odpowiedzi kliniczne.

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 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	((type 2 diabetes mellitus) OR (diabetes mellitus type 2))	1338

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#3	#1 OR #2	1339
#4	MeSH DESCRIPTOR Sitagliptin Phosphate EXPLODE ALL TREES	22
#5	(sitagliptin)	56
#6	#4 OR #5	56
#7	#3 AND #6	50
#7	#3 AND #6	50

Przegląd badań dla insuliny**Tab. 8.** Strategia wyszukiwania badań z randomizacją dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika 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	#3 AND #6 AND #9 AND #12	1 387
#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 insuliny w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika 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

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#12	#10 OR #11	21 680
#13	#3 AND #6 AND #9 AND #12	6 850
#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 insuliny w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika 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

\* 6 przeglądów Cochrane i 698 badań klinicznych.

### 3.4 Selekcja informacji

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

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

### 3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) oraz COCHRANE (Higgins 2011), a badania wtórne oceniano przy pomocy skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 13.2, 13.3, 13.4).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

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

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2.

W aneksie 13.9 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

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 nie korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W przypadku metaanaliz wyników domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect model*). 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 osobno.

Na potrzeby porównania pośredniego, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2 > 70\%$ ), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*).

W celu porównania pośredniego sitagliptyny z insuliną wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.6, Bucher 1997).

Dodatkowe obliczenia wykonywano w programie Excel 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 sitagliptyny z wybranymi komparatorami, 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 05 września 2022 r. (patrz rozdz. 3.3) oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (patrz rozdz. 3.2).

Z uwagi na dużą 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 roku 2018.

Odnaleziono łącznie 134 publikacje, z których 129 nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 13.8). Ostatecznie uwzględniono 5 opracowań wtórnych.

Wnioski z włączonych do przeglądu opracowań wtórnych dowodzą, że stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia (Wang 2019 i Yang 2020), co jest spójne z wynikami niniejszego przeglądu. W opracowaniu Dicembrini 2020 wskazano na brak różnic pod względem ryzyka wystąpienia nowotworu u chorych leczonych sitagliptyną i placebo w terapii dodanej do insuliny (z metforminą lub bez).

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

Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.7.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.8.

Tab. 11. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych.

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
Dicembrini 2020	Przegląd systematyczny i metaanaliza oceniające wpływ stosowania inhibitorów DPP-4 na częstość występowania nowotworów.	Medline, Embase, Cochrane z datą odcięcia 30 września 2019 r.	RCTs trwające $\geq 24$ tyg.	Chorzy z cukrzycą typu 2.	DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, omargliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, trelagliptyna, anagliptyna, linagliptyna, gemigliptyna, ewogliptyna, teneligliptyna) vs placebo lub inny lek.	Ryzyko wystąpienia nowotworu, SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET Vilsbøll 2010; OR=4,98 [95%CI: 0,24; 14,23], 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.
Jia 2019	Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa, których celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwcukrzycowych stosowanych w monoterapii w I linii leczenia cukrzycy typu 2.	PubMed, Web of Science, ScienceDirect, the Cochrane Library, EMBASE, clinicaltrial.gov z datą odcięcia 8 stycznia 2018 r.	RCTs raportujące wyniki dotyczące HbA <sub>1c</sub> i/lub FPG.	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 dotychczas nieleczeni.	Wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, repaglinid, nateglinid, metformina, glibenklamid, glipizyd, glimepiryd, dapagliflozyna vs placebo lub aktywny komparator.	<u>Zmiana HbA<sub>1c</sub> (%)</u> , <u>MDI[95% CI]:</u> SITA vs GLIK: 0,61 [-0,08; 1,29] SITA vs GLIM: 0,22 [-0,14; 0,58] SITA vs GLIP: 0,08 [-0,46; 0,62] SITA vs GLIB: 0,22 [-0,48; 0,92] <u>Zmiana FPG (%)</u> , <u>MDI[95% CI]:</u> SITA vs GLIK: 0,07 [-1,17; 1,18] SITA vs GLIM: 0,36 [-0,42; 1,43] SITA vs GLIP: 0,55 [-0,42; 1,45] SITA vs GLIB: 0,54 [-0,61; 1,69]	Repaglinid i metformina są najbardziej skuteczne w monoterapii w I linii leczenia cukrzycy typu 2. Zgodnie z rankingiem sitagliptyna uplasowała na 7 miejscu (HbA <sub>1c</sub> ) i 9 miejscu (FPG), natomiast glipizyd, glimepiryd, glibenklamid i glipizyd odpowiednio na 2, 4, 5 i 6 (HbA <sub>1c</sub> ) oraz 7, 5, 4 i 3 miejscu (FPG).

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
Wang 2019	Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu z placebo/ brakiem leczenia jako terapii oddanej do insuliny u chorych z cukrzycą typu 2.	PubMed, <i>Cochrane Library</i> 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 badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010, które włączonych 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 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 oddanej 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 badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010, które włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszej analizie.	Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa kontrolę glikemii zmniejsza dzienną dawkę insuliny, bez zwiększania ryzyka hipoglikemii i masy ciała w porównaniu do analizowanych grup kontrolnych.
Yang 2021	Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena częstości występowania pemfigoidu	PubMed, <i>Cochrane Library</i> i Embase	Randomizowane badania kliniczne	Pacjenci z cukrzycą typu 2.	Placebo i inhibitory DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, teneligliptyna, alogliptyna.	Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze skórą, SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET Mathieu 2015:	Stosowanie linagliptyny, sitagliptyny i saksagliptyny zwiększa ryzyko wystąpienia pemfigoidu

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Główne wyniki	Wnioski
	pęcherzowego i zdarzeń niepożądanych związanych ze skórą u chorych leczonych inhibitorami DPP-4 z powodu cukrzycy typu 2.					OR=7,19 [95%CI: 0,14; 413,39], p=ns; SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET Vilsbøll 2010: OR=7,34 [95%CI: 0,46; 117,66], p=ns	pęcherzowego. Stosowanie inhibitorów DPP-4 w porównaniu z placebo zwiększa ryzyko wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych.

\*wyniki przedstawione w przeglądzie są spójne z wynikami przedstawionymi dla poszczególnych badań klinicznych (rozdz.5.1 i 6.1).

### 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.

Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się 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. Szczegółową ocenę przedstawiono w rozdz. 13.1.

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sitagliptyny w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.

Stosując strategię (opisaną w rozdz. 3.3) poszukiwano również badań, oceniających efektywność praktyczną (patrz rozdz. 6.3) sitagliptyny w analizowanej populacji oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Uwzględniając specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, przeznaczonych dla analizowanego problemu decyzyjnego, poszukiwano badań przeprowadzonych w następujących populacjach chorych:

- w monoterapii: u chorych wcześniej nieleczonych, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
- w przypadku terapii dwulekowej u chorych, u których zastosowanie pochodnej sulfonilomocznika (w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji) nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii;
- w przypadku terapii trójlekowej: u chorych u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii;
- w przypadku terapii dodanej do insuliny (insulinoterapii): u chorych, u których dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Spśród doniesień, odnalezionych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz, wyeliminowano powtórzenia. Następnie pozostałe oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem niniejszego raportu. Zidentyfikowano łącznie 267 prac, 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 3 randomizowane badania kliniczne (3 publikacje pełnotekstowe), w tym 1 badanie porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny w monoterapii z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (badanie Tamez-Pérez 2015) oraz 2 badania porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny z placebo w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną w połączeniu lub bez metforminy (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną, w związku z tym włączono badania przeprowadzone w populacjach zbliżonych do wnioskowanej, w których ramię placebo w pewnym stopniu odpowiada intensyfikacji leczenia insuliną (ze względu na dostosowywanie/modyfikację dawki insuliny).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny z insuliną u chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności terapii pochodną sulfonilomocznika (u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania metforminy) lub terapii metforminą w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika. Porównanie sitagliptyny z insuliną bazową w terapii trójlekowej (dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) przedstawiono na podstawie zidentyfikowanych badań porównujących stosowanie następujących interwencji:

- SITA vs PLA (badania: Hermansen 2007 i Moses 2016);
- GLA vs PLA (badanie LEAD-5).

W przypadku chorych leczonych uprzednio pochodną sulfonilomocznika nie przeprowadzono dodatkowo wyszukiwania badań dla insuliny bazowej, biorąc pod uwagę, że analizowana subpopulacja chorych (tj. chorzy leczeni uprzednio pochodną sulfonilomocznika, z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy) stanowi niewielką część wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą typu 2.

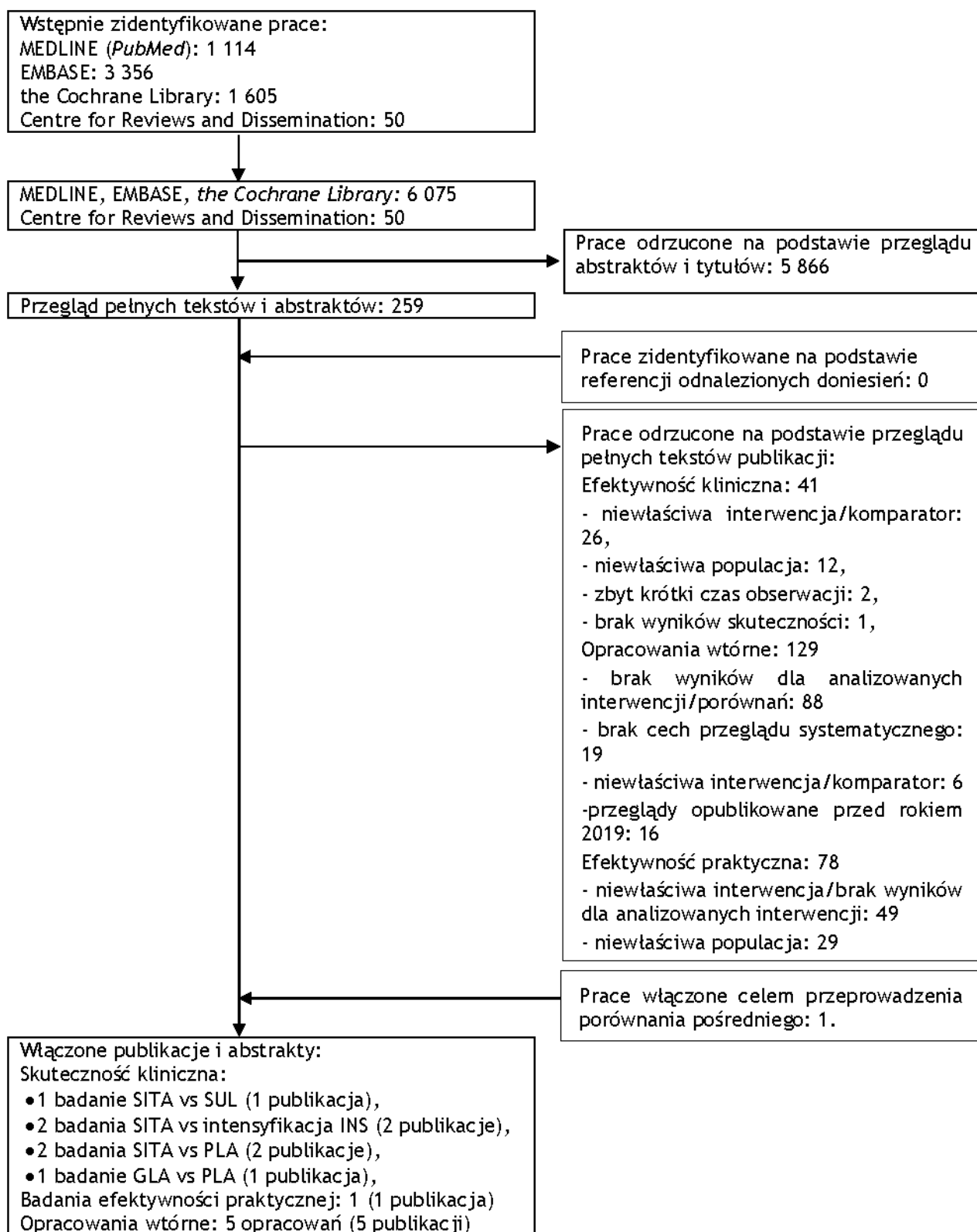
Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.7.

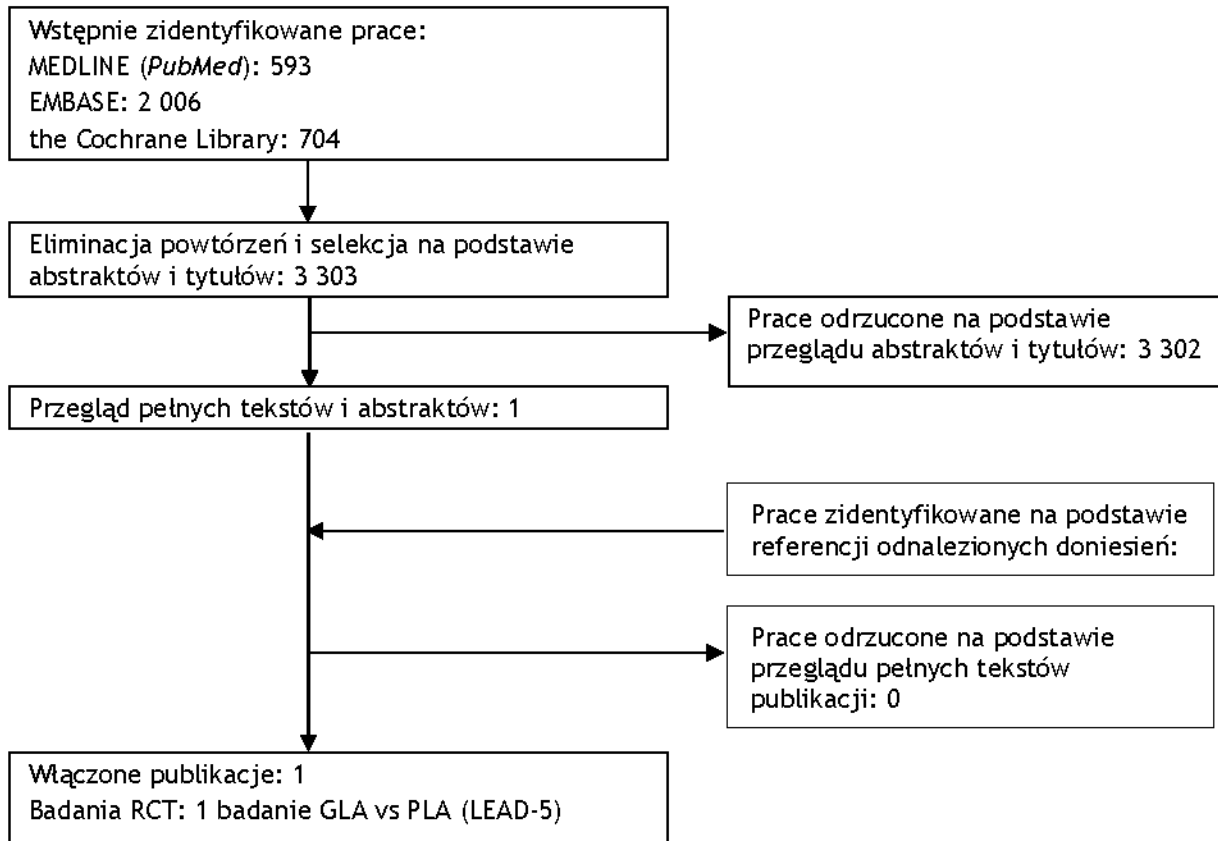
Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.8.



Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny 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

Odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne: w tym 1 badanie porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny w monoterapii z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (badanie Tamez-Pérez 2015) oraz 2 badania porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny z placebo w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną w połączeniu lub bez metforminy (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny ze stosowaniem insuliny jako terapii dodanych do pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. W przypadku populacji chorych leczonych uprzednio metforminą i pochodną sulfonilomocznika odnaleziono publikacje umożliwiające porównanie pośrednie poprzez następujące badania:

- sitagliptyna vs placebo (Hermansen 2007, Moses 2016);
- placebo vs insulina glargine (LEAD-5).

### Porównanie z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy)

Włączono do analizy badanie Tamez-Pérez 2015 było wielośrodkowym, kontrolowanym, otwartym badaniem klinicznym z randomizacją.

Populację w badaniu stanowili dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z poziomem HbA<sub>1c</sub> w zakresie od 8,5% do 11%, którzy nie stosowali wcześniej leków przeciwcukrzycowych. Szczegółową charakterystykę chorych włączonych do badania przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

Chorych, którzy spełniali kryteria włączenia do badania, randomizowano do jednej z dwóch grup przyjmującej glicypiryd lub sitagliptynę (w monoterapii). Ostatecznie do badania włączono 400 chorych, spośród których 306 otrzymało leczenie w jednej z dwóch grup.

Chorzy w grupie SITA otrzymywali sitagliptynę w dawce 100 mg raz dziennie, a chorzy randomizowani do grupy pochodnej sulfonilomocznika otrzymywali glicypiryd zaczynając od dawki 2 mg raz dziennie, a następnie stopniowo zwiększanej do 4 lub 6 mg raz dziennie w razie potrzeby. Miareczkowanie prowadzone było w celu utrzymania glikemii na czczo na poziomie <100 mg/dl.

Okres obserwacji w badaniu Tamez-Pérez 2015 wynosił 24 tygodnie.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona w populacji zgodnej z protokołem (PP, ang. *per protocol*), a ocena bezpieczeństwa w populacji wszystkich chorych randomizowanych.

### Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika

Badania włączone do analizy i uwzględnione w porównaniu pośrednim SITA vs insulina Glargine (Hermansen 2007, Moses 2016 i LEAD-5) były wielośrodkowymi, kontrolowanymi i randomizowanymi badaniami. Badania Hermansen 2007 i Moses 2016 zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej prób, natomiast badanie LEAD-5 było częściowo zaślepione.

Populacja w badaniach obejmowała chorych z cukrzycą typu 2, u których stosowanie następujących substancji jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii:

- metforminy ± glimepirydu (Hermansen 2007);
- metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (glimepirydu lub gliklazydu) (Moses 2016);
- metforminy i glimepirydu (LEAD-5).

Populacja w badaniu Hermansen 2007 jest szersza niż analizowana populacja, w związku z czym w analizie uwzględniono wyniki dla subpopulacji chorych stosujących metforminę i pochodną sulfonylomocznika jako terapię dodaną.

Do badań włączono 441-581 chorych.

Szczegółowa charakterystyka populacji chorych, obejmujących poszczególne badania została przedstawiona w rozdz. 4.2.4.

W badaniach Hermansen 2007 i Moses 2016 chorzy zostali poddani randomizacji do grup sitagliptyny 100 mg i placebo, natomiast w badaniu LEAD-5 - do grup liraglutytu, insuliny glargine i placebo. Z uwagi na to, że liraglutyd nie jest odpowiednim obiektem obecnej analizy, w badaniu LEAD-5 uwzględniono jedynie ramię porównujące insulinę glargine z placebo.

W badaniu Hermansen 2007 chorzy, spełniający precyzyjnie zdefiniowane kryteria włączenia, otrzymali glimepiryd (4-8 mg/d) w monoterapii bądź w kombinacji z metforminą (1500-3000 mg/d). Następnie po 10 tygodniach leczenia, pacjenci z  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  oraz  $\leq 10,5\%$ , rozpoczęli 2-tygodniowy okres wstępny z placebo, po którym zostali losowo przydzieleni do grupy sitagliptyny 100 mg lub placebo. Badanie zakładało jednoczesną kontynuację dotychczasowej terapii składającej się ze stabilnej dawki glimepirydu w monoterapii bądź w skojarzeniu z metforminą.

W badaniu Moses 2016 pacjenci z  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  oraz  $\leq 10,5\%$  zostali poddani randomizacji (w stosunku 1:1) do grupy sitagliptyny 100 mg bądź placebo, przy jednoczesnej kontynuacji dotychczasowej terapii metforminą i pochodną sulfonylomocznika, na okres 24 tygodni. Następnie u pacjentów z grupy placebo zamieniono rozpoczęto podawanie pioglitazonu w dawce 30 mg/d do 56 tygodnia terapii. Z uwagi na to, iż pioglitazon nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy, omawiane są jedynie wyniki dotyczące powyżej opisanej terapii do 24 tygodnia od jej rozpoczęcia.

W badaniu LEAD-5 randomizację poprzedzał 6-tygodniowy okres wstępny, podczas którego pacjenci przyjmowali glimepiryd (2-4 g/d) i metforminę.

Okresy obserwacji we włączonych badaniach były zbliżone i obejmowały odpowiednio 24 tygodnie w badaniach Hermansen 2007 oraz Moses 2016 i 26 tygodni w badaniu LEAD-5.

Analiza skuteczności klinicznej w badaniach Hermansen 2007 i Moses 2016 obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz u których dostępna była ocena początkowa i co najmniej jedna późniejsza, natomiast w badaniu LEAD-5 - pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Bezpieczeństwo we wszystkich badaniach oceniano u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

#### Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną

Badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 to wieloośrodkowe, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

Populację w badaniach włączonych do przeglądu stanowili dorośli chorzy z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą typu 2, którzy stosowali uprzednio stałą dawkę insuliny bazowej w połączeniu z metforminą lub bez. Szczegółowe charakterystyki chorych włączonych do analizowanych badań przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

Do badania Mathieu 2015 włączono 660 chorych, a do badania Vilsbøll 2010 641 chorych.

W analizowanych badaniach chorych randomizowano do jednej z dwóch grup przyjmującej sitagliptynę lub placebo. W obu ramionach terapię dodaną stanowiła stosowana uprzednio insulina bazowa z metforminą lub bez (w zależności od stosowanego wcześniej schematu leczenia). W badaniu Mathieu 2015 randomizacja była stratyfikowana pod względem stosowania metforminy i/lub pochodnej sulfonylomocznika przed rozpoczęciem badania.

W obu badaniach chorzy w ramieniu interwencji otrzymywali sitagliptynę w dawce 100 mg raz dziennie.

Badanie Mathieu 2015 obejmowało tygodniowy okres badań przesiewowych, 2 tygodnie okresu wmywania pochodnych sulfonylomocznika (u chorych, którzy stosowali pochodna sulfonylomocznika podczas badań przesiewowych) i/lub zmiany insuliny i standaryzacji leczenia (u chorych, którzy nie stosowali insuliny glargine raz dziennie wieczorem), 2 tygodnie pojedynczo zaślepionego okresu próbnego (z placebo) oraz 24-tygodniowego okres leczenia (podwójne zaślepienie badania). W okresie leczenia początkowa dawka insuliny była miareczkowana był miareczkowany na podstawie wcześniej określonego schematu (zgodnie z kolejnymi trzema pomiarami glukozy na czczo) tak aby utrzymywać poziom glukozy na czczo w zakresie 4,0-5,6 mmol/l (72-100 mg/dl).

W badaniu Vilsbøll 2010 pacjenci spełniający kryteria włączenia kontynuowali dotychczasowe leczenie insuliną w połączeniu z metforminą lub bez oraz rozpoczynali 2-tygodniowy pojedynczo zaślepiony okres próbny, w którym otrzymywali placebo. Po tym okresie pacjenci mieli przeprowadzane początkowe pomiary, a następnie byli losowo przydzielani do jednego z dwóch ramiona badania.

Analiza skuteczności klinicznej w obu badaniach została przeprowadzona w populacji wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz u których dostępna była ocena początkowa i co najmniej jedna późniejsza, a ocena bezpieczeństwa obejmowała chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną 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. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
<b>Sitagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika (w monoterapii)</b>							
Tamez-Pérez 2015	Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne.	Równoległe	bd	400	24 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i poziomem HbA <sub>1c</sub> w zakresie od 8,5% do 11%, którzy nie byli stosowali wcześniej leków przeciwcukrzycowych.	SITA 100 mg, N=200 Glimepiryd (zaczynając od 2 mg/d, a następnie do 4 lub 6 mg/d), N=200
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika ± metforminy)</b>							
Hermansen 2007	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	Równoległe	bd	441	24 tyg.*	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie glimepirydu ± metforminy jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii.	SITA 100 mg, N=222** PLA, N=219***
Moses 2016	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	Równoległe	48 ośrodków w 9 krajach	427 <sup>#</sup>	24 tyg.^	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (glimepirydu lub gliklazydu) jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii.	SITA 100 mg, N=213 <sup>##</sup> PLA, N=214 <sup>###</sup>
<b>Insulina Glargine vs placebo (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika)</b>							
LEAD-5	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane	Równoległe	107 ośrodków, 17 krajów	581	26 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 u których zastosowanie metforminy i	LIR 1,8 mg, N=232,

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 z randomizacją, przeprowadzone z zaślepieniem (LIR, PLA) i bez zaślepienia względem aktywnego komparatora (GLA)					glimepirydu jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii.	GLA średnia 24 IU, N=234 PLA, N=115
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez)</b>							
Mathieu 2015	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	Równoległe	bd	660	24 tyg.	Dorośli chorzy z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą typu 2 podczas stosowania stałej dawki insuliny glargine z metforminą lub bez.	SITA 100 mg +INS+/-MET, N=329 PLA+INS+/-MET, N=329
Vilsbøll 2010	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	Równoległe	ośrodki w 24 krajach/ rejonach geograficznych	641	24 tyg.	Dorośli chorzy z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą typu 2 podczas stosowania stałej dawki insuliny z metforminą lub bez.	SITA 100 mg +INS+/-MET, N=322 PLA+INS+/-MET, N=319

\*24 tyg. terapii addytywnej do leczenia glimepirydem ± metforminą. Po tym czasie dodawano terapię doraźną pioglitazonem i obserwowano chorych jedynie pod kątem bezpieczeństwa; \*\* w tym 116 chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika; \*\*\* w tym 113 chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika; # 5 chorych nie zostało włączonych do analiz z uwagi na to, że ośrodek w którym wykonywane były badania został określony jako niezgodny z niektórymi wymogami Dobrej Praktyki Klinicznej (ang. *Good Clinical Practice*), a co za tym idzie, dane pochodzące z tego miejsca uznano na niewiarygodne;## 210 chorych włączonych do analiz; ### 212 chorych włączonych do analiz; ^ 24 tyg. terapii addytywnej do leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Po tym czasie chorych losowo przydzielono do grupy pioglitazonu lub placebo przy jednoczesnej kontynuacji dotychczasowego leczenia (łącznie 54 tygodnie).

Tab. 13. Dawki leczenia podstawowego stosowane w badaniach włączonych w niniejszej analizie.

Badanie	Metformina	Glimepiryd	Gliklazyd	Insulina bazowa
<b>Sitagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika (w monoterapii)</b>				
Tamez-Pérez 2015	-	-	-	-
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika ± metforminy)</b>				
Hermansen 2007	≥1500 mg/d	≥4 mg/d	-	-
Moses 2016	≥1500 mg/d	≥2 mg/d	≥50% max dawki zarejestrowanej	-
<b>Insulina Gargine vs placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy)</b>				
LEAD-5	2000 mg/d	bd	4 mg/d	-
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez)</b>				
Mathieu 2015	≥ 1500 mg/d	-	-	insulina glargine dostosowywana względem poziomu glukozy we krwi
Vilsbøll 2010	≥ 1500 mg/d	--	-	≥ 15IU/d

Tab. 14. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>Sitagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika (w monoterapii)</b>						
Tamez-Pérez 2015	Tak	Opisane	bd	Tak (mITT)#	<i>Superiority</i>	Tak
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika ± metforminy)</b>						
Hermansen 2007	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Merck & Co., Inc.	Tak*	bd	bd
Moses 2016	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Merck & Co., Inc.	Tak*	Superiority	Tak
<b>Insulina Gargine vs placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy)</b>						
LEAD 5	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Novo Nordisk A/S	Tak (mITT)**	H1: <i>superiority</i> (vs PLA)	Tak



Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
					H2: non-inferiority (vs GLA)	
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez)</b>						
Mathieu 2015	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Merck & Co., Inc.	Tak*	bd	Tak
Vilsbøll 2010	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Merck & Co., Inc.	Tak*	bd	bd

# Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem (PP); a ocenę bezpieczeństwa populacji chorych randomizowanych; \*skuteczność oceniono u wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę danego leku i u których dostępna była początkowa ocena oraz minimum jedna późniejsza; bezpieczeństwo oceniono u wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali minimum jedną dawkę leku; \*\* uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

## 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego 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.

Badanie dotyczące porównania z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii (Tamez-Pérez 2015) oceniono na 3 pkt. w skali Jadad ze względu na otwarty charakter badania.

Badania Hermansen 2007, Moses 2016, Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 oceniono na 5 pkt. (Hermansen 2007, Vilsbøll 2010) lub 4 pkt. (Moses 2016, Mathieu 2015). W badaniach Moses 2016 i Mathieu 2015 nie przedstawiono opisu metod randomizacji. Badanie LEAD-5 oceniono na 5 punktów w skali Jadad w odniesieniu do placebo oraz 3 punkty w odniesieniu do aktywnego komparatora.

Analizując wszystkie badania włączone do analizy ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie bądź nieznanne.

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. 15. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
<b>Sitagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika (w monoterapii)</b>					
Tamez-Pérez 2015	2*	0	1	3	IIA
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika ± metforminy)</b>					
Hermansen 2007	2**	2	1	5	IIA
Moses 2016	1#	2	1	4	IIA
<b>Insulina głargine vs placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy)</b>					
LEAD-5	2^	0/2^^	1	3/5^^^	IIA
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez)</b>					
Mathieu 2015	1#	2	1	4	IIA
Vilsbøll 2010	2^	2	1	5	IIA

\*przypisanie losowe poprzez wykonane centralnie wysłanie kopert do ośrodków badawczych; \*\* interaktywny system odpowiedzi głosowej/internetowej; ^ system internetowy lub telefoniczny; ^^ 0 w odniesieniu do aktywnego komparatora, 2 w odniesieniu do placebo; ^^^ 3 w odniesieniu do aktywnego komparatora, 5 w odniesieniu do placebo; # brak informacji o metodach randomizacji.

Tab. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
<b>Sitagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika (w monoterapii)</b>							
Tamez-Pérez 2015	Niskie	Nieznane	Nieznane	Nieznane#	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika ± metforminy)</b>							
Hermansen 2007	Niskie*	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Moses 2016	Nieznane**	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Insulina glargine vs placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy)</b>							
LEAD-5	Niskie***	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez)</b>							
Mathieu 2015	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Vilsbøll 2010	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

\*interaktywny system odpowiedzi głosowej; \*\*brak opisu metod randomizacji; \*\*\*system telefoniczny lub internetowy; #biorąc pod uwagę fakt oceny parametrów glikemicznych według pewnych standardów, wydaje się, że ryzyko błędu systematycznego nie jest wysokie.

### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

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

Tab. 17. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Sitagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika (w monoterapii)</b>		
Tamez-Pérez 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni i kobiety w wieku 18-70 lat,</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>chorzy, którzy nie byli uprzednio leczeni lekami przeciwcukrzycowymi;</li> <li>poziom HbA<sub>1c</sub> w zakresie 8,5-11%;</li> <li>pisemna zgoda udziału w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby w trakcie terapii obniżającej poziom lipidów, terapii lekami na nadciśnienie tętnicze, zastępczej terapii hormonalnej i/lub stojące hormonalne środki antykoncepcyjne, jeśli przyjmowana dawka leków była stabilna w czasie trwania badania;</li> <li>cukrzyca innego typu niż typ 2;</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>chorzy leczeni doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną;</li> <li>kwasica ketonowa w wywiadzie;</li> <li>nadwrażliwość na pochodna sulfonilomocznika lub inhibitory DPP-4;</li> <li>zaburzenia czynności nerek (kreatynina w surowicy 1,5 mg/dl dla mężczyzn i 1,4 mg/dl dla kobiet);</li> <li>dysfunkcja wątroby;</li> <li>chorzy stosujący ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami 3 miesiące przed lub w trakcie badania;</li> <li>nadużywanie alkoholu lub narkotyków;</li> <li>ostry zespół wieńcowy w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>nowotwory;</li> </ul>
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika ± metforminy)</b>		
Hermansen 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni i kobiety w wieku 18-75 lat,</li> <li>cukrzyca typu 2,</li> <li>poprzednia terapia, składająca się wyłącznie z glimepirydu lub jego skojarzenia z metforminą bądź stosowanie innego OAD w monoterapii, terapii dwu-/trójlekowej lub niestosowanie żadnych leków przeciwcukrzycowych przez 8 tygodni przed włączeniem do badania**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1 w wywiadzie,</li> <li>leczenie insuliną przez 8 tygodni przed włączeniem do badania,</li> <li>zaburzenia funkcji nerek,</li> <li>nadwrażliwość, nietolerancja bądź inne przeciwwskazania do stosowania glimepirydu, sulfonilomocznika, metforminy lub pioglitazonu</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Moses 2016*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni i kobiety w wieku 18-75 lat,</li> <li>• cukrzyca typu 2 i brak odpowiedniej kontroli glikemii (<math>HbA_{1c} \geq 7,5\%</math> i <math>\leq 10\%</math>),</li> <li>• aktualna terapia obejmująca podawanie stałej dawki glimepirydu (<math>\geq 2</math> mg/d) lub gliklazydu (<math>\geq 50\%</math> maksymalnej zarejestrowanej dawki dla danego preparatu) i metforminy (<math>\geq 1500</math> mg/d) przez 10 tygodni lub dłużej przed badaniem przesiewowym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1,</li> <li>• kwasica ketonowa w wywiadzie,</li> <li>• wcześniejsza terapia, opierająca się na inhibitorze DPP-4 lub agonistce receptora GLP-1 bądź konieczność leczenia insuliną przez 12 tygodni przed podpisaniem świadomej zgody,</li> <li>• znaczące zaburzenia układu sercowo-naczyniowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy, zaburzenia funkcji nerek (szacowany klirens kreatyniny <math>&lt; 60</math> ml/min), podwyższone stężenie (<math>&gt; 2</math>-krotnie górna granica normy) aminotransferazy alaninowej (ALT) lub asparaginianowej (AST) lub glukoza na czczo <math>&lt; 7,2</math> mmol/l lub <math>&gt; 14,4</math> mmol/l przy randomizacji</li> </ul>
<b>Insulina głargine vs placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy)</b>		
LEAD-5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: 18-80 lat</li> <li>• cukrzyca typu 2 leczona OAD przez minimum 3 miesiące</li> <li>• <math>BMI \leq 45</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• <math>HbA_{1c}</math>: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (<math>&gt; 1</math> OAD)</li> <li>• stosowanie metforminy 2g/d + glimepirydu 4 mg/d przez minimum 3 tyg. i FPG: 7,5-12,8 mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insulinoterapia przez okres 3 miesięcy przed badaniem (wyjątek stanowi krótkotrwała terapia wdrożona ze względu na chorobę współistniejącą)</li> <li>• stosowanie leków innych niż OAD, które mogą mieć wpływ na poziom glukozy we krwi</li> <li>• niewydolność wątroby lub nerek</li> <li>• choroba nowotworowa</li> <li>• klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa</li> <li>• retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki</li> <li>• nadciśnienie tętnicze (<math>\geq 180/100</math> mmHg)</li> <li>• nawracające epizody hipoglikemii w wywiadzie lub nieświadomość hipoglikemii</li> <li>• obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV</li> <li>• ciąża</li> </ul>
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez)</b>		
Mathieu 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: 18-80 lat;</li> <li>• cukrzyca typu 2;</li> <li>• u pacjentów z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną w wieku <math>\geq 40</math> lat rozpoczęcie terapii insuliną co najmniej 3 lata po diagnozie;</li> <li>• u pacjentów z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną w wieku <math>&lt; 40</math> lat lub w wieku <math>\geq 40</math> lat, którzy rozpoczęli terapię insuliną w ciągu 3 lat od momentu diagnozy kwalifikacja również w przypadku poziomu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1;</li> <li>• kwasica ketonowa w przeszłości;</li> <li>• aktywne choroby wątroby;</li> <li>• znaczące i aktywne choroby układu krążenia;</li> <li>• nowotwory złośliwe;</li> <li>• zaburzenia hematologiczne;</li> <li>• nadczynność tarczycy;</li> <li>• stosowanie inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1 lub tiazolidynodionu w ciągu 12 tygodni przed randomizacją;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• peptydu C na czczo równego 0,7 ng/ml;</li> <li>• pacjenci na stałej dawce insuliny glargine podawanej wieczorem<sup>^</sup>/insuliny (mieszanka insulinowa lub insulina bazowa inna niż glargine podawana wieczorem)<sup>^^</sup> w połączeniu lub bez metforminy (<math>\geq 1500</math> mg/d) przez <math>\geq 10</math> tyg.;</li> <li>• nieodpowiednia kontrola glikemii zdefiniowana jako HbA<sub>1c</sub> w zakresie 7,5-11% [58,5-96,7 mmol/l];</li> <li>• pacjenci na stałej dawce insuliny (mieszanki insulinowe lub insulina bazowa) w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika i poziomem HbA<sub>1c</sub> w zakresie 7,5-10% [58,5-85,8 mmol/l]<sup>^^^</sup>;</li> <li>• FPG w zakresie 7,2-15,0 mmol/l [130-270 mg/dl]<sup>#</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie codziennie przed posiłkiem, krótko-działającej lub szybko-działającej insuliny w monoterapii lub w schemacie basal/bolus;</li> <li>• pacjenci z historią dwóch lub więcej epizodów hipoglikemii skutkujących drgawkami, śpiączką, utratą przytomności lub nawracające (3 razy w tygodniu) epizody hipoglikemii w ciągu 8 tygodni przed randomizacją;</li> <li>• kreatynina w surowicy 1,4 mg/dl dla mężczyzn i 1,3 mg/dl dla kobiet;</li> <li>• filtracja kłębuszkowa <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>• aminotransferaza alaninowa lub asparaginianowa powyżej dwukrotnej górnej granicy normy;</li> <li>• hemoglobina <math>&lt; 12</math> g/dl (mężczyźni) lub <math>&lt; 11</math> g/dl (kobiety);</li> <li>• trójglicerydy <math>&gt; 600</math> mg/dl;</li> <li>• hormon tyreotropowy poza granicami normalnego zakresu</li> </ul>
VilSBøll 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wieku <math>\geq 21</math> lat,</li> <li>• cukrzyca typu 2;</li> <li>• BMI w zakresie 20-43 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• chorzy przyjmujący insulinę (<math>\geq 15</math> IU/d; długodziałające analogi insuliny, analogi o pośrednim czasie działania lub mieszanki insulinowe) w monoterapii lub w połączeniu z metforminą (<math>\geq 1500</math> mg/d);</li> <li>• nieodpowiednia kontrola glikemii zdefiniowana jako HbA<sub>1c</sub> w zakresie 7,5-11%;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1;</li> <li>• FPG <math>&lt; 130</math> mg/dl;</li> <li>• niestabilna choroba serca (w tym nowe lub nasilające oznaki lub objawy choroby niedokrwiennej serca w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania lub którekolwiek z poniższych w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania: ostry zespół wieńcowy, udar, zdarzenie niedokrwienne, interwencja w tętnicy wieńcowej, zastoinowa niewydolność serca klasy II-IV wg NYHA);</li> <li>• znaczne zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <math>&lt; 50</math> ml/min);</li> <li>• podwyższony poziom (powyżej dwukrotnej górnej granicy normy) aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej;</li> <li>• podwyższony poziom trójglicerydów (<math>&gt; 600</math> mg/dl);</li> <li>• stosowanie doustnych leków antyhiperglikemicznych (z wyjątkiem metforminy) lub eksenatydu w ciągu 8-12 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> </ul>

\* Przedstawiono główne kryteria włączenia i wykluczenia, uwzględnione w publikacji głównej (pozostałe kryteria zostały uwzględnione w aneksie do badania); \*\* u chorych, którzy w momencie włączenia do badania nie przyjmowali OAD, przyjmowali inne OAD w monoterapii, terapii dwu- lub trójlekowej, zrezygnowano z wcześniejszego schematu leczenia i rozpoczęto leczenie glimepirydem w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą; <sup>^</sup> kwalifikacja do 2-tygodniowego okresu próbnego;

^^ kwalifikacja do 2-tygodniowego okresu próbnego po 2-tygodniowym okresie zmiany i stabilizacji dawki insuliny (do insuliny glargine podanej wieczorem); ^^^ kwalifikacja do kwalifikacja do 2-tygodniowego okresu próbnego po 2-tygodniowym okresie wymywania pochodnej sulfonilomocznika oraz zmiany i stabilizacji dawki insuliny (jeśli konieczne); # na początku okresu próbnego.

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

Charakterystyki populacji chorych włączonych do randomizowanych badań klinicznych zestawiono w Tab. 18 i Tab. 19.

W badaniach uwzględniono jedynie ramiona dotyczące analizowanych interwencji tj. chorych stosujących:

- sitagliptynę oraz pochodną sulfonilomocznika w monoterapii: badanie Tamez-Pérez 2015
- sitagliptynę oraz placebo (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika): badania Hermansen 2007 i Moses 2016; lub sitagliptynę oraz placebo (w połączeniu z insuliną i metforminą lub nie): badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010;
- insulinę glargine oraz placebo (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika): badanie LEAD-5.

##### Porównanie z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy)

Do badania Tamez-Pérez 2015 włączono chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie stosowali wcześniej żadnych leków przeciwcukrzycowych (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina). Średnia wieku chorych włączonych do badania wyniosła 48,6 lat w grupie sitagliptyny i 49,5 w ramieniu komparatora. Nie przedstawiono danych dotyczących rasy, pochodzenia i czasu trwania cukrzycy typu 2.

##### Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika

Populacja w badaniach, dotyczących terapii trójskładnikowej, obejmowała chorych z cukrzycą typu 2, u których stosowanie następujących substancji jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii:

- glimepirydu ± metforminy (Hermansen 2007);
- metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (glimepirydu lub gliklazydu) (Moses 2016);
- metforminy i glimepirydu (LEAD-5).

Dla badania Hermansen 2007 przedstawiono charakterystykę subpopulacji chorych, którzy stosowali metforminę w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika zgodnie z analizowanym wskazaniem.

Średnia wieku chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego wynosiła od 54,4 do 57,5 lat, a odsetek mężczyzn stanowił 45,2-60%. W badaniu Hermansen 2007 większość chorych należała do rasy białej (64,7% oraz 71,7%), a w badaniu Moses 2016 - do rasy azjatyckiej (53,3% oraz 58,5%). W badaniu LEAD-5 nie przedstawiono informacji na temat pochodzenia chorych

Czas trwania cukrzycy typu 2 w badaniu Hermansen 2007 wynosił średnio 9,3 i 10,6 roku, w badaniu Moses 2016 - 7,5 oraz 8,0 roku (odpowiednio dla grup sitagliptyny i placebo).

Badanie LEAD-5 dotyczyło natomiast osób, u których cukrzyca występowała od średnio 9,7 i 9,4 lat (odpowiednio dla grupy insuliny glargine oraz placebo).

Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną

W badaniach Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 populacje stanowili dorośli chorzy z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą typu 2, którzy stosowali uprzednio stałą dawkę insuliny bazowej w połączeniu z metforminą lub bez. Średnia wieku chorych w badaniach włączonych do przeglądu wyniosła 57,2-59,3 lata, a mężczyźni stanowili 46-53% w zależności o ramienia. Czas trwania cukrzycy wahał się w zakresie 12 do 14 lat.

Zgodnie z kryteriami włączenia do badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 nie wszyscy chorzy stosowali uprzednio metforminę. W badaniu Mathieu 2015 86,6% chorych w ramieniu SITA i 86% chorych w ramieniu PLA stosowało wcześniej metforminę, w tym odpowiednio 31,6% i 33,25 chorych stosowało również pochodną sulfonylomocznika. W badaniu Vilsbøll 2010 chorzy stosują uprzednio metforminę stanowili odpowiednio 71% i 73% chorych w ramieniu SITA i PLA.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w Tab. 18.



Tab. 18. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Liczba chorych	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna lub afroamerykańska, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Pochodzenie hiszpańskie/latynoskie, n (%)	Czas trwania cukrzycy, lata, średnia (SD)
<b>Sitagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika (w monoterapii)</b>								
Tamez-Pérez 2015								
SITA	200	48,6 (11,7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
SUL	200	49,5 (10,5)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika ± metforminy)</b>								
Hermansen 2007								
SITA	116	56,6 (8,8)	61 (52,6)	75 (64,7)	3 (2,6)	16 (13,8)	13 (11,2)	9,3 (5,7)
PLA	113	57,7 (8,9)	59 (52,2)	81 (71,7)	9 (8,0)	13 (11,5)	7 (6,2)	10,6 (6,8)
Moses 2016								
SITA	210	54,4 (9,6)	95 (45,2)	97 (46,2)	1 (0,5)	112 (53,3)	bd	7,5 (5,4)
PLA	212	55,4 (10,2)	98 (46,2)	88 (41,5)	0 (0,0)	124 (58,5)	bd	8,0 (5,3)
<b>Insulina glargine vs Placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy)</b>								
LEAD-5								
GLA	234	57,5 (10,5)	140 (60,0)	bd	bd	bd	bd	9,7 (6,4)
PLA	115	57,5 (9,6)	56 (49,0)	bd	bd	bd	bd	9,4 (6,2)
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez)</b>								
Mathieu 2015								
SITA	329	59,3 (8,9)	151 (45,9)	238 (72,3)	18 (5,5)	32 (9,7)	86 (26,1)	13,2 (6,0)
PLA	329	58,3 (9,7)	164 (49,8)	220 (66,9)	9 (2,7)	34 (10,3)	84 (25,5)	13,7 (6,4)
Vilsbøll 2010								
SITA	322	58,3 (9,1)	157 (48,8)	228 (70,8)	21 (6,5)	55 (17,1)	50 (15,5)	13 (7)
PLA	319	57,2 (9,3)	169 (53,0)	219 (68,7)	23 (7,2)	61 (19,1)	38 (11,9)	12 (6)

\* liczby chorych obliczone na podstawie podanych odsetków.

Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd.

Badanie	Liczba chorych	Masa ciała, kg, średnia (SD)	BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	HbA <sub>1c</sub> , %, średnia (SD)	FPG, mg/dl, średnia (SD)
<b>Sitagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika (w monoterapii)</b>					
Tamez-Pérez 2015					
SITA	200	80,0 (18,8)	24,5 (5,0)	9,6 (0,8)	bd
SUL	200	79,1 (16,6)	24,5 (4,4)	9,6 (0,9)	bd
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika ± metforminy)</b>					
Hermansen 2007					
SITA	116	87,2 (19,7)	31,3 (5,9)	8,27 (0,73)	179,4 (41,6)
PLA	113	86,7 (21,1)	30,7 (6,2)	8,26 (0,68)	178,4 (42,6)
Moses 2016					
SITA	210	78,1 (16,7)	29,5 (4,8)	8,4 (0,8)	165,6 (41,4)
PLA	212	76,1 (17,6)	28,8 (5,0)	8,4 (0,9)	165,6 (43,2)
<b>Insulina glargine vs Placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy)</b>					
LEAD-5					
GLA	234	85,0 (17,9)	30,3 (5,3)	8,2 (0,9)	163,8 (36,0)
PLA	115	85,7 (16,7)	31,3 (5,0)	8,3 (0,9)	169,2 (36,0)
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez)</b>					
Mathieu 2015					mmol/l
SITA	329	87,1 (19,5)	31,9 (5,8)	8,7 (1,0)	9,8 (2,6)
PLA	329	88,3 (22,6)	32,2 (6,6)	8,8 (1,0)	9,8 (2,5)
Vilsbøll 2010					
SITA	322	86,5 (18,6)	31 (5)	8,7 (0,9)	175,6 (51,8)
PLA	319	27,3 (17,9)	31 (5)	8,6 (0,9)	178,7 (59,6)

## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>Sitagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika (w monoterapii)</b>		
Tamez-Pérez 2015	zmiana poziomu HbA <sub>1c</sub> do 12/24 tyg. od rozpoczęcia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>poziom glukozy we krwi, poziom glukozy w osoczu na czczo, średni posiłkowy poziom glukozy we krwi;</li> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> &lt;7%;</li> <li>zmiana masy ciała;</li> <li>bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, w tym hipoglikemia)</li> </ul>
<b>Sitagliptyna vs Placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika ± metforminy)</b>		
Hermansen 2007	zmiana poziomu HbA <sub>1c</sub> do 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana stężenia glukozy 2h po posiłku,</li> <li>zmiana stężenia lipidów osocza w stosunku do wartości początkowych,</li> <li>zmiana wskaźników HOMA-B, stosunku proinsuliny do insuliny, HOMA-IR i QUICKI,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>zdarzenia niepożądane,</li> </ul>
Moses 2016	zmiana poziomu HbA <sub>1c</sub> do 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana stężenia glukozy 2h po posiłku,</li> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>zdarzenia niepożądane,</li> </ul>
<b>Insulina Glargine vs Placebo (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy)</b>		
LEAD-5	zmiana poziomu HbA <sub>1c</sub> do 26 tyg. od rozpoczęcia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>zmiana obwodu talii,</li> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana PPG,</li> <li>zmiana funkcji komórek β (stosunek proinsuliny do C-peptydu),</li> <li>zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi,</li> <li>częstość rytmu serca,</li> <li>zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii,</li> </ul>
<b>Sitagliptyna vs placebo (w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez)</b>		
Mathieu 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana dawki insuliny (IU/d) w trakcie leczenia;</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja sitagliptyny w trakcie intensywnego miareczkowania insuliny bazowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> w trakcie leczenia,</li> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom FPG 4,0-5,6 mmol/l [72-100 mg/dl],</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do osiągnięcia docelowego poziomu FPG,</li> </ul>
Vilsbøll 2010	zmiana poziomu HbA <sub>1c</sub> w trakcie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana FPG,</li> <li>• zmiana PPG,</li> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> &lt;7% lub 6,5%,</li> <li>• zmiana funkcji komórek β,</li> <li>• zmiana poziomu lipidów (cholesterol całkowity, HDL-C, LDL-C, nie-HDL-C, TG),</li> <li>• miana masy ciała,</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>

#### 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia

W badaniu Tamez-Pérez 2015 nie przedstawiono przyczyn wykluczenia z badania z podziałem na ramiona. Spośród 400 wstępnie zarejestrowanych pacjentów, tj. po 200 w każdej z grupie, łącznie 94 (23,5%) zostało wycofanych się z badania z następujących powodów: nieobecność pacjenta na wizytach, rezygnacja pacjent, naruszenie protokołu, niewłaściwe leczenie, ciąża lub przerwanie antykoncepcji w celach prokreacyjnych, dalsze niespełnienie kryteriów włączenia w zakresie parametrów laboratoryjnych i hipoglikemii. Łącznie 29 pacjentów zostało wykluczonych z badania na brak oceny HbA<sub>1c</sub> w ciągu 24 tygodni. Nie zaobserwowano istotnych statycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie liczby pacjentów, którzy wycofali się z badania (n=42; p=ns).

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w poniższej Tab. 21.

Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w analizowanych badaniach.

Badanie	ITT, N	Ukończ. badania, n (%)	Ukończ. leczenia, n (%)	Przerwanie badania/leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia badania								
					Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Zgon	Zdarzenia niepożądane	Błąd przy randomizacji	Odstępstwa od protokołu	Brak skuteczności	Inne	
<b>SITA vs PLA (+SUL ± MET)</b>													
Hermansen 2007											*		
SITA	116	102 (88)	bd	14 (12)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	8 (7)	0 (0)	0 (0)	
PLA	113	92 (81)	bd	21 (19)	8 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	11 (10)	0 (0)	0 (0)	
Moses 2016													
SITA	213	119 (56)	bd	14 (7)	5 (2)	5 (2)	bd	1 (<1)	bd	0 (0)	bd	3 (1)	
PLA	214	189 (88)	bd	25 (12)	14 (7)	3 (1)	bd	3 (1)	bd	1 (<1)	bd	3 (1)	
<b>GLA vs PLA (+SUL+MET)</b>													
LEAD-5													
GLA	232	219 (94)	bd	13 (6)	bd	bd	bd	5 (2)	bd	5 (2)	1 (<1)	2 (1)	
PLA	114	96 (83)	bd	18 (16)	bd	bd	bd	1 (1)	bd	1 (1)	13 (11)	3 (3)	
<b>SITA vs PLA (+INS± MET)</b>													
Mathieu 2015													<sup>a</sup>
SITA	330	295 (89)	bd	35 (11)	7 (2)	4 (1)	2 (1)	7 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	13 (4)	
PLA	330	303 (92)	bd	27 (8)	2 (1)	3 (1)	1 (<1)	6 (2)	1 (<1)	3 (1)	2 (1)	9 (3)	
Vilsbøll 2010													<sup>b</sup>
SITA	322	281 (87)	bd	41 (13)	11 (3)	4 (1)	0 (0)	13 (4)	bd	6 (2)	0 (0)	7 (2)	
PLA	319	283 (89)	bd	36 (11)	12 (4)	4 (1)	0 (0)	5 (2)	bd	8 (3)	1 (<1)	6 (2)	

\* tym przekroczenie zdefiniowanego uprzednio poziomu glikemii lub wykluczenie ośrodka; <sup>a</sup> w tym również brak przestrzegania zaleceń lekarski lub przerwanie badania na skutek decyzji lekarza; <sup>b</sup> w tym przerwanie badania na skutek decyzji lekarza lub zgodnie z innymi kryteriami określonymi w protokole.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami poszczególnych badań w zakresie odsetka chorych, którzy przerywali leczenie w następujących badaniach:

- Hermansen 2007: OR=0,60 [95%CI: 0,29; 1,25], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,15; 0,03], p=ns; NNH<sub>24tyg.</sub>=na;
- Moses 2016: OR=0,53 [95%CI: 0,27; 1,05], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,003], p=ns; NNH<sub>24tyg.</sub>=na;
- Mathieu 2015: OR=1,33 [95%CI: 0,79; 2,26], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns; NNH<sub>24tyg.</sub>=na;
- Vilsbøll 2010: OR=1,15 [95%CI: 0,71; 1,85], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns; NNH<sub>24tyg.</sub>=na.

W badaniu LEAD-5 chorzy z istotnie statystycznie mniejszą częstością przerywali badanie w grupie insuliny glargine niż w grupie placebo: OR=0,32 [95%CI: 0,15; 0,67], p=0,0027; RD=-0,10 [95%CI: -0,18; -0,03], p=0,0064; NNH<sub>26 tyg.</sub>=na.

Tab. 22. Chorzy, którzy przegrali leczenie/badania.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>SITA vs PLA (+SUL ± MET)</b>						
Hermansen 2007	116/113	0,60 [0,29; 1,25]	ns	-0,07 [-0,15; 0,03]	ns	na
Moses 2016	213/214	0,53 [0,27; 1,05]	ns	-0,05 [-0,11; 0,003]	ns	na
<b>GLA vs PLA (+SUL+MET)</b>						
LEAD-5	232/114	0,32 [0,15; 0,67]	0,0027	-0,10 [-0,18; -0,03]	0,0064	na
<b>SITA vs PLA (+INS ± MET)</b>						
Mathieu 2015	330/330	1,33 [0,79; 2,26]	ns	0,02 [-0,02; 0,07]	ns	na
Vilsbøll 2010	322/319	1,15 [0,71; 1,85]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na

### 4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny.

Tab. 23. Wyniki przeglądu badań dostępnych na [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) - data ostatniego przeszukania: 09.09.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT01794143	A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes (GRADE).	Brak wyników badania.
NCT00747383	How Improvement in Control of Diabetes Influences the Production of a Hormone Produced in the Gut Which Improves the Release and Action of Insulin. (MSD-GLP1)	Brak wyników badania.
NCT02607410	Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) and NPH Insulin in Patients With T2D.	Brak wyników badania.
NCT00957060	Superiority of Glimpiride Over Sitagliptin in Naive Type 2 Diabetes Patients (SUMER)	Brak wyników badania.

Tab. 24. Wyniki przeglądu dostępnych na [Clinicaltrialsregister.eu](http://Clinicaltrialsregister.eu) - data ostatniego przeszukania: 09.09.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
<b>Inne badania</b>		
2014-003792-34	Randomized double blind parallel design study comparing risk of nocturnal hypoglycemia and critical arrhythmias with sitagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin monotherapy.	Brak wyników badania.



## 5 Analiza skuteczności

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania:

- sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą diety i aktywności fizycznej (rozdz. 5.1);
- sitagliptyny z insuliną bazową (insuliną glargine) u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (rozdz. 5.2).
- sitagliptyny w połączeniu z insuliną oraz intensyfikacji leczenia insuliną (w połączeniu z metforminą lub bez) u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną odpowiednio za pomocą insuliny lub insuliny i metforminy (rozdz. 5.3).

Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne, w tym 1 badanie porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny ze stosowaniem pochodnej sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (badanie Tamez-Pérez 2015) oraz 2 badania porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny ze stosowaniem placebo w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną w połączeniu lub bez metforminy (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny 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:

- sitagliptyna vs placebo (badania Hermansen 2007 i Moses 2016);
- placebo vs insulina glargine (badanie LEAD-5).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną, w związku z tym włączono badania przeprowadzone w populacjach zbliżonych do wnioskowanej, w których ramię placebo w pewnym stopniu odpowiada intensyfikacji leczenia insuliną (ze względu na dostosowywanie/modyfikację dawki insuliny).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- kontrola glikemii
  - zmiana HbA<sub>1c</sub>;
  - odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> <7%;
  - zmiana FPG;
- zmiana masy ciała;
- gospodarka lipidowa
- parametry dotyczące tolerancji posiłku (zmiana poziomu glukozy w osoczu po posiłku, zmiana poziomu peptydu C i zmiana poziomu insuliny po posiłku);
- parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta.

## 5.1 SITA vs SUL (monoterapia)

Analizę skuteczności sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeprowadzono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (Tamez-Pérez 2015). Okres obserwacji w badaniu włączonym do analizy wyniósł 24 tygodnie. Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona w populacji zgodnej z protokołem.

Wyniki dotyczące porównania skuteczności stosowania sitagliptyny oraz pochodnej sulfonilomocznika przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku braku podanej wartości SD obliczono ją na podstawie dostępnych danych.

Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności: SITA vs SUL.

Punkt końcowy	SITA (N=153)	SUL (N=153)
HbA <sub>1c</sub> , %, średnia (SD)	Wartość początkowa: 9,84 (0,74) Wartość po 24 tyg.: 7,78 (1,90) Zmiana: -2,06 (2,04*)	Wartość początkowa: 9,81 (0,71) Wartość po 24 tyg.: 8,12 (2,08) Zmiana: -1,69 (2,20*)
HbA <sub>1c</sub> <7%, n (%)	65 (42,5)	75 (49)
Zmiana masy ciała, kg	-0,892	-0,216
Zmiana poziomu glukozy we krwi na czczo, mg/dl	22,28	27,54
Zmiana poziomu glukozy we krwi po posiłku, mg/dl	28,59	33,26

\*oszacowania własne.

### 5.1.1 Kontrola glikemii

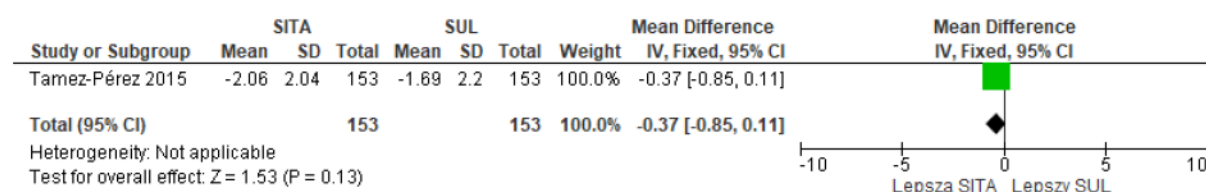
#### Zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowych

W badaniu Tamez-Pérez 2015 po 24 tygodniach leczenia wykazano brak istotnych statystycznych różnic pomiędzy stosowaniem sitagliptyny oraz pochodnej sulfonilomocznika w zakresie zmiany HbA<sub>1c</sub> (MD=0,37% [95%CI: -0,11; 0,85], p=ns). Różnica redukcji HbA<sub>1c</sub> pomiędzy ramionami wyniosła 0,37 i jest niższa niż przyjęta różnica (0,39) zdefiniowana celem potwierdzenia hipotezy wyższości jednej terapii nad drugą (tj. pochodnej sulfonilomocznika nad sitagliptyną).

Tab. 26. Analiza skuteczności badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Kontrola glikemii.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %	153/153	0,37 [-0,85; 0,11]	ns

Ryc. 3. Analiza skuteczności badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Zmiana HbA<sub>1c</sub> (MD).



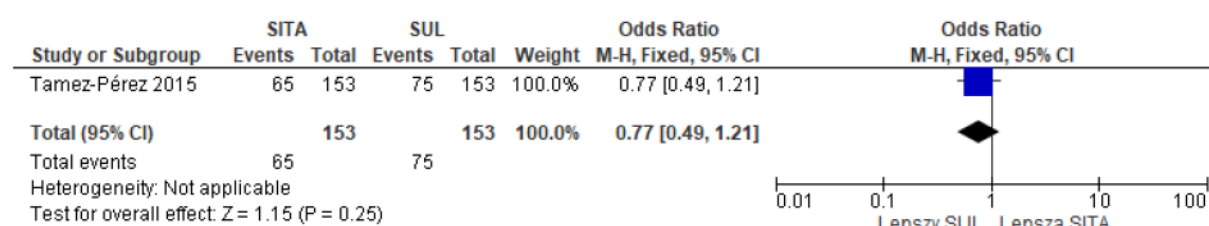
**Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%**

W badaniu Tamez-Pérez 2015 po 24 tygodniach odsetki chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% były porównywalne w obu ramionach (OR=0,77 [95%CI: 0,49; 1,21], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,18; 0,05], p=ns; NNT<sub>24 tyg.</sub>=na).

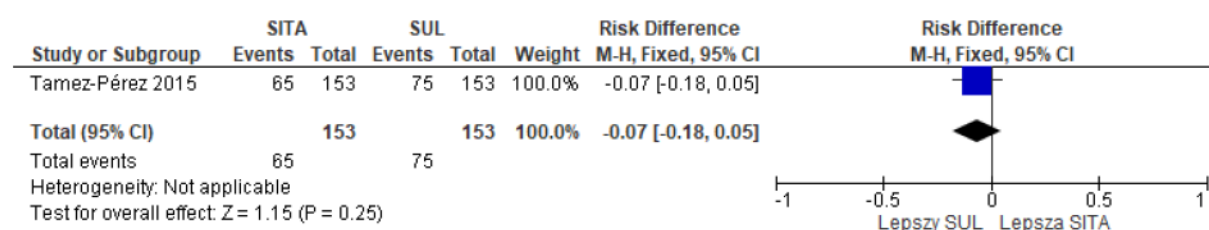
Tab. 27. Analiza skuteczności badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
HbA <sub>1c</sub> <7%	153/153	0,77 [0,49; 1,21]	ns	-0,07 [-0,18; 0,05]	ns	na

Ryc. 4. Analiza skuteczności badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7% (OR).



Ryc. 5. Analiza skuteczności badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7% (RD).

**5.1.2 Zmiana masy ciała**

W badaniu Tamez-Pérez 2015 po 12 tygodniach leczenia wykazano brak istotnych statystycznych różnic pomiędzy stosowaniem sitagliptyny oraz pochodnej sulfonilomocznika w zakresie zmiany masy ciała (MD=0,676 kg, p=ns).

Tab. 28. Analiza skuteczności badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Kontrola glikemii.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
Zmiana masy ciała, kg	153/153	-0,676	ns

## 5.2 SITA vs GLA (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika)

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny ze stosowaniem insuliny w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego zgodnie z poniższym schematem:

Ryc. 6. Schemat porównania pośredniego SITA z GLA.



Populacja w badaniach obejmowała chorych z cukrzycą typu 2, u których stosowanie następujących substancji jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii:

- metforminy ± glimepirydu (Hermansen 2007);
- metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (glimepirydu lub gliklazydu) (Moses 2016);
- metforminy i glimepirydu (LEAD-5).

Populacja w badaniu Hermansen 2007 jest szersza niż analizowana populacja, w związku z czym w analizie uwzględniono wyniki dla subpopulacji chorych stosujących metforminę i pochodną sulfonilomocznika jako terapię dodaną.

Okresy obserwacji w badaniach Hermansen 2007, Moses 2016 oraz LEAD-5 były zbliżone i wynosiły 24-26 tyg.

W celu porównania pośredniego sitagliptyny i insuliny glargine (obydwie substancje podawane w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) posłużono się metodą Buchera (patrz aneks 13.6).

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

Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim SITA vs GLA.

Badanie	Liczba chorych	Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %, średnia [95%CI]	HbA <sub>1c</sub> <7,0%, n/N (%)	Zmiana FPG, mg/dl, średnia [95%CI]	Zmiana masy ciała, kg, średnia [95%CI]
<b>SITA vs PLA</b>					
Hermansen 2007		MD=-0,89 [-1,10; -0,68], p<0,001		MD=-20,7 [-31,7; -9,7], p<0,001	
SITA	115	-0,59 [-0,74; -0,44]	26/115 (22,6)	-7,8 [-15,5; -0,2]	0,4 [-0,1; 0,9]
PLA	109‡	0,30 [0,14; 0,45]	1/105 (1,0)	12,9 [5,0; 20,8]	-0,7 [-1,4; -0,1]
Moses 2016		MD=-0,68 [-0,87; -0,50], p<0,001		†MD=-18,0 [-27,0; -10,8], p<0,001	
SITA	210	-0,84 [-0,97; -0,71]/203	Bd	-12,6 [-18,0; -7,2]/204	0,2 [-0,2; 0,5]
PLA	212	-0,16 [-0,28; -0,03]/202	Bd	5,4 [-0,0; 10,8]/203	0,4 [-0,0; 0,7]
<b>GLA vs PLA</b>					
LEAD-5		MD=-0,85 [-1,04; -0,66], p<0,0001	*	†	
GLA	232	-1,09 [SE: 0,09]	106 (45,8)	-32,2 [SD: 57,6#]	1,6 [SE: 0,33]
PLA	114	-0,24 [SE: 0,11]	18 (15,5)	9,5 [SD: 48,0#]	0,42 [SE: 0,39]

\* liczby chorych policzone na podstawie odsetków podanych w publikacji, przy założeniu oceny w populacji wszystkich chorych, którzy otrzymali dawkę leku; # na podstawie SR Forxiga z 2018 roku; † wartości przeliczone z mmol/l; ‡ liczebność populacji, w której oceniono punkty końcowe przyjęto na 109 (w publikacji podano 105-109 bez sprecyzowania u ilu chorych oceniony był dany punkt końcowy).

## 5.2.1 Kontrola glikemii

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną redukcję HbA<sub>1c</sub> u chorych leczonych sitagliptyną 100 mg i u chorych leczonych insuliną glargine: MD=0,07% [95%CI: -0,21; 0,35], p=ns.

Istotnie statystycznie większy odsetek chorych leczonych insuliną glargine uzyskiwał HbA<sub>1c</sub><7,0% w porównaniu z chorymi leczonymi sitagliptyną: OR=6,77 [95%CI: 0,83; 54,99], p<0,05; RD=-0,08 [-0,2; 0,04], p<0,05.

Stosowanie sitagliptyny 100 mg było związane z istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG niż stosowanie insuliny glargine: MD=22,53 mg/dl [95%CI: 8,51; 36,55], p<0,05.

Tab. 30. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Kontrola glikemii.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD/OR i RD [95% CI], p	SITA vs GLA MD/OR i RD [95% CI], p
<b>HbA<sub>1c</sub>, zmiana od wartości początkowej, %</b>				
SITA PLA	2	318 311	-0,78 [-0,98; -0,57], p<0,0001*	
GLA PLA	1	232 114	-0,85 [-1,04; -0,66], p<0,0001	0,07 [-0,21; 0,35], p=ns
<b>HbA<sub>1c</sub>&lt;7%, OR, RD</b>				
SITA PLA	1	115 105	30,38 [4,04; 228,41], p=0,0009 0,22 [0,14; 0,30], p<0,0001	
GLA PLA	1	232 114	4,49 [2,55; 7,90], p<0,0001 0,30 [0,21; 0,39], p<0,0001	6,77 [0,83; 54,99], p<0,05 -0,08 [-0,2; 0,04], p<0,05
<b>FPG, zmiana od wartości początkowej, mg/dl</b>				
SITA PLA	2	318 311	-19,17 [-27,18; -11,16], p<0,0001*	
GLA PLA	1	232 114	-41,70 [-53,21; -30,19], p<0,0001	22,53 [8,51; 36,55], p<0,05

\*random effect model.

## 5.2.2 Masa ciała

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w zmianie masy ciała pomiędzy grupą chorych, którzy przyjmowali sitagliptynę i insulinę glargine: MD=0,77 kg [95%CI: -0,85; 2,39], p=ns.

Tab. 31. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Masa ciała.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	SITA vs GLA MD [95% CI], p
<b>Masa ciała, zmiana od wartości początkowej, kg</b>				
SITA PLA	2	318 311	0,41 [-0,86; 1,68], p=ns*	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	SITA vs GLA MD [95% CI], p
GLA PLA	1	232 114	1,18 [0,18; 2,18], p=0,02	0,77 [-0,85; 2,39], p=ns

\*random effect model.

### 5.3 SITA vs intensyfikacja leczenia INS

Analizę skuteczności sitagliptyny w porównaniu z placebo w terapii dodanej do insuliny w połączeniu z metforminą lub bez u chorych z cukrzycą typu 2 (Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010). Okres obserwacji w badaniach włączonym do analizy wyniósł 24 tygodnie. Analiza skuteczności klinicznej w obu badaniach została przeprowadzona w populacji wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz u których dostępna była ocena początkowa i co najmniej jedna późniejsza.

Wyniki dotyczące porównania skuteczności stosowania sitagliptyny oraz placebo przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku braku podanej wartości SD obliczono ją na podstawie SE lub 95%CI.



Tab. 32. Wyniki dotyczące skuteczności: SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET.

Punkt końcowy	Mathieu 2015			Vilsbøll 2010		
	N	SITA INS+/-MET	PLA INS+/-MET	N	SITA INS+/-MET	PLA INS+/-MET
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %, średnia (SD)	329/329	-1,3 (0,9)	-0,9 (0,9)	305/312	-0,6 (0,9)	0,0 (0,9)
HbA <sub>1c</sub> <7%, n (%)	327/327	124 (37,9)	66 (20,5)	305/312**	40 (13,1)	16 (5,1)
Zmiana FPG, mmol/L, średnia (SD)	329/329	-3,1 (2,8)	-2,5 (2,8)	-	-	-
Zmiana FPG, mg/dl, średnia (SD)	-	-	-	310/313	-18,5 (59,3)	-3,5 (32,0)
FPG 4,0-5,6 mmol/L, %	327/327*	253 (77,4)*	242 (74,1)*	-	-	-
Zmiana masy ciała, kg, średnia (SD)	329/329	0,6 (bd)	0,3 (bd)	322/319	0,1 (2,8)	0,1 (3,2)
Zmiana dziennej dawki insuliny, IU, średnia (SD)	329/329	19,0 (23,6)	23,8 (23,1)	bd	0 (5,8)	1,6 (7,6)
<b>Specyficzne parametry oceniane po spożyciu posiłku</b>						
Zmiana PMG (2h), mg/dl, średnia (SD)	-	-	-	240/257	-30,9 (15,5)	5,2 (71,9)
Zmiana poziomu peptydu C (2h), ng/ml, średnia (SD)	-	-	-	220/232	0,5 (1,5)	-0,3 (1,9)
Zmiana poziomu insuliny (2h), µIU/ml, średnia (SD)	-	-	-	221/232	5,1 (61,1)	1,7 (59,8)
Zmiana PMG AUC (4h), mg/dl, średnia (SD)	-	-	-	48/53	-93 (233,3)	34 (234,0)
Zmiana poziomu peptydu C AUC (4h), ng/ml, średnia (SD)	-	-	-	47/48	1,5 (4,0)	-1,1 (4,1)
Zmiana poziomu insuliny AUC (4h), µIU/ml, średnia (SD)	-	-	-	36/50	26 (99,5)	-18 (101,0)
<b>Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta</b>						
Zmiana funkcjonowania komórek beta dla danego stężenia glukozy, 10 <sup>-9</sup> min <sup>-1</sup> , średnia (SD)	-	-	-	35/45	28,4 (77,3)	-8,1 (54,4)
Zmiana dynamicznej odpowiedzi na zmianę poziomu glukozy, 10 <sup>-9</sup> , średnia (SD)	-	-	-	37/44	14,4 (96,8)	-9,2 (76,8)
Zmiana całkowitej odpowiedzi komórek beta, 10 <sup>-9</sup> min <sup>-1</sup> , średnia (SD)	-	-	-	35/44	13,4 (44,2)	-7,1 (35,9)

Punkt końcowy	Mathieu 2015			Vilsbøll 2010		
	N	SITA INS+/- MET	PLA INS+/- MET	N	SITA INS+/- MET	PLA INS+/- MET
Zmiana odpowiedzi komórek beta przy podstawowych parametrach glukozy, $10^{-9} \text{ min}^{-1}$ , średnia (SD)	-	-	-	46/52	13,1 (45,90)	-18,5 (32,2)

AUC - pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*); \*ze względu na brak dokładnych informacji dotyczących liczebności populacji, w której oceniano dany punkt przyjęto liczebność populacji, w której oceniano odsetek chorych  $\text{HbA}_{1c} < 7\%$  (liczby chorych, u których wystąpił punkt końcowy oszacowano na podstawie odsetków podanych w publikacji); \*\*ze względu na brak dokładnych informacji dotyczących liczebności populacji, w której oceniano dany punkt przyjęto liczebność populacji, w której oceniano zmianę  $\text{HbA}_{1c}$  (liczby chorych, u których wystąpił punkt końcowy oszacowano na podstawie odsetków podanych w publikacji).

### 5.3.1 Kontrola glikemii

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

Analiza skuteczności w badaniach Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 wykazała istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo:

- badanie Mathieu 2015: M=-0,40% [95%CI: -0,54; -0,26], p<0,00001;
- badanie Vilsbøll 2010: MD=-0,60% [95%CI: -0,74; -0,46], p<0,00001.

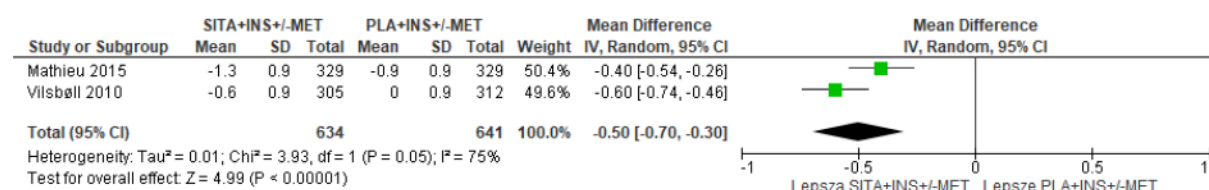
Wyniki metaanalizy również wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie chorych leczonych sitagliptyną niż w grupie chorych otrzymujących placebo (MD=-0,50% [95%CI: -0,70; -0,30], p<0,00001).

Tab. 33. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana HbA<sub>1c</sub>.

Badanie	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Mathieu 2015	329/329	-0,40 [-0,54; -0,26]	<0,00001
Vilsbøll 2010	305/312	-0,60 [-0,74; -0,46]	<0,00001
Metaanaliza*	634/641	-0,50 [-0,70; -0,30]	<0,00001

\*random effect model.

Ryc. 7. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana HbA<sub>1c</sub>.



Wyniki w subpopulacjach chorych otrzymujących jednocześnie metforminę lub nie w badaniu Vilsbøll 2010 były spójne z wynikami w populacji ogólnej, tj. istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo (chorzy na metforminie: MD=-0,5% [95%CI: -0,7; -0,4], p<0,05; chorzy bez metforminy: MD=-0,7% [95%CI: -0,9; -0,4], p<0,05).

#### Odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> <7%

Odsetki chorych, którzy uzyskali HbA<sub>1c</sub> <7% w badaniach Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 były istotnie statystycznie większe w grupie chorych przyjmujących sitagliptynę niż grupie chorych otrzymujących placebo (w terapii dodanej do insuliny w połączeniu z metforminą lub bez):

- w badaniu Mathieu 2015: OR=2,42 [95%CI: 1,70; 3,43], p<0,00001; RD=0,18 [95%CI: 0,11; 0,25], p<0,00001; NNT<sub>24 tyg.</sub>=5 [95%CI: 4; 9];
- w badaniu Vilsbøll 2010: OR=2,79 [95%CI: 1,53; 5,10], p=0,0008; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,12], p=0,02; NNT<sub>24 tyg.</sub>=12 [95%CI: 8; 28].

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie większe w grupie chorych przyjmujących sitagliptynę niż grupie chorych otrzymujących placebo odsetki chorych, którzy uzyskali HbA<sub>1c</sub> <7% (OR=2,51 [95%CI: 1,85; 3,40], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,02;

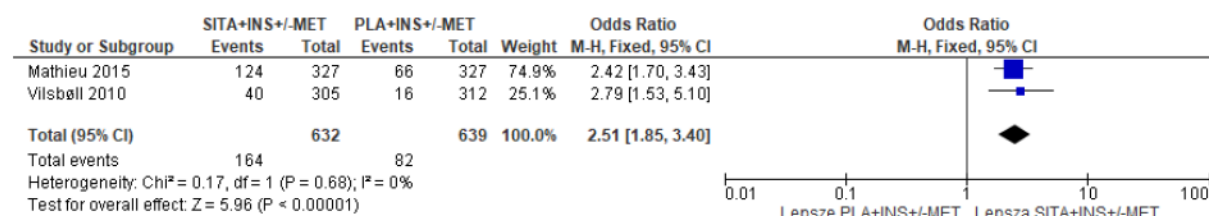
0,23],  $p=0,02$ ;  $NNT_{24\text{ tyg.}}=7$  [95%CI: 5; 50]). Należy jednak zaznaczyć, że wyniki badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 dla punktu końcowego  $HbA_{1c} <7\%$  w zakresie parametru bezwzględnego powinny być analizowane osobno (patrz opis powyżej) ze względu na wysoką heterogeniczność między badaniami ( $I^2>75\%$ ).

Tab. 34. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET.  $HbA_{1c} <7\%$ .

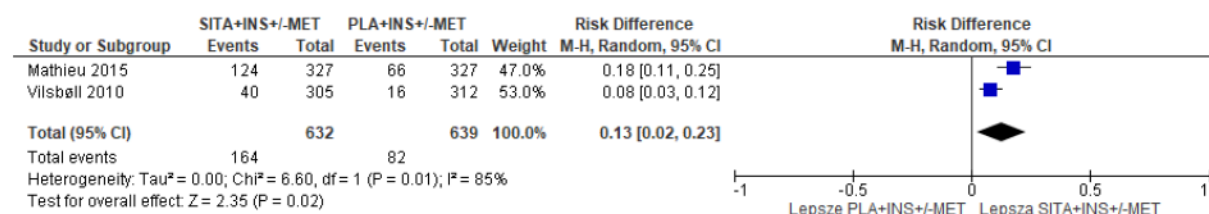
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Mathieu 2015	327/327	2,42 [1,70; 3,43]	<0,00001	0,18 [0,11; 0,25]	<0,00001	5 [4; 9]
Vilsbøll 2010	305/312	2,79 [1,53; 5,10]	0,0008	0,08 [0,03; 0,12]	0,02	12 [8; 28]
Metaanaliza	632/639	2,51 [1,85; 3,40]	<0,00001	*0,13 [0,02;0,23]	0,02	7 [5; 50]

\*random effect model.

Ryc. 8. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET.  $HbA_{1c} <7\%$  (OR).



Ryc. 9. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET.  $HbA_{1c} <7\%$  (RD).



## Zmiana FPG

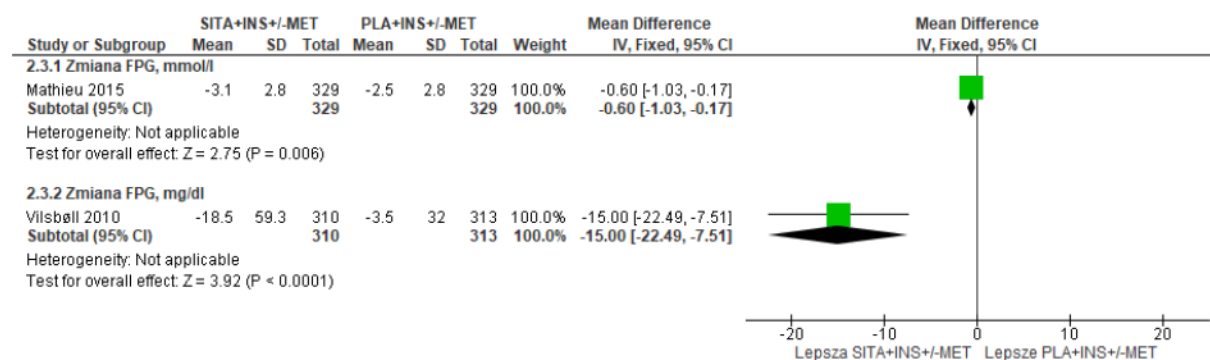
Analiza skuteczności w badaniach Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 wykazała istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo:

- badanie Mathieu 2015: MD=-0,60 mmol/l [95%CI: -1,03; -0,17],  $p=0,006$ ;
- badanie Vilsbøll 2010: MD=-15,00 mg/dl [95%CI: -22,49; -7,51],  $p<0,0001$ .

Tab. 35. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana FPG.

Badanie	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Mathieu 2015	329/329	-0,60 [-1,03; -0,17]	0,006
Vilsbøll 2010	310/313	-15,00 [-22,49; -7,51]	<0,0001

Ryc. 10. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana FPG.



W badaniu Vilsbøll 2010 w subpopulacji chorych stopujących w terapii dodanej insuliny w połączeniu z metforminą redukcja FPG była istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) większa w grupie chorych stosujących sitagliptynę (-22.2 mg/dl [95%CI: -29.7; -14.7]/-1.2 mmol/l [95%CI: -1.7; -0.8]) w porównaniu z placebo (-3.9 mg/dl [95%CI: -11.4; 3.6]/-0.2 mmol/l [95%CI: -0.6; 0.2]). W subpopulacji chorych stopujących w terapii dodanej insuliny bez metforminy wyniki dotyczące różnicy pomiędzy ramionami w zakresie zmiany FPG nie osiągnęły istotności statystycznej (SITA: -12.0 mg/dl [95%CI: -23.5; -0.5]; PLA: -0.7 mmol/l [-1.3; -0.03]).

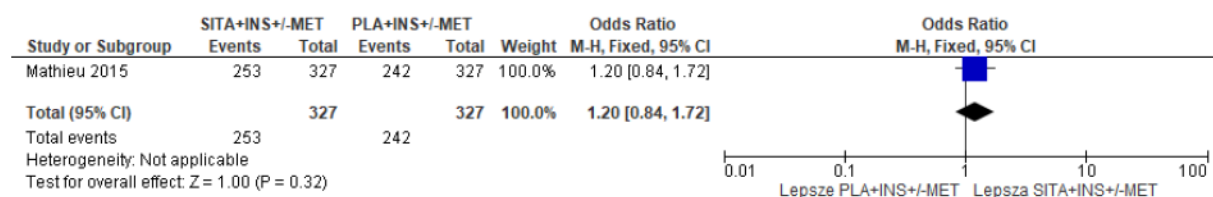
### Odsetek chorych z FPG 4,0-5,6 mmol/l

Analiza skuteczności w badaniach Mathieu 2015 wykazała porównywalne odsetki chorych osiągających FPG w zakresie 4,0-5,6 mmol/l w grupie chorych przyjmujących sitagliptynę i w grupie chorych otrzymujących placebo (OR=1,20 [95%CI: 0,84; 1,72],  $p = ns$ ; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,10],  $p = ns$ ; NNT<sub>24 tyg.</sub>=na).

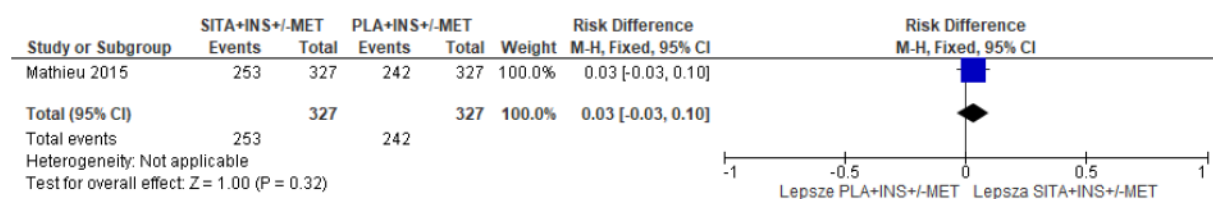
Tab. 36. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. FPG 4,0-5,6 mmol/l.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Mathieu 2015	32/327	1,20 [0,84; 1,72]	ns	0,03 [-0,03; 0,10]	ns	na

Ryc. 11. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. FPG 4,0-5,6 mmol/l (OR).



Ryc. 12. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. FPG 4,0-5,6 mmol/l (RD).



### 5.3.2 Masa ciała

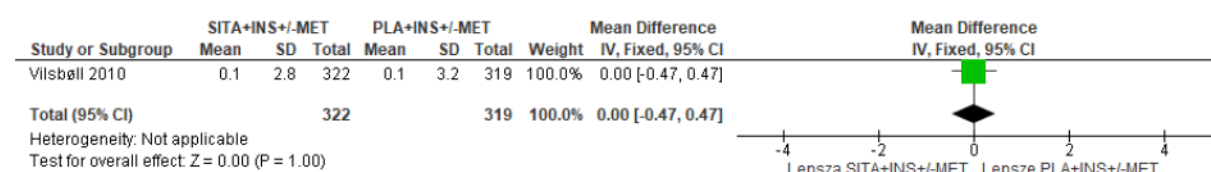
Analiza skuteczności w badaniach Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie zmiany masy ciała

- badanie Mathieu 2015: MD=0,3 kg [95%CI: -0,8; 0,2], p=ns;
- badanie Vilsbøll 2010: MD=0,00 kg [95%CI: -0,47; 0,47], p=ns.

Tab. 37. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana masy ciała.

Badanie	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Mathieu 2015	329/329	0,3 [-0,8; 0,2]	ns
Vilsbøll 2010	322/319	0,00 [-0,47; 0,47]	ns

Ryc. 13. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana masy ciała.



### 5.3.3 Dobowa dawka insuliny

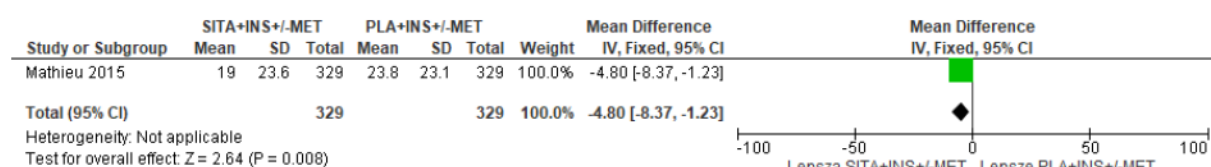
Dane dotyczące zmiany dobowej dawki insuliny zostały przedstawione w obu badaniach klinicznych włączonych do analizy, jednak ze względu na brak danych dotyczących liczebności populacji w badaniu Vilsbøll 2010 nie jest możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej.

W badaniu Mathieu 2015 obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost dobowej dawki insuliny w grupie chorych przyjmujących jednocześnie sitagliptynę w porównaniu do placebo (MD=-4,8 [95%CI: -8,37; -1,23], p=0,08).

Tab. 38. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana dobowej dawki insuliny.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana dobowej dawki insuliny	329/329	-4,8 [-8,37; -1,23]	0,008

Ryc. 14. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana dobowej dawki insuliny.



### 5.3.4 Gospodarka lipidowa

W badaniu Vilsbøll 2010 nie przedstawiono wyników dotyczących gospodarki lipidowej. Autorzy badania wskazują jednak, że nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie zmian poziomu lipidów w czasie trwania leczenia.

### 5.3.5 Parametry po spożyciu posiłku

W badaniu Vilsbøll 2010 po spożyciu standardowego posiłku obserwowano istotną statycznie redukcję PMG (poziom glukozy w osoczu po posiłku) oraz wzrost poziomu peptydu C w grupie chorych przyjmujących sitagliptynę w porównaniu do placebo w terapii dodanej do insuliny w połączeniu z metforminą lub nie. Nie obserwowano istotnych statycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie zmiany poziomu insuliny po posiłku.

W badaniu Vilsbøll 2010 oceniano dodatkowo parametry dotyczące tolerancji posiłku w subpopulacji pacjentów, którzy wyrazili chęć do częstego pobierania próbek do analizy na początku badania i po 24 tygodniach leczenia. Wyniki tolerancji wykazały, że sitagliptyna znacząco obniżyła poziom glukozy we krwi w ciągu 4 h po posiłku. Obserwowano jednocześnie zwiększenie poziomu peptydu C i poziomu insuliny w ciągu 4 h po posiłku w grupie chorych przyjmujących sitagliptynę w porównaniu do placebo.

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu Vilsbøll 2010: SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Parametry dotyczące tolerancji posiłku.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana PMG (2h), mg/dl	240/257	-36,1 [-45,1; -27,1]	<0,0001
Zmiana poziomu peptydu C (2h), ng/ml	220/232	0,8 [0,5; 1,1]	<0,0001
Zmiana poziomu insuliny (2h), $\mu$ U/ml	221/232	3,4 [-7,7; 14,5]	ns
Zmiana PMG AUC (4h), mg/dl, średnia (SD)	48/53	-127 [-218; -36]	<0,01
Zmiana poziomu peptydu C AUC (4h), ng/ml	47/48	2,6 [1,00; 4,2]	0,002
Zmiana poziomu insuliny AUC (4h), $\mu$ U/ml	36/50	44 [1; 87]	0,048

### 5.3.6 Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta

W badaniu Vilsbøll 2010 odpowiedź (reaktywność) komórek beta oceniano za pomocą modelu minimalnego poziomu peptydu C po posiłku. Obserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ramionami w zakresie zmiany parametrów oceniające funkcjonowanie komórek beta, z wyjątkiem zmiany dynamicznej odpowiedzi na zmianę poziomu. Sitagliptyna znacząco poprawia ogólną (całkowitą) odpowiedź komórek beta po posiłku w porównaniu do placebo, co wynika głównie ze wzrostu reaktywności komórek beta dla danego stężenia glukozy.

Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu Vilsbøll 2010: SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Parametry dotyczące insuliny.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana funkcjonowania komórek beta dla danego stężenia glukozy, $10^{-9} \text{ min}^{-1}$	35/45	36,5 [6,4; 66,6]	0,02
Zmiana dynamicznej odpowiedzi na zmianę poziomu glukozy, $10^{-9}$	37/44	23,6 [-15,0; 62,2]	ns
Zmiana całkowitej odpowiedzi komórek beta, $10^{-9} \text{ min}^{-1}$	35/44	20,5 [2,4; 38,6]	0,03
Zmiana odpowiedzi komórek beta przy podstawowych parametrach glukozy, $10^{-9} \text{ min}^{-1}$	46/52	31,6 [15,7; 47,5]	<0,001

## 6 Analiza bezpieczeństwa

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania:

- sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą diety i aktywności fizycznej (rozdz. 6.1);
- sitagliptyny z insuliną bazową (insuliną glargine) u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (rozdz. 6.2).
- sitagliptyny w połączeniu z insuliną oraz intensyfikacji leczenia insuliną (w połączeniu z metforminą lub bez) u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną odpowiednio za pomocą insuliny lub insuliny i metforminy (rozdz. 6.3).

Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne, w tym 1 badanie porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny ze stosowaniem pochodnej sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (badanie Tamez-Pérez 2015) oraz 2 badania porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny ze stosowaniem placebo w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną w połączeniu lub bez metforminy (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny 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:

- sitagliptyna vs placebo (badania Hermansen 2007 i Moses 2016);
- placebo vs insulina glargine (badanie LEAD-5).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną, w związku z tym włączono badania przeprowadzone w populacjach zbliżonych do wnioskowanej, w których ramię placebo w pewnym stopniu odpowiada intensyfikacji leczenia insuliną (ze względu na dostosowywanie/modyfikację dawki insuliny).

Ocena bezpieczeństwa obejmowała:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zgony;
- przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- hipoglikemia;
- ciężka hipoglikemia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane.



## 6.1 SITA vs SUL (monoterapia)

Analizę bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeprowadzono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (Tamez-Pérez 2015). Okres obserwacji w badaniu włączonym do analizy wyniósł 24 tygodnie. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji wszystkich chorych randomizowanych.

Wyniki dotyczące porównania bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny oraz pochodnej sulfonilomocznika przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku braku podanej wartości SD obliczono ją na podstawie SE lub 95%CI.

Tab. 41. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: SITA vs SUL\*.

Punkt końcowy	SITA (N=200)	SUL (N=200)
Hipoglikemia*, n (%)	28 (14,0)	80 (39,9)
Hipoglikemia ciężka*, n (%)	0 (0)	8 (4)
Zdarzenia niepożądane**, n (%)	60 (30,0)	66 (33,0)
Ciężkie darzenia niepożądane**, n (%)	6 (3,0)	13 (6,5)

\*ze względu na różnice w liczbie chorych i podanych odsetkach, w obliczeniach przyjęto odpowiednie odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, które zostały przytoczone w tekście publikacji; \*\*ze względu na brak innych danych w obliczeniach przyjęto liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

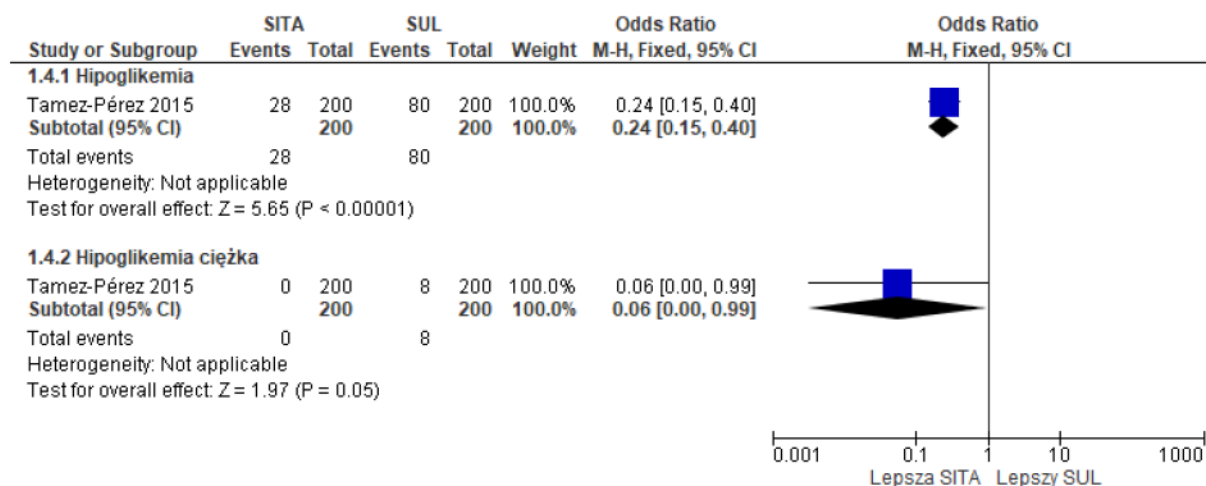
### 6.1.1 Hipoglikemia

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii w grupie chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika niż w grupie chorych stosujących sitagliptynę (hipoglikemia: OR=0,24 [95%CI: 0,15; 0,40],  $p<0,00001$ ; RD=-0,26 [95%CI: -0,34; -0,18],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na; ciężka hipoglikemia: OR=0,06 [95%CI: 0,003; 0,99],  $p=0,049$ ; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01],  $p=0,006$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na).

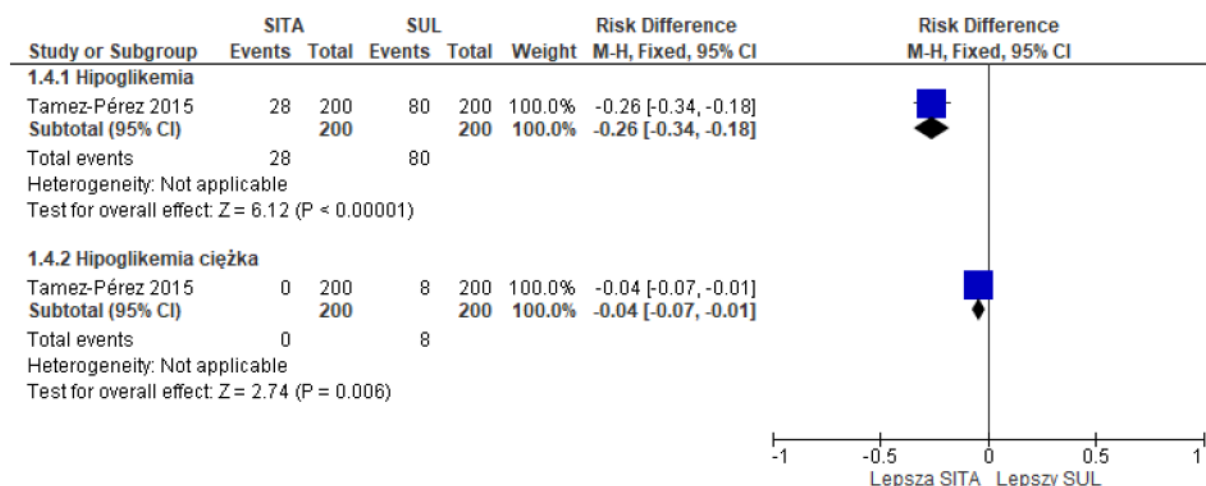
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Hipoglikemia.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Hipoglikemia	200/200	0,24 [0,15; 0,40]	<0,00001	-0,26 [-0,34; -0,18]	<0,00001	na
Ciężka hipoglikemia	200/200	0,06 [0,003; 0,99]	0,049	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,006	na

Ryc. 15. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Hipoglikemia (OR).



Ryc. 16. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Hipoglikemia (RD).



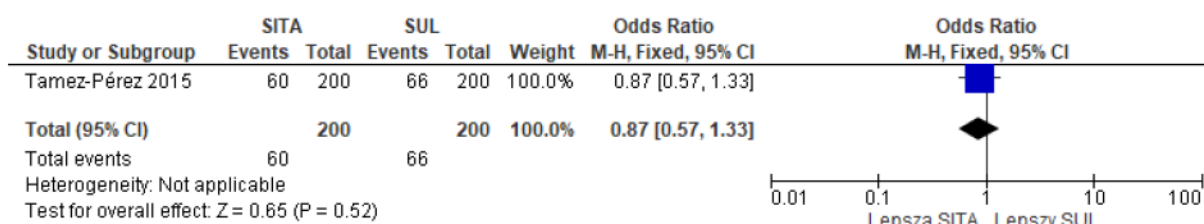
## 6.1.2 Zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (OR=0,87 [0,57; 1,33], p=ns; RD=-0,03 [-0,12; 0,06], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na).

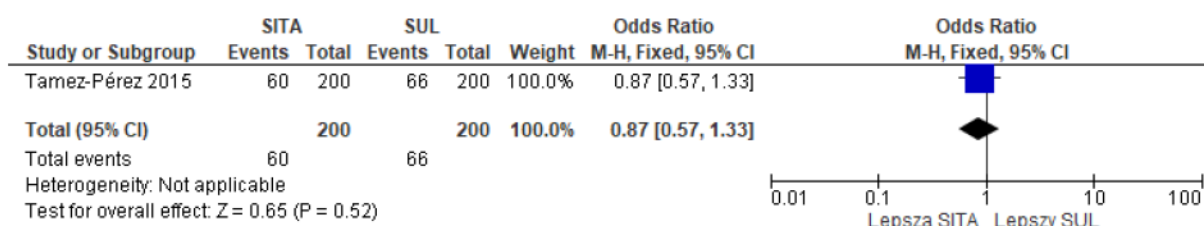
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane	200/200	0,87 [0,57; 1,33]	ns	-0,03 [-0,12; 0,06]	ns	na

Ryc. 17. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 18. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Zdarzenia niepożądane (RD).



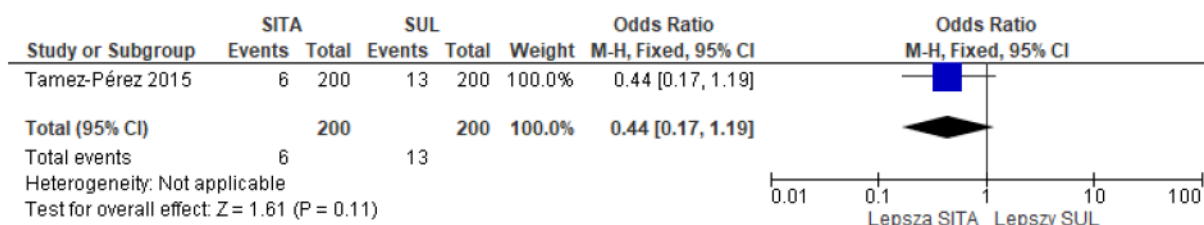
### 6.1.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie chorych leczonych sitagliptyną i w grupie chorych przyjmujących pochodną sulfonilomocznika (OR=0,44 [0,17; 1,19], p=ns; RD=-0,04 [-0,08; 0,01], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na).

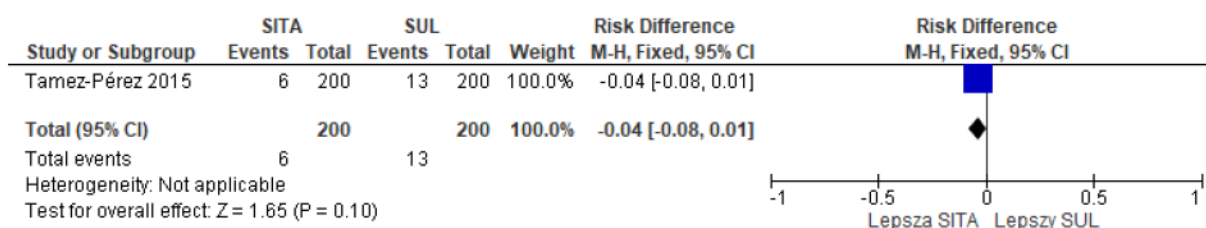
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	200/200	0,44 [0,17; 1,19]	ns	-0,04 [-0,08; 0,01]	ns	na

Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).



## 6.2 SITA vs GLA (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika)

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

Ryc. 21. Schemat porównania pośredniego SITA z GLA.



W celu porównania pośredniego sitagliptyny i insuliny glargine wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.6).

Okres obserwacji w badaniach Hermansen 2007 i Moses 2016 wynosił 24 tygodnie, natomiast w badaniu LEAD-5 - 26 tygodni.

Wyniki porównań: SITA vs PLA oraz GLA vs PLA w zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa i umożliwiających porównanie pośrednie sitagliptyny z insuliną przedstawiono w Tab. 45.

Tab. 45. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim SITA vs GLA.

Badanie	Liczba chorych	ZN łącznie, n (%)	Ciężkie ZN, n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Hipoglikemia, n (%)	Hipoglikemia ciężka, n (%)
<b>SITA vs PLA</b>						
Hermansen 2007						
SITA	116	73 (62,9)	7 (6,0)	2 (1,7)	19 (16,4)	bd
PLA	113	60 (53,1)	2 (1,8)	2 (1,8)	1 (0,9)	bd
Moses 2016						
SITA	210	91 (43,3)	2 (1,0)	2 (1,0)	31 (14,8)	1 (0,5)
PLA	212	81 (38,2)	6 (2,8)	3 (1,4)	10 (4,7)	0 (0)
<b>GLA vs PLA</b>						
LEAD-5			^			
GLA	232	127 (54,7)	16 (7)	5 (2)	67 (28,9)	0 (0)
PLA	114	64 (56,1)	8 (7)	1 (1)	19 (16,7)	0 (0)

^ liczby chorych obliczone na podstawie podanych odsetków.

Tab. 46. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim SITA vs GLA - cd.

Badanie	Liczba chorych	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%)	Biegunka, n (%)	Nudności, n (%)	Wymioty, n (%)
<b>SITA vs PLA</b>					
Hermansen 2007					
SITA	116	5 (4,3)	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (1,7)
PLA	113	8 (7,1)	4 (3,5)	1 (0,9)	1 (0,9)
Moses 2016					
SITA	210	bd	Bd	Bd	Bd
PLA	212	bd	Bd	Bd	Bd
<b>GLA vs PLA</b>					
LEAD-5					

Badanie	Liczba chorych	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%)	Biegunka, n (%)	Nudności, n (%)	Wymioty, n (%)
GLA	232	18 (7,8)	3 (1,3)	3 (1,3)	1 (0,4)
PLA	114	18 (15,8)	6 (5,3)	4 (3,5)	4 (3,5)

## 6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie podczas stosowania sitagliptyny i insuliny glargine (OR=1,14 [95%CI: 0,81; 2,43], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,06; 0,22], p=ns).

Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	SITA vs GLA OR [95% CI], p RD [95% CI], p
SITA PLA	2	326 325	1,32 [0,97; 1,81], p=ns* 0,07 [-0,01; 0,14], p=ns*	
GLA PLA	1	232 114	0,94 [0,60; 1,48], p=ns -0,01 [-0,13; 0,10], p=ns	1,14 [0,81; 2,43], p=ns 0,08 [-0,06; 0,22], p=ns

\* fixed effect model.

## 6.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim wykazano, że częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych były zbliżone u chorych leczonych sitagliptyną i insuliną glargine (OR=1,11 [95%CI: 0,09; 13,18], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,1], p=ns).

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	SITA vs GLA OR [95% CI], p RD [95% CI], p
SITA PLA	2	326 325	1,09 [0,11; 11,20], p=ns* 0,01 [-0,05; 0,07], p=ns*	
GLA PLA	1	232 114	0,98 [0,41; 2,37], p=ns -0,001 [-0,06; 0,06], p=ns	1,11 [0,09; 13,18], p=ns 0,01 [-0,07; 0,1], p=ns

\* random effect model.

## 6.2.3 Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W ramach porównania pośredniego wykazano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u chorych leczonych sitagliptyną i insuliną glargine (OR=0,32 [95%CI: 0,03; 3,98], p=ns; RD=-0,006 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns).

Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	SITA vs GLA OR [95% CI], p RD [95% CI], p
SITA PLA	2	326 325	0,79 [0,21; 2,98], p=ns* 0,004 [-0,02; 0,01], p=ns*	
GLA PLA	1	232 114	2,49 [0,29; 21,56], p=ns 0,01 [-0,01; 0,04], p=ns	0,32 [0,03; 3,98] p=ns -0,006 [-0,04; 0,02], p=ns

\* fixed effect model.

## 6.2.4 Hipoglikemia

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalne częstości występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii u chorych leczonych sitagliptyną u chorych otrzymujących insulinę glargine (hipoglikemia: OR=3,42 [95%CI: 0,51; 22,91], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,11; 0,11], p=ns); hipoglikemia ciężka: OR=na; RD=0,005 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns).

Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Hipoglikemia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	SITA vs GLA OR [95% CI], p RD [95% CI], p
<b>Hipoglikemia</b>				
SITA PLA	1	326 325	6,94 [1,13; 42,65], p=0,04 0,12 [0,07; 0,18], p<0,0001	
GLA PLA	1	232 114	2,03 [1,15; 3,58]; p=0,01 0,12 [0,03; 0,21]; p=0,008	3,42 [0,51; 22,91], p=ns 0,00 [-0,11; 0,11], p=ns
<b>Hipoglikemia ciężka</b>				
SITA PLA	1	210 212	3,04 [0,12; 75,13], p=ns 0,005 [-0,01; 0,02], p=ns	
GLA PLA	1	232 114	Nie oszacowano 0,00 [-0,01; 0,01]; p=ns	Nie oszacowano 0,005 [-0,01; 0,02], p=ns

## 6.2.5 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych podczas stosowania sitagliptyny oraz insuliny glargine

Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	SITA vs GLA OR [95% CI], p RD [95% CI], p
SITA PLA	1	116 113	0,59 [0,19; 1,86], p=ns -0,03 [-0,09; 0,03], p=ns	



Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	SITA vs GLA OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GLA	1	232	0,45 [0,22; 0,90], p=0,02	1,31 [0,4; 5,01], p=ns
PLA		114	-0,08 [-0,16; -0,01], p=0,04	0,05 [-0,05; 0,15], p=ns

## 6.2.6 Biegunka

Biegunka występowała z porównywalną częstością u chorych leczonych sitagliptyną i insuliną glargine (OR=1,00 [95%CI: 0,08; 12,76], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns).

Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Biegunka.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	SITA vs GLA OR [95% CI], p RD [95% CI], p
SITA	1	116	0,24 [0,03; 2,15], p=ns	X
PLA		113	-0,03 [-0,06; 0,01], p=ns	
GLA	1	232	0,24 [0,06; 0,96], p<0,05	1,00 [0,08; 12,76], p=ns
PLA		114	-0,04 [-0,08; 0,004], p=ns	0,01 [-0,04; 0,06], p=ns

## 6.2.7 Nudności

Analizując wyniki dotyczące częstości występowania nudności w badaniach włączonych do porównania pośredniego, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą chorych przyjmujących sitagliptyną oraz insulinę glargine (OR: 2,69 [95%CI: 0,11; 64,05], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,06], p=ns).

Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Nudności.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	SITA vs GLA OR [95% CI], p RD [95% CI], p
SITA	1	116	0,97 [0,06; 15,76], p=ns	X
PLA		113	-0,0002 [-0,02; 0,02], p=ns	
GLA	1	232	0,36 [0,08; 1,64], p=ns	2,69 [0,11; 64,05], p=ns
PLA		114	-0,02 [-0,06; 0,01], p=ns	0,02 [-0,02; 0,06], p=ns

## 6.2.8 Wymioty

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania wymiotów podczas stosowania sitagliptyny oraz insuliny glargine (OR=16,33 [95%CI: 0,57; 467,63], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns).

Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Wymioty.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	SITA vs GLA OR [95% CI], p RD [95% CI], p
SITA PLA	1	116 113	1,96 [0,18; 21,98], p=ns 0,01 [-0,02; 0,04], p=ns	
GLA PLA	1	232 114	0,12 [0,01; 1,08], p=ns -0,03 [-0,07; 0,004], p=ns	16,33 [0,57; 467,628], p=ns 0,04 [-0,01; 0,09], p=ns

### 6.3 SITA vs intensyfikacja leczenia INS

Analizę bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu z placebo w terapii dodanej do insuliny w połączeniu z metforminą lub bez u chorych z cukrzycą typu 2 (Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010). Okres obserwacji w badaniach włączonym do analizy wyniósł 24 tygodnie. Ocena bezpieczeństwa obejmowała chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Wyniki dotyczące porównania bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny oraz placebo przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku braku podanej wartości SD obliczono ją na podstawie SE lub 95%CI.

Tab. 55. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET.

Punkt końcowy	Mathieu 2015		Vilsbøll 2010	
	SITA+INS+/-MET (N=3 29)	PLA+INS+/-MET (N=3 29)	SITA+INS+/-MET (N=3 22)	PLA+INS+/-MET (N=3 19)
Zdarzenia niepożądane, n (%)	213 (64,7)	230 (69,9)	168 (52,2)	137 (42,9)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	48 (14,6)	73 (22,2)	50 (15,5)	27 (8,5)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	13 (4,0)	12 (3,6)	20 (6,2)	11 (3,4)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (0,9)	0 (0)
Zgon, n (%)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	6 (1,8)	6 (1,8)	11 (3,4)	4 (1,3)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	4 (1,2)	2 (0,6)	3 (0,9)	0 (0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	0 (0)	2 (0,6)	5 (1,6)	2 (0,6)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)
Hipoglikemia, n (%)	93 (28,3)	144 (43,8)	-	-
Hipoglikemia bezobjawowa, n (%)	30 (9,1)	53 (16,1)	-	-
Hipoglikemia objawowa, n (%)	83 (25,2)	121 (36,8)	50 (15,5)**	25 (7,8)**
Hipoglikemia objawowa nawracająca*, n (%)	31 (9,4)**	63 (19,1)**	-	-
Hipoglikemia ciężka, n (%)	10 (3,0)	13 (4,0)	2 (0,6)	0 (0)
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane (występujące z częstością <math>\geq 2\%</math> w jednym z ramion)</b>				
Grypa, n (%)	-	-	13 (4,0)	12 (3,8)
Zapalenie nosogardła, n (%)	-	-	10 (3,1)	8 (2,5)
Infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)	-	-	10 (3,1)	11 (3,4)
Infekcja dróg moczowych, n (%)	-	-	9 (2,8)	6 (1,9)
Ból głowy, n (%)	-	-	9 (2,8)	3 (0,9)

\*3 lub więcej zdarzeń; \*\*liczby chorych oszacowano na podstawie odsetków podanych w publikacji.

### 6.3.1 Zdarzenia niepożądane

Wyniki badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 dla zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem analizowano osobno ze względu na wysoką heterogeniczność między badaniami ( $I^2 > 75\%$ ).

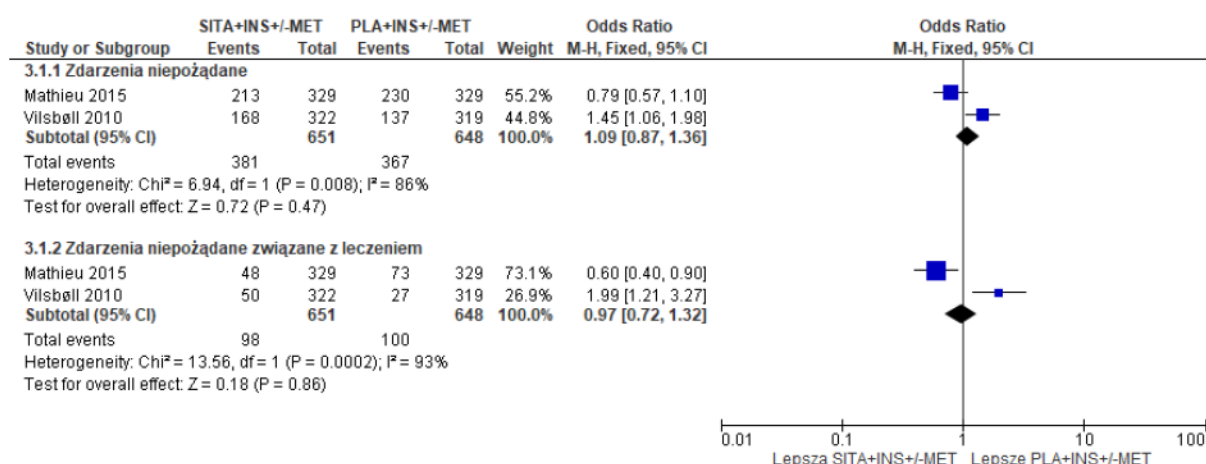
Wyniki badania Mathieu 2015 wskazują na porównywalną częstość zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=0,79 [95%CI: 0,57; 1,10], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,12; 0,02], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na) oraz istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo (OR=0,60 [95%CI: 0,40; 0,90], p=0,01; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,01; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na), czego nie potwierdziły wyniki badania Vilsbøll 2010.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu Vilsbøll 2010 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo (zdarzenia niepożądane: OR=1,45 [95%CI: 1,06; 1,98], p=0,02; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,17], p=0,01; NNH<sub>24 tyg.</sub>=11 [95%ci: 6; 66]; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=1,99 [95%CI: 1,21; 3,27], p=0,07; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,02; NNH<sub>24 tyg.</sub>=15 [95%ci: 9; 49]).

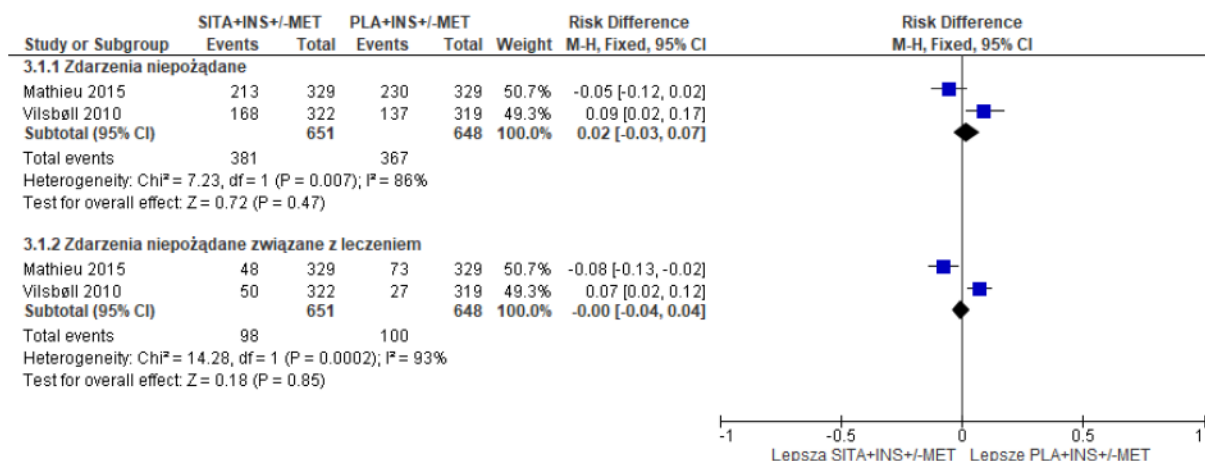
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane</b>						
Mathieu 2015	329/329	0,79 [0,57; 1,10]	ns	-0,05 [-0,12; 0,02]	ns	na
Vilsbøll 2010	322/319	1,45 [1,06; 1,98]	0,02	0,09 [0,02; 0,17]	0,01	11 [6; 66]
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>						
Mathieu 2015	329/329	0,60 [0,40; 0,90]	0,01	-0,08 [-0,13; -0,02]	0,01	na
Vilsbøll 2010	322/319	1,99 [1,21; 3,27]	0,007	0,07 [0,02; 0,12]	0,02	15 [9; 49]

Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zdarzenia niepożądane (RD).



### 6.3.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

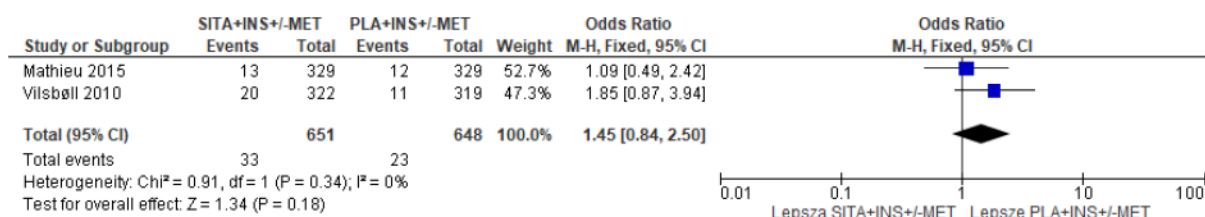
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=1,45 [95%CI: 0,84; 2,50], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na) i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=7,00 [95%CI: 0,36; 136,07], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na).

Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

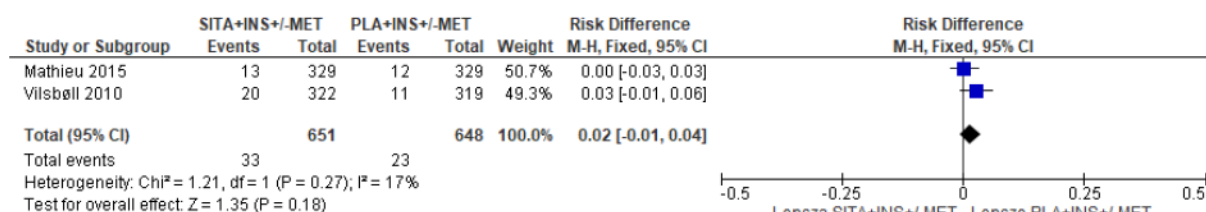
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>						
Mathieu 2015	329/329	1,09 [0,49; 2,42]	ns	0,003 [-0,03; 0,03]	ns	na
VilSBøll 2010	322/319	1,85 [0,87; 3,94]	ns	0,03 [-0,01; 0,06]	ns	na
<b>Metaanaliza</b>	<b>651/648</b>	<b>1,45 [0,84; 2,50]</b>	<b>ns</b>	<b>0,02 [-0,01; 0,04]</b>	<b>ns</b>	<b>na</b>
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>						
Mathieu 2015	329/329	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
VilSBøll 2010	322/319	7,00 [0,36; 136,07]	ns	0,01 [-0,003; 0,02]	ns	na
<b>Metaanaliza</b>	<b>651/648</b>	<b>7,00 [0,36; 136,07]</b>	<b>ns</b>	<b>*0,004 [-0,01; 0,01]</b>	<b>ns</b>	<b>na</b>

\*random effect model.

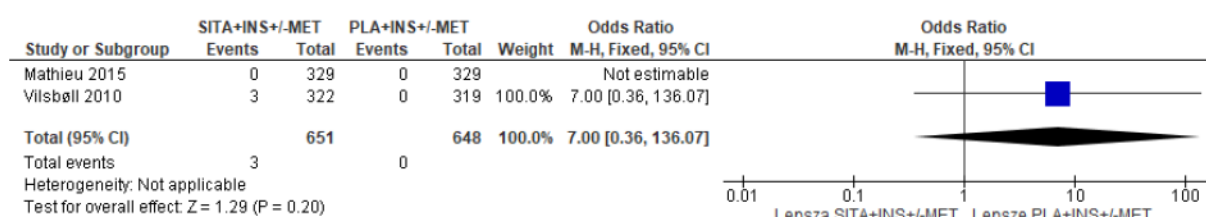
Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).



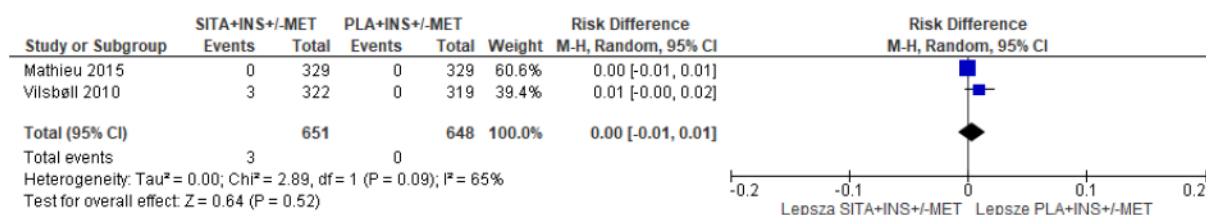
Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).



Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).



Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



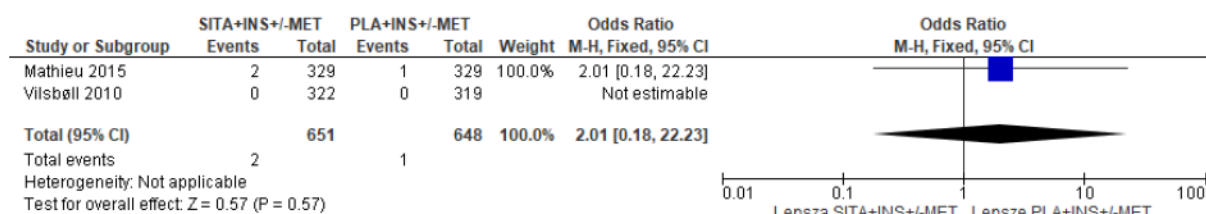
### 6.3.3 Zgony

W badaniu Vilsbøll 2010 nie raportowano zgonów w czasie trwania badania. W badaniu Mathieu 2015 zgon nastąpił u 2 chorych w grupie sitagliptyny i 1 chorego w grupie placebo. Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania zgonów (OR=2,01 [95%CI: 0,18; 22,23], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na).

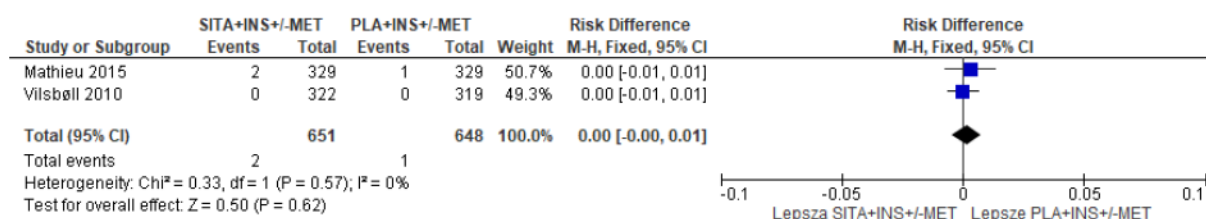
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zgony.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Mathieu 2015	329/329	2,01 [0,18; 22,23]	ns	0,003 [-0,01; -0,01]	ns	na
Vilsbøll 2010	322/319	na	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
<b>Metaanaliza</b>	<b>651/648</b>	<b>2,01 [0,18; 22,23]</b>	<b>ns</b>	<b>0,002 [-0,004; 0,01]</b>	<b>ns</b>	<b>na</b>

Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zgony (OR).



Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zgony (RD).



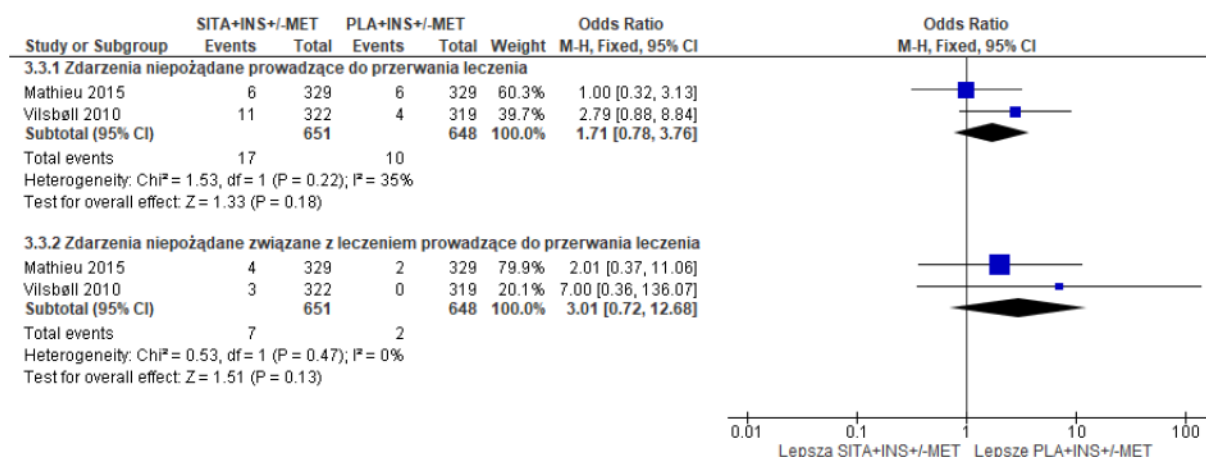
### 6.3.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Wyniki metaanalizy wskazują, że zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia występują z porównywalną częstością u chorych leczonych sitagliptyną i chorych otrzymujących placebo (zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: OR=1,71 [95%CI: 0,78; 3,6], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,005; 0,03], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia: OR=3,01 [95%CI: 0,72; 12,68], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,02] p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na).

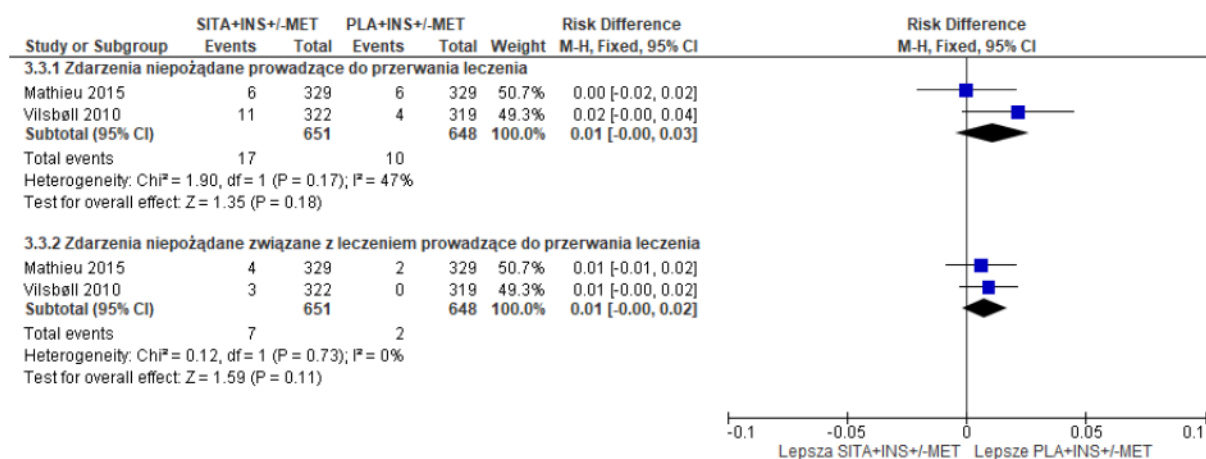
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>						
Mathieu 2015	329/329	1,00 [0,32; 3,13]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Vilsbøll 2010	322/319	2,79 [0,88; 8,84]	ns	0,02 [-0,002; 0,04]	ns	na
<b>Metaanaliza</b>	<b>651/648</b>	<b>1,71 [0,78; 3,76]</b>	<b>ns</b>	<b>0,01 [-0,005; 0,03]</b>	<b>ns</b>	<b>na</b>
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia</b>						
Mathieu 2015	329/329	2,01 [0,37; 11,06]	na	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Vilsbøll 2010	322/319	7,00 [0,36; 136,07]	ns	0,01 [-0,003; 0,02]	ns	na
<b>Metaanaliza</b>	<b>651/648</b>	<b>3,01 [0,72; 12,68]</b>	<b>ns</b>	<b>0,01 [-0,001; 0,02]</b>	<b>ns</b>	<b>na</b>

Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).



Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).



### 6.3.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Wyniki metaanalizy wskazują na porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia u chorych leczonych sitagliptyną i chorych otrzymujących placebo (ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: OR=0,98 [95%CI: 0,09; 11,00], p=ns; RD=0,0005 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na; ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia: OR=4,98 [95%CI: 0,24; 104,23], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,002; 0,01], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na).

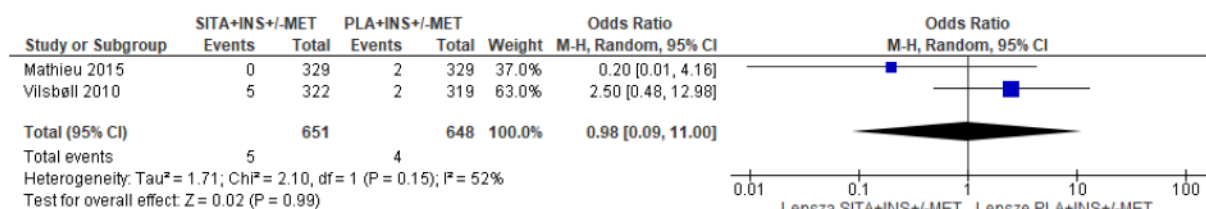


Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

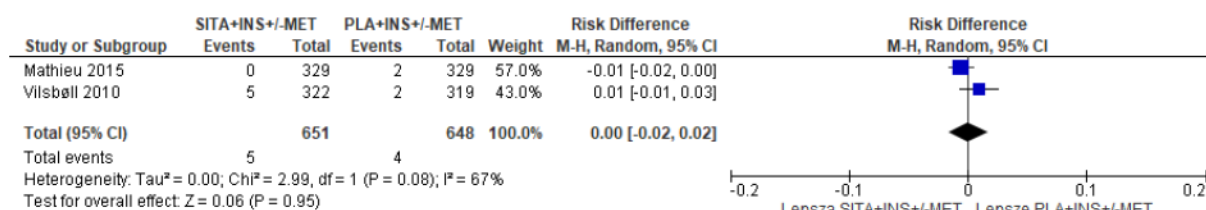
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>						
Mathieu 2015	329/329	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,01 [-0,02; 0,004]	ns	na
Vilsbøll 2010	322/319	2,50 [0,48; 12,98]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Metaanaliza*	651/648	0,98 [0,09; 11,00]	ns	0,0005 [-0,01; 0,01]	ns	na
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia</b>						
Mathieu 2015	329/329	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Vilsbøll 2010	322/319	4,98 [0,24; 104,23]	ns	0,01 [-0,004; 0,02]	ns	na
Metaanaliza	651/648	4,98 [0,24; 104,23]	ns	0,003 [-0,002; 0,01]	ns	na

\*random effect model.

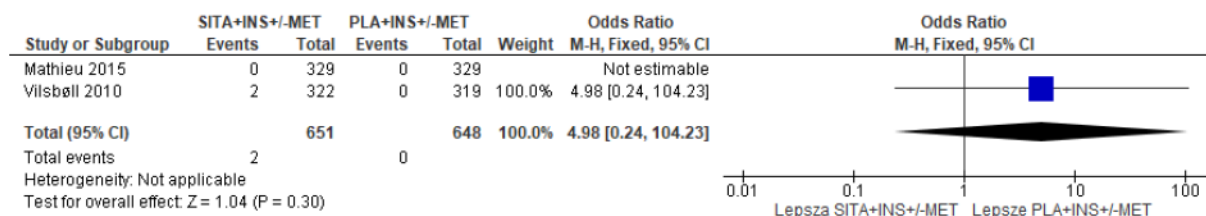
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).



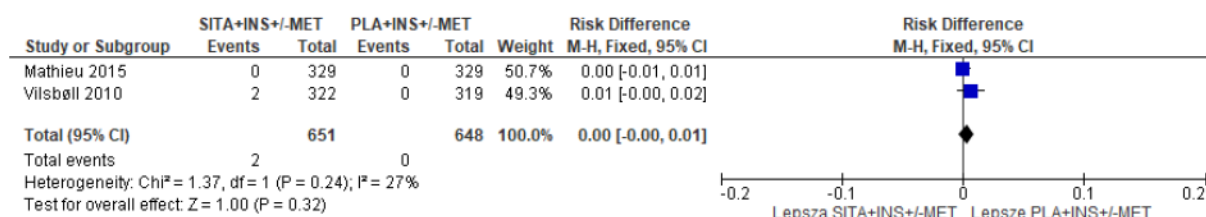
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).



Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia (OR).



Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia (RD).



### 6.3.6 Hipoglikemia

Wyniki badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 hipoglikemii objawowej analizowano osobno ze względu na wysoką heterogeniczność między badaniami ( $I^2 > 75\%$ ).

Wyniki badania Mathieu 2015 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą w grupie chorych leczonych sitagliptyną niż w grupie chorych otrzymujących placebo częstość występowania:

- hipoglikemii: OR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,70],  $p < 0,0001$ ; RD=-0,16 [95%CI: -0,23; -0,08],  $p < 0,0001$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na;
- hipoglikemii bezobjawowej: OR=0,52 [95%CI: 0,32; 0,84],  $p=0,08$ ; RD=-0,07 [95%CI: -0,12; -0,02],  $p=0,007$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na;
- hipoglikemii objawowej: OR=0,58 [95%CI: 0,41; 0,81],  $p=0,001$ ; RD=-0,12 [95%CI: -0,19; -0,05],  $p=0,001$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na;
- hipoglikemii objawowej nawracającej: OR=0,44 [95%CI: 0,28; 0,70],  $p=0,0005$ ; RD=-0,10 [95%CI: -0,15; -0,04],  $p=0,0003$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu Vilsbøll 2010 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania hipoglikemii objawowej w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo (OR=2,16 [95%CI: 1,30; 3,59],  $p=0,003$ ; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13],  $p=0,03$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=13 [95%CI: 8; 17]).

Wyniki metaanalizy wskazują na porównywalną częstość występowania ciężkiej hipoglikemii u chorych leczonych sitagliptyną i chorych otrzymujących placebo (OR=0,92 [95%CI: 0,42; 2,02],  $p=ns$ ; RD=0,001 [95%CI: -0,02; 0,02],  $p=ns$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na).

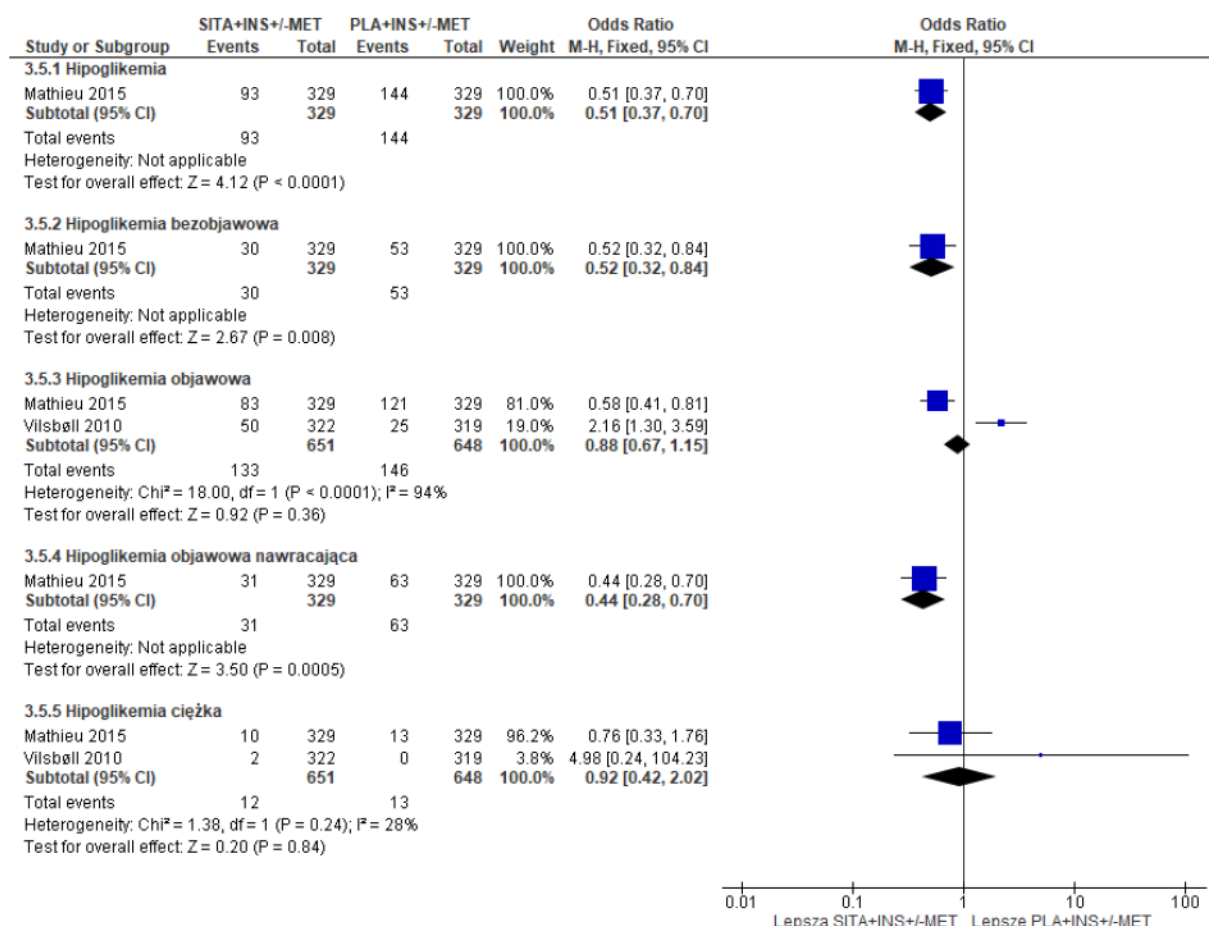
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Hipoglikemia.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Hipoglikemia</b>						
Mathieu 2015	329/329	0,51 [0,37; 0,70]	<0,0001	-0,16 [-0,23; -0,08]	<0,0001	na
<b>Hipoglikemia bezobjawowa</b>						
Mathieu 2015	329/329	0,52 [0,32; 0,84]	0,008	-0,07 [-0,12; -0,02]	0,007	na
<b>Hipoglikemia objawowa</b>						

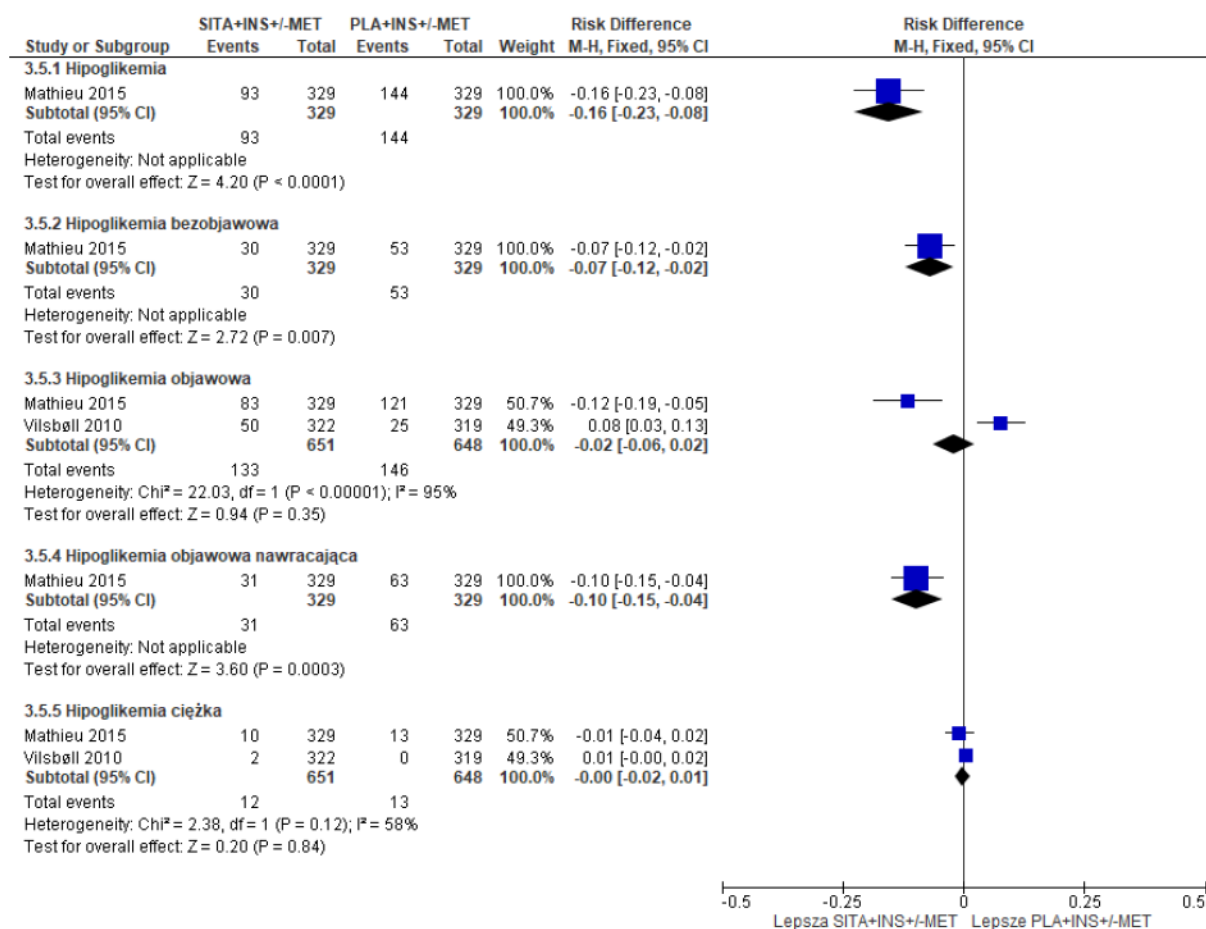
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Mathieu 2015	329/329	0,58 [0,41; 0,81]	0,001	-0,12 [-0,19; -0,05]	0,001	na
VilSBøll 2010	322/319	2,16 [1,30; 3,59]	0,003	0,08 [0,03; 0,13]	0,03	13 [8; 37]
<b>Hipoglikemia objawowa nawracająca</b>						
Mathieu 2015	329/329	0,44 [0,28; 0,70]	0,0005	-0,10 [-0,15; -0,04]	0,0003	na
<b>Hipoglikemia ciężka</b>						
Mathieu 2015	329/329	0,76 [0,33; 1,76]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
VilSBøll 2010	322/319	4,98 [0,24; 104,23]	ns	0,01 [-0,004; 0,02]	ns	na
<b>Metaanaliza</b>	<b>651/648</b>	<b>0,92</b> <b>[0,42; 2,02]</b>	<b>ns</b>	<b>*0,001</b> <b>[-0,02; 0,02]</b>	<b>ns</b>	<b>na</b>

\*random effect model.

Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Hipoglikemia (OR).



Ryc. 37 Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Hipoglikemia (RD).



W przypadku hipoglikemii ciężkiej dla parametru bezwzględnego przyjęto losowy charakter analizowanych wyników.

### 6.3.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane

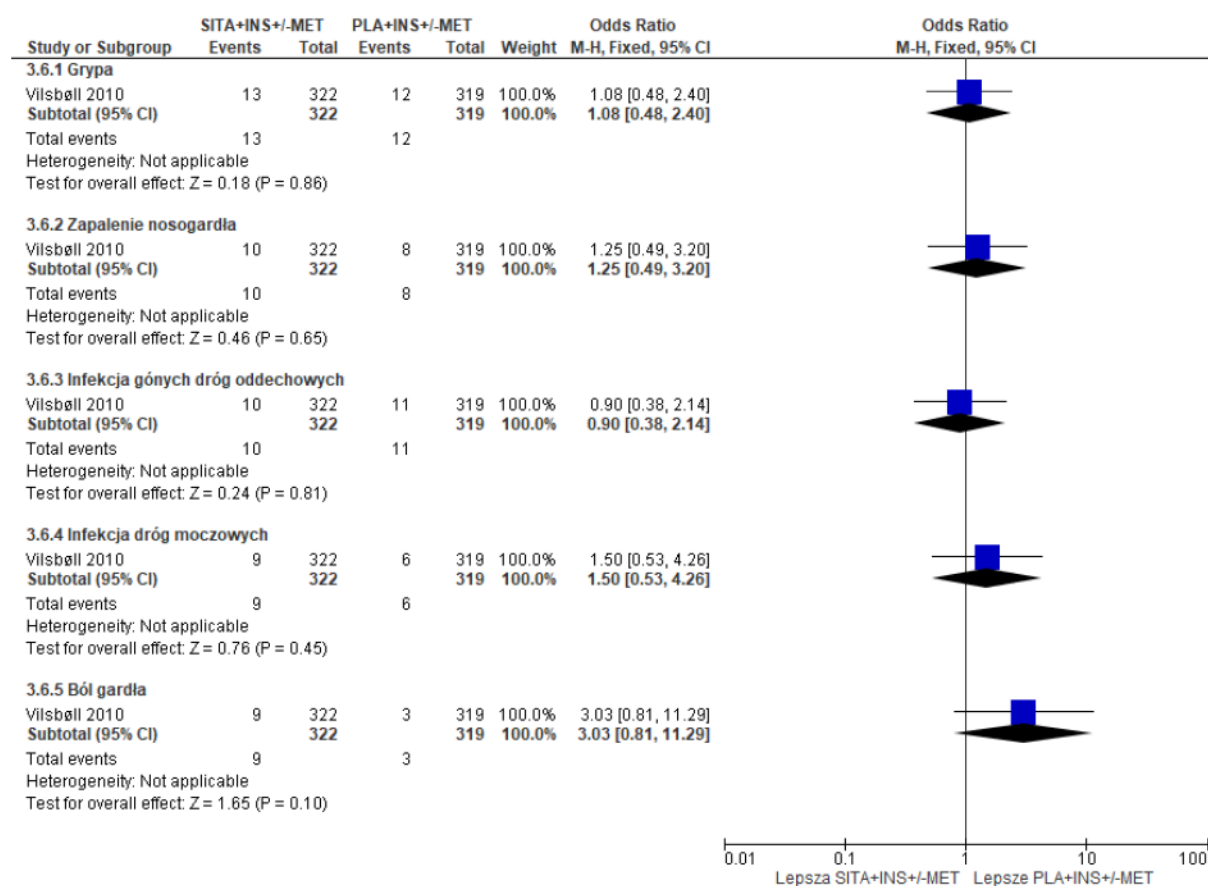
Analiza bezpieczeństwa w badaniu Vilsbøll 2010 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych:

- grypa: OR=1,08 [95%CI: 0,48; 2,40], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na;
- zapalenie nosogardła: OR=1,25 [5%CI: 0,49; 3,20], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na;
- infekcja górnych dróg oddechowych: OR=0,90 [95%CI: 0,38; 2,14]; p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,03; 0,02]; p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na;
- infekcja dróg moczowych: OR=1,50 [95%CI: 0,53; 4,26]; p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03]; p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na;
- ból głowy: OR=3,03 [95%CI: 0,81; 11,29], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,002; 0,04]; p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na.

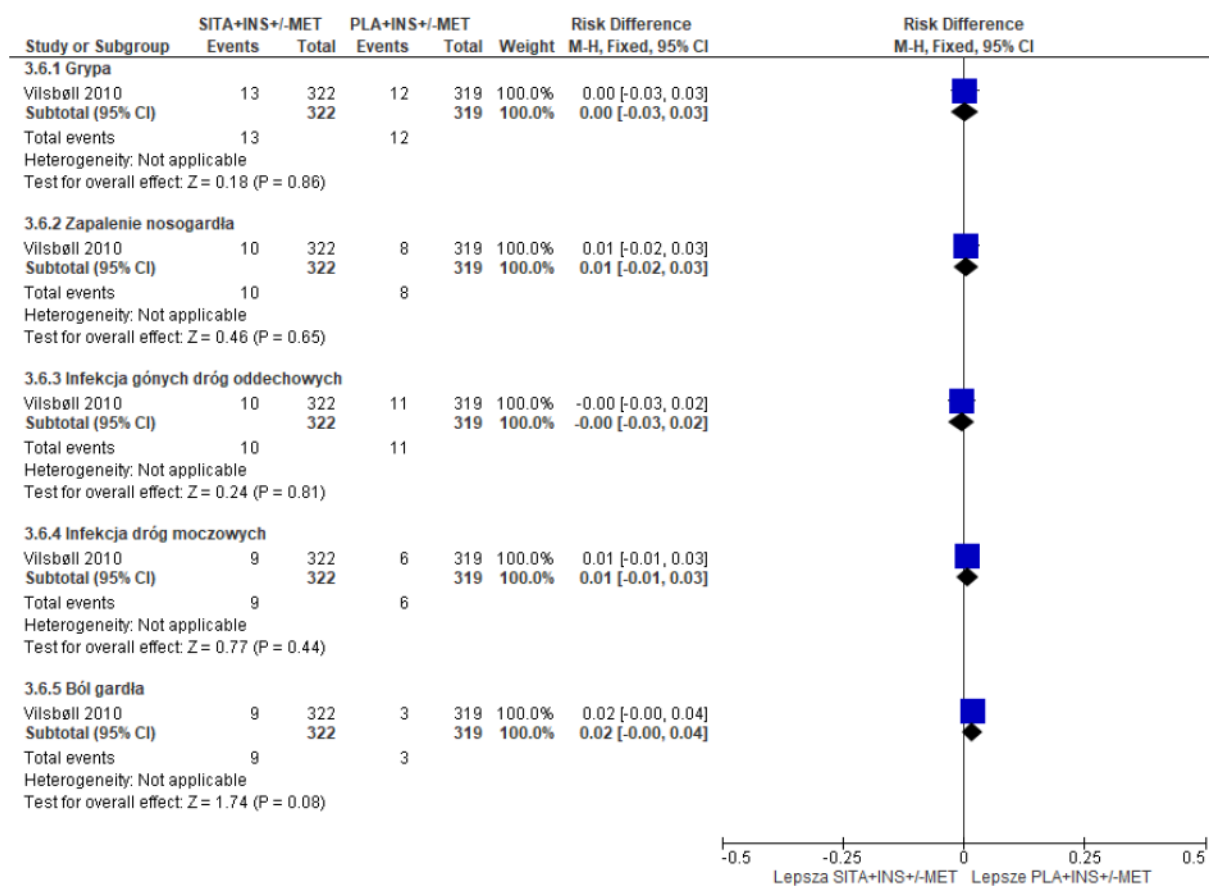
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Grypa	322/319	1,08 [0,48; 2,40]	ns	0,003 [-0,03; 0,03]	ns	na
Zapalenie nosogardła	322/319	1,25 [0,49; 3,20]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
Infekcja górnych dróg oddechowych	322/319	0,90 [0,38; 2,14]	ns	-0,003 [-0,03; 0,02]	ns	na
Infekcja dróg moczowych	322/319	1,50 [0,53; 4,26]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Ból głowy	322/319	3,03 [0,81; 11,29]	ns	0,02 [-0,002; 0,04]	ns	na

Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



## 7 Analiza efektywności praktycznej

W celu odnalezienia badań dotyczących efektywności praktycznej sitagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 przeszukiwano bazy PubMed (MEDLINE), EMBASE i *the Cochrane library* z datą odcięcia 05 września 2022 r.

Zidentyfikowano 78 publikacji, 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 13.7.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.8

Do przeglądu włączono 1 badanie oceniające stosowanie sitagliptyny w terapii podwójnej (z pochodną sulfonilomocznika) i w terapii potrójnej (z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w populacji chorych z cukrzycą typu 2, którego ogólną charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej. Ocenę jakości badania włączonego do analizy w rozdz. 7.2.

Tab. 63. Charakterystyka badań efektywności praktycznej, włączonych do przeglądu.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Mamza 2015	obserwacyjne kohortowe	retrospektywne	ponad 400 ośrodków w Anglii i Walii	9 802 chorych	52 tygodnie	dorośli (≥18 lat) chorzy z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2	SITA+MET: 3 364, SITA+SUL: 509, SITA+MET+SUL: 5 929



## 7.1 Mamza 2015

Badanie **Mamza 2015** było retrospektywnym badaniem kohortowym przeprowadzonym na podstawie danych z bazy *The Health Improvement Network* (THIN) zawierającej anonimowe dane pacjentów z 400 ośrodków w Anglii i Walii. Celem badania była ocena odpowiedzi glikemicznej i skuteczności leczenia sitagliptyną po dodaniu do metforminy, pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i pochodnej sulfonilomocznika w populacji dorosłych (wiek  $\geq 18$  lat) chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią ( $HbA_{1c} \geq 53$  mmol/mol [7%]) po 6 miesiącach terapii metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub terapii podwójnej z zastosowaniem metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Do analizy włączono 9 802 chorych, w tym 3 364 (34%) chorych stosujących SITA+MET, 509 (5%) chorych przyjmujących SITA+SUL i 5 929 (61%) chorych na terapii potrójnej: SITA+MET+SUL. Charakterystykę chorych włączonych do badania przedstawiono w Tab. 64. (uwzględniono jedynie interwencje analizowanej w niniejszej analizie).

Tab. 64. Charakterystyka chorych w badaniu Mamza 2015.

Charakterystyka	SITA+SUL (n=509)	SITA+MET+SUL (N=5 929)
Wiek, lata, średnia (SD)	61,5 (12,5)	61,7 (12,50)
Mężczyźni, n (%)	294 (58)	3 516 (59)
HbA <sub>1c</sub> , %, średnia (SD)	8,8 (1,4)	8,8 (1,4)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	32,5 (6,9)	32,6 (6,6)
masa ciała, kg, średnia (SD)	92,8 (21,5)	93,3 (21,1)
SBP, mmHg, średnia (SD)	133,5 (15,2)	134,5 (15,1)
DBP, mmHg, średnia (SD)	76,7 (9,1)	77,2 (9,5)
TC, mmHg, średnia (SD)	4,3 (1,1)	4,3 (1,1)
HDL, mmHg, średnia (SD)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)
LDL, mmHg, średnia (SD)	2,3 (0,9)	2,2 (0,9)
trójglicerydy, mmHg, średnia (SD)	2,2 (1,8)	2,1 (1,7)

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Mamza 2015 stanowi zmiana HbA<sub>1c</sub> w 52 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych. Oceniano również zmianę masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych. Skuteczność oceniono jako średni efekt leczenia (ATE, ang. *average treatment effect*) w porównaniu z grupą referencyjną, tj. grupą, w której terapię dodaną do sitagliptyny stanowiła metformina.

Wyniki badania Mamza 2015 wskazują, że jednoczesne podawanie sitagliptyny u chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania metforminy, pochodnej sulfonilomocznika oraz metforminy i pochodnej sulfonilomocznika jest związane z istotną (5,5 mmol/mol [0,5%]) redukcją HbA<sub>1c</sub> i zmniejszeniem masy ciała o 0,8 kg. Średnia redukcja HbA<sub>1c</sub> i masy ciała w analizowanych grupach była podobna. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 65. Wyniki skuteczności w badaniu Mamza 2015.

Punkt końcowy	SITA+MET, średnia [95%CI], p	SITA+SUL vs SITA+MET, ETD* [95%CI], p	SITA+MET+SUL vs SITA+MET, ETD* [95%CI], p
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %	-0,49 [-0,53; -0,45], p<0,001	-0,03 [-0,14; 0,09], p=ns	0,03 [-0,02; 0,08], p=ns
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , mmol/mol	-5,4 [-5,8; -4,9]	-0,3 [-1,3; 1,0], p=ns	0,3 [0,2; 0,9]
Zmiana masy ciała, kg	-0,93 [-1,09; -0,78], p<0,001	0,14 [-0,28; 0,56], p=ns	0,14 [-0,05; 0,33], p=ns

\*ETD - *estimated treatment difference*.

Wyniki badania Mamza 2015 wskazują na skuteczność sitagliptyny w terapii dodanej do metforminy i/lub pochodnej sulfonilomocznika w zakresie redukcji HbA<sub>1c</sub> i masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2, przy czym terapia podwójna charakteryzuje się większą skutecznością w porównaniu do terapii potrójnej.

## 7.2 Ocena jakości badań

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.

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

Tab. 66. 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
Mamza 2015	we sposób właściwy reprezentuje średni poziom HbA <sub>1c</sub> (wskazujący na niewystarczającą kontrolę glikemii) 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 <sub>1c</sub> (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających, tj. wiek, masa ciała, BMI, ciśnienie krwi, itp. (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (52 tyg.) (a*)	tak (a*)	9/9

## 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 sitagliptyny nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa – dostęp 06.09.2022 r.

### 8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla stosowania sitagliptyny – dostęp 06.09.2022 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sitagliptynę odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2022) prowadzonej przez EMA - dostęp 06.09.2022 r.

Tab. 67. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sitagliptynę.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	837	19	856
Zaburzenia serca	1 164	243	1 407
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	67	3	70
Zaburzenia ucha i błędnika	121	26	147
Zaburzenia endokrynologiczne	263	16	279
Zaburzenia oka	434	101	535
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5 507	498	6 005
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 866	895	3 761
Zaburzenia wątroby	1 156	51	1 207
Zaburzenia układu immunologicznego	224	18	242
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 271	194	1 465
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1 391	342	1 733
Nieprawidłowe wyniki badań	2 205	472	2 677

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 559	388	2 947
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 604	242	1 846
Choroby nowotworowe	2 091	837	2 928
Zaburzenia układu nerwowego	1 932	420	2 352
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	28	1	29
Problemy związane z produktem	92	58	150
Zaburzenia psychiczne	935	160	1 095
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 575	166	1 741
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	305	37	342
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1 530	162	1 692
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 048	185	2 233
Sytuacje społeczne	116	21	137
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	1 020	162	1 182
Zaburzenia naczyniowe	963	103	1 066
Łącznie	14 205	2 928	17 133

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 06.09.2022 r.

### 8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) odnaleziono ostrzeżenie, że leki zawierające sitagliptynę mogą powodować ból stawów (FDA 2015a). FDA zwraca także uwagę na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki oraz zmian przednowotworowych trzustki w przypadku stosowania leków inkretynowych u chorych z cukrzycą typu 2, a także na możliwość wystąpienia niewydolności nerek, owrzodzeń i zapalenia jamy ustnej w przypadku stosowania sitagliptyny w monoterapii oraz w terapii kombinowanej z metforminą (FDA 2013, FDA 2015b). Dodatkowo odnaleziono również informacje o możliwości wystąpienia pemfigoidu i rhabdomyolizy u chorych zażywających sitagliptynę w monoterapii bądź w kombinacji z metforminą (FDA 2016, FDA 2017).

### 8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sitagliptynę odnalezione w bazie *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 06.09.2022 r.

Tab. 68. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sitagliptynę odnalezione w bazie VigiAccess™ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 06.09.2022 r.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	841
Zaburzenia serca	1 429
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	63
Zaburzenia ucha i błędnika	237
Zaburzenia endokrynologiczne	260
Zaburzenia oka	890
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 052
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	7 819
Zaburzenia wątroby	1 112
Zaburzenia układu immunologicznego	529
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 003
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	3 714
Nieprawidłowe wyniki badań	6 710
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 442
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 983
Choroby nowotworowe	2 852
Zaburzenia układu nerwowego	4 278
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	28
Problemy związane z produktem	362
Zaburzenia psychiczne	1 592
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 055
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	445
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	2 597
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 245
Sytuacje społeczne	170
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	1 158
Zaburzenia naczyniowe	1 320
<b>Łącznie</b>	<b>62 186</b>

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 06.09.2022 r.

## 9 Ograniczenia

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

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem już istniejącego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny („W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)”, stąd w raporcie uwzględniono składowe rozszerzające dotychczasowe wskazanie.

Rozszerzenie polega na:

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

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowane populacje ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji: chorzy wcześniej nieleczeni, chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonylomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy), chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce. W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPARγ) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi.

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

- u chorych wcześniej nieleczonych: **pochodną sulfonylomocznika**,
- u chorych leczonych pochodną sulfonylomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną**.

W niniejszej analizie klinicznej zestawiono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sitagliptyny na podstawie wiarygodnych badań tzn. randomizowanych badań klinicznych, opracowań wtórnych oraz badań oceniających efektywność praktyczną. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących sitagliptynę z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne: w tym 1 badanie porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny w monoterapii z pochodną sulfonylomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych

(badanie Tamez-Pérez 2015) oraz 2 badania porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny z placebo w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną w połączeniu lub bez metforminy (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010).

Nie zidentyfikowano opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny i insuliny bazowej w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieosiągających kontroli glikemii podczas stosowania pochodnej sulfonylomocznika lub metforminy w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika.

Porównanie pośrednie sitagliptyny z insuliną bazową w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonylomocznika możliwe było poprzez zidentyfikowane 2 badania kliniczne porównujące stosowanie sitagliptyny z placebo (badania Hermansen 2007, Moses 2016) oraz 1 badanie kliniczne porównujące stosowanie insuliny glargine z placebo (badanie LEAD-5). Pomimo naturalnych ograniczeń porównania pośredniego takie podejście stanowi jedyną możliwość porównania sitagliptyny z insuliną bazową.

Subpopulacja chorych z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy i leczonych uprzednio pochodną sulfonylomocznika stanowi niewielką część wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą typu 2, w związku z tym nie przeprowadzono dodatkowo wyszukiwania badań dla insuliny bazowej umożliwiających porównanie pośrednie sitagliptyny z insuliną bazową w analizowanej subpopulacji chorych.

Włączone do analizy badania były wieloośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami z randomizacją, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby (badania Hermansen 2007, Moses 2016, Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010), częściowo zaślepionymi (badanie LEAD-5) lub otwartymi (badanie Tamez-Pérez 2015).

Badania Hermansen 2007, Vilsbøll 2010 i badanie LEAD-5 (w odniesieniu do placebo) charakteryzowały się wysoką jakością w skali Jadad (5/5 pkt.). Pozostałe badania charakteryzowały się umiarkowaną jakością wg skali Jadad (3-4/5 pkt) ze względu na:

- brak opisu metod randomizacji (badania Moses 2016, Mathieu 2015),
- otwarty charakter badania (badanie Tamez-Pérez 2015 oraz badanie LEAD-5 w odniesieniu do aktywnego komparatora).

We wszystkich badaniach ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie bądź nieznanie.

W badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego w celu oceny stosowania sitagliptyny w porównaniu z insuliną bazową w populacji chorych leczonych uprzednio metforminą i pochodną sulfonylomocznika, stosowano różne substancje czynne, tj. glimepiryd w badaniach Hermansen 2007 i LEAD-5 oraz gliklazyd lub glimepiryd w badaniu Moses 2016. Uznano jednak, że różnice pomiędzy skutecznością i bezpieczeństwem gliklazydu i glimepirydu są pomijalnie małe ze względu na to, że obie substancje czynne należą do tej samej klasy leku. Do badania Hermansen 2007 włączono chorych leczonych uprzednio glimepirydem w monoterapii lub w połączeniu z metforminą, a więc populacja badania Hermansen 2007 jest szersza niż analizowana populacja chorych. W związku z tym, w analizie uwzględniono jedynie chorych leczonych terapią podwójną (ok. 52% chorych populacji badanej).

W badaniu Hermansen 2007 (w analizowanej subpopulacji chorych) większość stanowili chorzy rasy kaukaskiej (68%), a chorzy rasy azjatyckiej stanowili ok. 13%. W badaniu Moses 2016 chorzy rasy azjatyckiej stanowili 56%, natomiast rasy białej - 44%. W badaniu LEAD-5



nie przedstawiono danych dotyczących pochodzenia pacjentów. W badaniu LEAD-5 nie przedstawiono danych dotyczących pochodzenia pacjentów.

Ze względu na dużą heterogeniczność badań Hermansen 2007 i Moses 2016 w przypadku metaanalizy wyników zastosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań porównujących sitagliptynę z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną w połączeniu lub bez metforminy. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu z placebo w analizowanej populacji chorych przedstawiono na podstawie badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010, tj. badania przeprowadzone w populacjach zbliżonych do wnioskowanej, w których ramię placebo w pewnym stopniu odpowiada intensyfikacji leczenia insuliną.

Badania uwzględnione w metaanalizie różniły się głównie rodzajem insuliny stosowanej w trakcie leczenia. W badaniu Mathieu 2015 po standaryzacji i zmianie dawkowania po badaniach przesiewowych i okresach próbnych chorzy stosowali insulinę glarginę raz dziennie wieczorem w dawkach dostosowanych na podstawie wcześniej określonego schematu w zależności od poziomu glukozy na czczo. W trakcie trwania leczenia dobową dawkę insuliny została zwiększona, co świadczy o modyfikacji. Z kolei w badaniu Vilsbøll 2010 chorzy kontynuowali wcześniej stosowane leczenie i przyjmowali długodziałające analogi insuliny lub analogi insuliny o pośrednim działaniu (74%) oraz mieszanki insulinowe (26%). Dawka stosowanej insuliny miała pozostać stabilna przez cały okres leczenia z wyjątkiem konieczności zmniejszenia dawki ze względu na hipoglikemię lub w celu zapobiegania hipoglikemii. Dodatkowo w badaniu Mathieu 2015, więcej chorych (86%) stosowało jednocześnie metforminę, podczas gdy w badaniu Vilsbøll 2010 ograniczono odsetek randomizowanych pacjentów będących na insulinie i metforminie do 75%.

Autorzy badania Mathieu 2015 jako jedno z ograniczeń wskazują, że badanie mogło nie być wystarczająco długie do zaobserwowania pełnego działania miareczkowania insuliny, ze względu na brak stabilizacji dawki insuliny w 24 tygodniu.

Wskazane różnice w stosowanych insulinach i charakterystyce pacjentów włączonych w badania uwzględnionych dla populacji chorych leczonych wcześniej insuliną w połączeniu z metforminą lub bez mogły być przyczyną obserwowanej w przypadku niektórych punktów końcowych heterogeniczności. 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. W przypadku, gdy  $I^2 > 75\%$  wyniki analizowano osobno.

Zidentyfikowano 21 opracowań wtórnych, dotyczących porównywania skuteczności i/lub bezpieczeństwa analizowanych terapii. 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 roku 2018.

Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się 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.

## 10 Dyskusja

Sitagliptyna (Maysiglu®) należy do grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Jest to lek podawany doustnie w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków jako produkt leczniczy wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy glikemii.

Analizę przeprowadzono w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań (względem już istniejącego wskazania refundacyjnego) dla sitagliptyny w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

- u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
- u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii;
- u których dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

**Wnioskowane wskazanie dla sitagliptyny jest spójne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla preparatu Maysiglu® zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Maysiglu ChPL).**

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

- u chorych wcześniej nieleczonych: **pochodną sulfonilomocznika,**
- u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową,**
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową,**
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną.**

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane. W przypadku badań wtórnych zastosowano skalę AMSTAR 2, a badania efektywności praktycznej oceniano za pomocą skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Do dnia 05 września 2022 r. odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne: w tym 1 badanie porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny w monoterapii z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (badanie Tamez-Pérez 2015) oraz 2 badania porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny z placebo w populacji

chorych leczonych uprzednio insuliną w połączeniu lub bez metforminy (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010).

Badanie Tamez-Pérez 2015 było hiszpańskim, wielośrodkowym, kontrolowanym, otwartym badaniem klinicznym z randomizacją, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w populacji chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie stosowali wcześniej leków przeciwcukrzycowych. Okres obserwacji w badaniu Tamez-Pérez 2015 wynosił 24 tygodnie.

Wyniki badania Tamez-Pérez 2015 wskazują na porównywalną skuteczność sitagliptyny i pochodnej sulfonylomocznika (glimepirydu) w zakresie kontroli glikemii i zmiany masy ciała. W grupie chorych otrzymujących glimepiryd uzyskano większą redukcję HbA<sub>1c</sub> (2,06%) niż w grupie chorych leczonych sitagliptyną (1,69%), jednak różnica pomiędzy ramionami nie była istotna statystycznie (MD=0,37% [95%CI: -0,11; 0,85], p=ns). Nie potwierdzono przyjętej w badaniu hipotezy o wyższości pochodnej sulfonylomocznika nad sitagliptyną (MD<0,39). Autorzy badania wskazują, że wpływ na wynik analizy mogło mieć uwzględnienie w badaniu mniejszej liczby pacjentów niż zaplanowano. Nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami po 24 tygodniach w zakresie odsetków chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% (OR=0,77 [95%CI: 0,49; 1,21], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,18; 0,05], p=ns; NNT<sub>24 tyg.</sub>=na).

Niekwestionowaną przewagę sitagliptyny stosowanej w monoterapii nad pochodną sulfonylomocznika stanowi istotnie statystycznie mniejsza częstość występowania hipoglikemii (OR=0,24 [95%CI: 0,15; 0,40], p<0,00001; RD=-0,26 [95%CI: -0,34; -0,18], p<0,00001; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na), w tym hipoglikemii ciężkiej (OR=0,06 [95%CI: 0,003; 0,99], p=0,049; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01], p=0,006; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na), przy porównywalnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Powyższe wyniki badań klinicznych znajdują 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 stymulację wydzielania 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).

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących sitagliptynę z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną w stałej dawce w monoterapii lub w połączeniu z metforminą.

W ramach populacji chorych po nieskuteczności leczenia insuliną w stałej dawce włączono dwa randomizowane badania kliniczne (Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010) porównujące stosowanie sitagliptyny i placebo w analizowanej populacji chorych, jako badania przeprowadzone w populacjach zbliżonych do wnioskowanej, w których ramię placebo w pewnym stopniu odpowiada intensyfikacji leczenia insuliną (ze względu na dostosowywanie/modyfikację dawki insuliny). W badaniu Mathieu 2015 chorzy stosowali insulinę glargine raz dziennie

wieczorem w dawkach dostosowanych na podstawie wcześniej określonego schematu w zależności od poziomu glukozy na czczo, a w trakcie trwania leczenia dobową dawkę insuliny została zwiększona, co świadczy o modyfikacji dawkowania. W badaniu Vilsbøll 2010 chorzy kontynuowali wcześniej stosowane leczenie, tj. przyjmowali długodziałające analogi insuliny lub analogi insuliny o pośrednim działaniu (74%) oraz mieszanki insulinowe (26%). Dawka stosowanej insuliny miała pozostać stabilna przez cały okres leczenia z wyjątkiem konieczności zmniejszenia dawki ze względu na hipoglikemię lub w celu zapobiegania hipoglikemii. W badaniu Mathieu 2015, ponad 85% chorych stosowało jednocześnie metforminę, podczas gdy w badaniu Vilsbøll 2010 ograniczono odsetek randomizowanych pacjentów będących na insulinie i metforminie do 75%.

Wskazane powyżej różnice w stosowanych insulinach i charakterystyce pacjentów włączonych do mogły być przyczyną obserwowanej w przypadku niektórych punktów końcowych heterogeniczności. W przypadku wystąpienia heterogeniczności  $I^2 > 75\%$  wyniki z badań analizowano osobno.

Wyniki analizy skuteczności na podstawie badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo redukcję HbA<sub>1c</sub> (MD=-0,50% [95%CI: -0,70; -0,30],  $p < 0,00001$ ) i redukcję FPG (badanie Mathieu 2015: MD=-0,60 mmol/l [95%CI: -1,03; -0,17],  $p = 0,006$ ; badanie Vilsbøll 2010: MD=-15,00 mg/dl [95%CI: -22,49; -7,51],  $p < 0,0001$ ). Odsetki chorych, którzy uzyskali HbA<sub>1c</sub> <7% były istotnie statystycznie większe w grupie chorych przyjmujących sitagliptynę niż grupie chorych otrzymujących placebo odsetki chorych (OR=2,51 [95%CI: 1,85; 3,40],  $p < 0,00001$ ; RD=0,13 [95%CI: 0,02; 0,23],  $p = 0,02$ ; NNT<sub>24 tyg.</sub>=7 [95%CI: 5; 50]). Nie obserwowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie zmiany masy ciała oraz zmian poziomu lipidów w czasie trwania leczenia.

W badaniu Mathieu 2015 wzrost dobowej dawki insuliny był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych przyjmujących jednocześnie sitagliptynę w porównaniu do placebo (MD=-4,8 [95%CI: -8,37; -1,23],  $p = 0,08$ ). Należy jednak zaznaczyć, że różnica pomiędzy ramionami w przyjmowanej dawce insuliny po 24 tygodniach leczenia zarówno w badaniu Mathieu 2015 (5,1 IU/d), jak i Vilsbøll 2010 (2,6 IU/d) była niewielka, co może mieć wpływ na lepszą kontrolę glikemii w ramieniu interwencji. W przypadku zwiększenia stosowanej dawki insuliny w ramieniu komparatora należy spodziewać się zmniejszenia różnic w zakresie kontroli glikemii pomiędzy sitagliptyną i intensyfikacją leczenia insuliną.

Autorzy badania Mathieu 2015 zakładali, że przyjęcie miareczkowania dawki insuliny spowoduje równowagę pomiędzy sitagliptyną i placebo w zakresie zmiany FPG. Brak równowagi pomiędzy ramionami nie jest jasny. Jednym z możliwych wyjaśnień, zdaniem autorów publikacji, jest wyższa częstość występowania hipoglikemii w grupie placebo, co może wpływać na miareczkowanie insuliny i zdolność utrzymywania dawki insuliny na maksymalnym dobranym poziomie. Inną możliwością jest bezwładność (inercja) kliniczna w obu grupach terapeutycznych, która spowodowała, że grupa sitagliptyny miała lepszą kontrolę glikemii (w tym niższy średni poziom FPG) ze względu na dodatkowe działanie przeciwhiperglykemiczne leku. Zaobserwowane różnice w redukcji HbA<sub>1c</sub> mogą wynikać z większego obniżenia poziomu glukozy po posiłku u chorych stosujących sitagliptynę (Mathieu 2015).

W zakresie bezpieczeństwa wyniki metaanalizy na podstawie badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami

w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zgonów, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia i ciężkiej hipoglikemii.

Ocena bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny w porównaniu z placebo w badaniu Vilsbøll 2010 wykazała istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i hipoglikemii objawowej, czego nie potwierdzają wyniki w badaniu Mathieu 2015. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Mathieu 2015 wskazuje na porównywalną częstość zdarzeń niepożądanych łącznie oraz istotnie statystycznie mniejszą w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i hipoglikemii objawowej.

Dane literaturowe wskazują, że większe dawki insuliny są związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii (Rubin 2011), a poprawa kontroli glikemii zwykle zwiększa częstość występowania hipoglikemii (Mathieu 2015). Autorzy badania Mathieu 2015 wskazują, że przeprowadzone dotąd badania kliniczne wykazały, że częstość występowania hipoglikemii w przypadku stosowania doustnego leku przeciwcukrzycowego w połączeniu z insuliną jest podobna lub wyższa w porównaniu z insuliną w połączeniu z placebo (Mathieu 2015). Wyjątek stanowi badanie Mathieu 2015, włączone do niniejszego przeglądu, w którym sitagliptyna dodana do insuliny znacznie zmniejszyła częstość występowania hipoglikemii w porównaniu do placebo.

Podsumowując, ze względu na ograniczenia badań włączonych do analizy powyższe wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa należy interpretować z ostrożnością.

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących sitagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika. W celu analizowanych terapii przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator, tj. placebo na podstawie badań porównujących stosowanie następujących interwencji:

- SITA vs PLA (badania: Hermansen 2007 i Moses 2016);
- GLA vs PLA (badanie LEAD-5).

Włączone do porównania pośredniego badania były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją. Populacja w badaniach obejmowała dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, u których stosowanie następujących substancji jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii:

- glimepirydu ±metforminy (Hermansen 2007);
- metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (glimepirydu lub gliklazydu) (Moses 2016);
- metforminy i glimepirydu (LEAD-5).

W badaniu Hermansen 2007 chorzy otrzymywali glimepiryd w dawce (4-8 mg/d), a w badaniu LEAD-5 w dawce 4 mg/d (z możliwością redukcji dawki do 2 mg/d). W badaniu Moses 2016 podawano glimepiryd w stałej dawce  $\geq 2$  mg/d lub gliklazyd (50% maksymalnej zarejestrowanej dawki). Okresy obserwacji we włączonych badaniach były zbliżone

i obejmowały odpowiednio po 24 tygodnie w badaniach Hermansen 2007 oraz Moses 2016, 26 tygodni w badaniu LEAD-5.

Analiza skuteczności porównująca skuteczność stosowania sitagliptyny z insuliną glargine na podstawie porównania pośredniego wykazała brak istotnych różnic w zakresie zmiany HbA<sub>1c</sub> (MD=0,07% [-0,21; 0,35], p=ns) oraz masy ciała (MD=0,77kg [-0,85; 2,39], p=ns) w stosunku do wartości początkowych pomiędzy analizowanymi grupami.

Zdarzenia niepożądane łącznie, w tym zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i poszczególne zdarzenia niepożądane (biegunka, nudności, wymioty), jak również hipoglikemia występowały z porównywalną częstością w grupie sitagliptyny i insuliny glargine.

Podsumowując, w ramach porównania pośredniego wykazano porównywalną skuteczność sitagliptyny oraz insuliny glargine przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa. Wyniki przeprowadzonych porównań na podstawie badań RCT należy interpretować ostrożnie, ze względu na ich umiarkowaną jakość (brak opisu metod randomizacji w badaniach Moses 2016 i Mathieu 2015; otwarty charakter badania w badaniu Tamez-Pérez 2015 i badaniu LEAD-5 w odniesieniu do aktywnego komparatora), zidentyfikowaną heterogeniczność pomiędzy badaniami poddanymi metaanalizie i porównaniom pośrednim oraz ograniczenia porównania pośredniego.

W ramach przeglądu systematycznego badań dla sitagliptyny nie odnaleziono również randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących sitagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika. Uznano jednak, że subpopulacja chorych z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy i leczonych uprzednio pochodną sulfonilomocznika stanowi niewielką część wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą typu 2. W związku z tym, nie przeprowadzono dodatkowo wyszukiwania badań dla insuliny bazowej umożliwiających porównanie pośrednie sitagliptyny z insuliną bazową w analizowanej subpopulacji chorych.

W ramach przeglądu niesystematycznego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie wildagliptyny z insuliną NPH w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika (badanie Forst 2015). W badaniu Forst 2015 wykazano istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> (po 24 tygodniach leczenia) u chorych przyjmujących insulinę NPH, przy zwiększonej częstości występowania hipoglikemii (różnica istotna statystycznie na korzyść wildagliptyny). Należy jednak zaznaczyć, że analizowane efekty leczenia nie były głównymi punktami końcowymi w badaniu, w dłuższym okresie obserwacji oba efekty terapeutyczne mogą się znosić. Autorzy badania Forst 2015 wskazują, że wildagliptyna dzięki większej wygodzie i satysfakcji chorych z leczenia stanowi dobrą opcję leczenia przed rozpoczęciem insulinoterapii.

Biorąc pod uwagę wyniki badania Elhini 2021, w którym wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy sitagliptyną i wildagliptyną w pierwszej linii leczenia cukrzycy typu 2 m. in. w zakresie redukcji HbA<sub>1c</sub>, można pośrednio wnioskować o porównywalnym efekcie zdrowotnym sitagliptyny i insuliny bazowej (insulina NPH) w populacji chorych leczonych uprzednio pochodną sulfonilomocznika.

Sitagliptyna obecna jest na rynku od ponad 10 lat, w związku z czym odnaleziono bardzo wiele opracowań wtórnych - w ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 21 opracowań wtórnych, spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. 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. Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia, co jest spójne z wynikami niniejszego przeglądu (Wang 2019 i Yang 2020). W opracowaniu Dicembrini 2020 wskazano na brak różnic pod względem ryzyka wystąpienia nowotworu u chorych leczonych sitagliptyną i placebo w terapii dodanej do insuliny (z metforminą lub bez). Interpretując wyniki opracowań wtórnych należy pamiętać, że większość z nich była niskiej jakości wg skali AMSTAR 2.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, zidentyfikowano 1 badanie oceniające efektywność praktyczną sitagliptyny w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika lub metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z cukrzycą typu 2). Włączone do niniejszej analizy badanie charakteryzowało się wysoką jakością w skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). Wyniki badania wskazują na skuteczność sitagliptyny w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i pochodnej sulfonilomocznika w zakresie redukcji HbA<sub>1c</sub> i masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego wskazują, że sitagliptyna może być uznana za terapię o udowodnionej, co najmniej porównywalnej skuteczności w stosunku do pochodnej sulfonilomocznika (u chorych wcześniej nieleczonych), w stosunku do insuliny bazowej (u chorych nieosiągających kontroli glikemii po leczeniu pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika) oraz w porównaniu do placebo (u chorych z nieodpowiednią kontrolowaną glikemią podczas stosowania insuliny bazowej w stałej dawce).

Rozważając natomiast bezpieczeństwo, nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy grupami z wyjątkiem ryzyka hipoglikemii, gdzie stosowanie pochodnych sulfonilomocznika zdecydowanie częściej prowadzi do wystąpienia hipoglikemii niż stosowanie sitagliptyny. Sitagliptyna 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). Profil działań niepożądanych dla inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), w tym sitagliptyny, wskazuje ogólnie na dobre bezpieczeństwo i tolerancje leków z tej grupy, w szczególności ze względu na brak incydentów hipoglikemii i brak działań niepożądanych w obrębie układu pokarmowego. W przypadku stosowania inhibitorów DPP-4 odnotowuje się głównie bóle głowy (Jasik 2010).

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



## 11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne: w tym 1 badanie porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny w monoterapii z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (badanie Tamez-Pérez 2015) oraz 2 badania porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny z placebo w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną w połączeniu lub bez metforminy (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010).

Okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosił 24 tygodnie (badania Tamez-Pérez 2015, Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny ze stosowaniem insuliny jako terapii dodanych do pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. W przypadku populacji chorych leczonych uprzednio metforminą i pochodną sulfonilomocznika odnaleziono publikacje umożliwiające porównanie pośrednie poprzez następujące badania:

- sitagliptyna vs placebo (Hermansen 2007, Moses 2016);
- placebo vs insulina glargine (LEAD-5).

Okresy obserwacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim były zbliżone, tj. 24 tygodnie w badaniach Hermansen 2007 i Moses 2016 oraz 26 tygodni w badaniu LEAD-5.

W przypadku chorych leczonych uprzednio pochodną sulfonilomocznika nie przeprowadzono dodatkowo wyszukiwania badań dla insuliny bazowej, biorąc pod uwagę, że analizowana subpopulacja chorych (tj. chorzy leczeni uprzednio pochodną sulfonilomocznika, z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy) stanowi niewielką część wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą typu 2.

### Porównanie z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy)

Ocena skuteczności sitagliptyny porównaniu z pochodną sulfonilomocznika na podstawie badania Tamez-Pérez 2015 wykazała:

- w zakresie kontrola glikemii:
  - brak istotnych statystycznych różnic pomiędzy stosowaniem sitagliptyny oraz pochodnej sulfonilomocznika w zakresie zmiany HbA<sub>1c</sub> (MD=0,37% [95%CI: -0,11; 0,85], p=ns); nie potwierdzono hipotezy wyższości pochodnej sulfonilomocznika nad sitagliptyną;
  - porównywalne odsetki chorych, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7% w obu ramionach (OR=0,77 [95%CI: 0,49; 1,21], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,18; 0,05], p=ns; NNT<sub>24 tyg.</sub>=na);
- w zakresie zmiany masy ciała:
  - brak istotnych statystycznych różnic pomiędzy ramionami w zakresie zmiany masy ciała (MD=0,676 kg, p=ns).

Analiza bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii na podstawie badania Tamez-Pérez 2015 wykazała:

- istotnie statystycznie większą częstość występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii w grupie chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika niż w grupie chorych stosujących sitagliptynę (hipoglikemia: OR=0,24 [95%CI: 0,15; 0,40],  $p<0,00001$ ; RD=-0,26 [95%CI: -0,34; -0,18],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na; ciężka hipoglikemia: OR=0,06 [95%CI: 0,003; 0,99],  $p=0,049$ ; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01],  $p=0,006$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (OR=0,87 [0,57; 1,33],  $p=ns$ ; RD=-0,03 [-0,12; 0,06],  $p=ns$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie chorych leczonych sitagliptyną i w grupie chorych przyjmujących pochodną sulfonilomocznika (OR=0,44 [0,17; 1,19],  $p=ns$ ; RD=-0,04 [-0,08; 0,01],  $p=ns$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na).

#### Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika

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

- w zakresie kontroli glikemii:
  - brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie zmiany HbA<sub>1c</sub> w stosunku do wartości początkowej (MD=0,07% [95%CI: -0,21; 0,35],  $p=ns$ );
  - istotnie statystycznie większe odsetki chorych osiągający HbA<sub>1c</sub> <7% w grupie chorych stosujących insulinę glargine (OR=6,77 [95%CI: 0,83; 54,99],  $p<0,05$ ; RD=-0,08 [-0,2; 0,04],  $p<0,05$ );
  - istotnie statystycznie mniejszą redukcję FPG w grupie sitagliptyny w porównaniu z insuliną glargine (MD=22,53 [95%CI: 8,51; 36,55],  $p<0,05$ );
- w zakresie zmiany masy ciała od wartości początkowej:
  - brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (MD=0,77 kg [95%CI: -0,85; 2,39],  $p=ns$ ).

Analiza bezpieczeństwa dotycząca porównania sitagliptyny z insuliną glargine na podstawie porównania z wykorzystaniem placebo jako komparatora pośredniego wykazała:

- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=1,14 [95%CI: 0,81; 2,43],  $p=ns$ ; RD=0,08 [95%CI: -0,06; 0,22],  $p=ns$ );
- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=1,11 [95%CI: 0,09; 13,18],  $p=ns$ ; RD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,1],  $p=ns$ );
- porównywalną w obu grupach częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (OR=0,32 [95%CI: 0,03; 3,98],  $p=ns$ ; RD=-0,006 [95%CI: -0,04; 0,02],  $p=ns$ );

- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania hipoglikemii (OR=3,42 [95%CI: 0,51; 22,91], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,11; 0,11], p=ns) i ciężkiej hipoglikemii (RD=0,005 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns);
- porównywalną w obu grupach częstość występowania biegunki (OR=1,00 [95%CI: 0,08; 12,76], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns), nudności (OR= 2,69 [95%CI: 0,11; 64,05], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,06], p=ns) i wymiotów (OR=16,33 [95%CI: 0,57; 467,63], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns).

### Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną

Analiza skuteczności sitagliptyny w porównaniu z placebo w terapii dodanej do insuliny w połączeniu z metforminą lub nie na podstawie badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 wykazała:

- kontrola glikemii:
  - istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupie chorych leczonych sitagliptyną niż w grupie chorych otrzymujących placebo (MD=-0,50% [95%CI: -0,70; -0,30], p<0,00001);
  - istotnie statystycznie większe w grupie chorych przyjmujących sitagliptynę niż grupie chorych otrzymujących placebo odsetki chorych, którzy uzyskali HbA<sub>1c</sub> <7% (OR=2,51 [95%CI: 1,85; 3,40], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,02; 0,23], p=0,02; NNT<sub>24 tyg.</sub>=7 [95%CI: 5; 50]);
  - istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo w badaniu Mathieu 2015 (MD=-0,60 mmol/l [95%CI: -1,03; -0,17], p=0,006) i w badaniu Vilsbøll 2010 (MD=-15,00 mg/dl [95%CI: -22,49; -7,51], p<0,0001);
  - porównywalne odsetki chorych osiągających FPG w zakresie 4,0-5,6 mmol/l w grupie chorych przyjmujących sitagliptynę i w grupie chorych otrzymujących placebo (OR=1,20 [95%CI: 0,84; 1,72], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,10], p=ns; NNT<sub>24 tyg.</sub>=na);
- zmiana masy ciała:
  - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie zmiany masy ciała w badaniu Mathieu 2015 (MD=0,3 kg [95%CI: -0,8; -0,2], p=ns) i w badaniu Vilsbøll 2010 (MD=0,00 kg [95%CI: -0,47; -0,47], p=ns);
- dobowy dawka insuliny:
  - istotnie statystycznie mniejszy wzrost dobowej dawki w grupie chorych przyjmujących jednocześnie sitagliptynę w porównaniu do placebo w badaniu Mathieu 2015 (MD=-4,8 [95%CI: -8,37; -1,23], p=0,08);
- gospodarka lipidowa:
  - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie zmian poziomu lipidów w czasie trwania leczenia w badaniu Vilsbøll 2010;
- parametry po spożyciu posiłku:

- istotną statycznie redukcję PMG (poziom glukozy w osoczu po posiłku) oraz wzrost poziomu peptydu C w grupie chorych przyjmujących sitagliptynę w porównaniu do placebo (odpowiednio: MD=36,1 [95%CI: -45,1; -27,1],  $p < 0,0001$ ; MD=0,8 [95%CI: 0,5; 1,1],  $p < 0,0001$ );
- brak istotnych statycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie zmiany poziomu insuliny po posiłku (MD=3,4 [95%CI: -7,7; 14,5],  $p = ns$ );
- tolerancja posiłku:
  - znaczące obniżenie poziom glukozy we krwi w ciągu 4 h po posiłku w grupie sitagliptyny, zwiększenie poziomu peptydu C i poziomu insuliny w ciągu 4 h po posiłku w grupie chorych przyjmujących sitagliptynę w porównaniu do placebo;
- parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta
  - istotną statystycznie różnicę pomiędzy ramionami w zakresie zmiany parametrów oceniające funkcjonowanie komórek beta, z wyjątkiem zmiany dynamicznej odpowiedzi na zmianę poziomu;
  - znaczące poprawę ogólnej (całkowitej) odpowiedź komórek beta po posiłku w grupie sitagliptyny w porównaniu do placebo, co wynika głównie ze wzrostu reaktywności komórek beta dla danego stężenia glukozy.

Analiza bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu z placebo w terapii dodanej do insuliny w połączeniu z metforminą lub nie na podstawie badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania:
  - ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=1,45 [95%CI: 0,84; 2,50],  $p = ns$ ; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,04],  $p = ns$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na),
  - ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ((OR=7,00 [95%CI: 0,36; 136,07],  $p = ns$ ; RD=0,004 [95%CI: -0,01; 0,01],  $p = ns$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania zgonów (OR=2,01 [95%CI: 0,18; 22,23],  $p = ns$ ; RD=0,002 [95%CI: -0,004; 0,01],  $p = ns$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia u chorych leczonych sitagliptyną i chorych otrzymujących placebo:
  - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR=1,71 [95%CI: 0,78; 3,6],  $p = ns$ ; RD=0,01 [95%CI: -0,005; 0,03],  $p = ns$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia (OR=3,01 [95%CI: 0,72; 12,68],  $p = ns$ ; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,02]  $p = ns$ ; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do

przerwania leczenia z porównywalną częstością u chorych leczonych sitagliptyną i chorych otrzymujących placebo:

- ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR=0,98 [95%CI: 0,09; 11,00], p=ns; RD=0,0005 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia (OR=4,98 [95%CI: 0,24; 104,23], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,002; 0,01], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- w badaniu Mathieu 2015 istotnie statystycznie mniejszą w grupie chorych leczonych sitagliptyną niż w grupie chorych otrzymujących placebo częstość występowania:
  - hipoglikemii (OR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,70], p<0,0001; RD=-0,16 [95%CI: -0,23; -0,08], p<0,0001; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - hipoglikemii bezobjawowej (OR=0,52 [95%CI: 0,32; 0,84], p=0,08; RD=-0,07 [95%CI: -0,12; -0,02], p=0,007; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - hipoglikemii objawowej (OR=0,58 [95%CI: 0,41; 0,81], p=0,001; RD=-0,12 [95%CI: -0,19; -0,05], p=0,001; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - hipoglikemii objawowej nawracającej (OR=0,44 [95%CI: 0,28; 0,70], p=0,0005; RD=-0,10 [95%CI: -0,15; -0,04], p=0,0003; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- w badaniu Vilsbøll 2010 istotnie statystycznie większą częstość występowania hipoglikemii objawowej w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo (OR=2,16 [95%CI: 1,30; 3,59], p=0,003; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], p=0,03; NNH<sub>24 tyg.</sub>=13 [95%CI: 8; 17]);
- porównywalną częstość występowania ciężkiej hipoglikemii u chorych leczonych sitagliptyną i chorych otrzymujących placebo (OR=0,92 [95%CI: 0,42; 2,02], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych:
  - grypa (OR=1,08 [95%CI: 0,48; 2,40], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - zapalenie nosogardła (OR=1,25 [95%CI: 0,49; 3,20], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - infekcja górnych dróg oddechowych (OR=0,90 [95%CI: 0,38; 2,14], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,03; 0,02], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - infekcja dróg moczowych (OR=1,50 [95%CI: 0,53; 4,26], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na);
  - ból głowy (OR=3,03 [95%CI: 0,81; 11,29], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,002; 0,04], p=ns; NNH<sub>24 tyg.</sub>=na).

## 12 Wnioski

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych (do wskazania rejestracyjnego) przedstawiono na podstawie:

- 1 badania porównującego bezpośrednio stosowanie sitagliptyny w monoterapii z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (badanie Tamez-Pérez 2015),
- 2 badań porównujących bezpośrednio stosowanie sitagliptyny z placebo w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną w połączeniu lub bez metforminy (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010),
- porównania pośredniego z uwzględnieniem 2 badań porównujących bezpośrednio sitagliptynę z placebo (badania Hermansen 2007 i Moses 2016) oraz 1 badania porównującego bezpośrednio stosowanie insuliny glargine z placebo (LEAD-5) w populacji chorych leczonych uprzednio pochodną sulfonilomocznika i metforminą.

W ramach porównania sitagliptyny w monoterapii z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych wykazano porównywalną skuteczność analizowanych terapii w zakresie kontroli glikemii, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa (zmiana masy ciała, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane), z wyjątkiem hipoglikemii. Stosowanie pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii w porównaniu do sitagliptyny związane było z większą częstością występowania hipoglikemii.

**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 *Canadian Diabetes Association* (CDA 2020), które zalecają stosowanie inhibitorów DPP-4, do których należy sitagliptyna, w leczeniu cukrzycy typu 2 w sytuacji zagrożenia wystąpieniem hipoglikemii.**

Na podstawie aktualnie dostępnych dowodów naukowych w populacji chorych leczonych uprzednio stałą dawką insuliny (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010), należy uznać, że **stosowanie sitagliptyną w połączeniu z insuliną (z metforminą lub bez) jest terapią charakteryzującą się lepszą kontrolą glikemią w porównaniu z placebo**, jak również terapią o porównywalnej skuteczności w zakresie zmiany masy ciała i gospodarki lipidowej, przy co najmniej zbliżonym profilu bezpieczeństwa w zakresie większości analizowanych zdarzeń niepożądanych. Ze względu na istotne różnice w wynikach analizowanych badań w zakresie bezpieczeństwa (w szczególności w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych łączenie i hipoglikemii objawowej) wnioskowanie o przewagach jednej terapii nad drugą jest utrudnione.

Heterogeniczność badań oraz różnice pomiędzy populacją wnioskowaną, a populacjami chorych włączonych do badań powodują, że analiza wyników badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 powinna być interpretowana z ostrożnością.

Na podstawie porównania pośredniego sitagliptyny z insuliną glargine (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika), akceptując naturalne ograniczenia takiego porównania, można wnioskować o porównywalnej skuteczności analizowanych terapii

w zakresie kontroli glikemii (zmiany HbA<sub>1c</sub>) oraz zmiany masy ciała, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa (w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, czy hipoglikemii).

Podsumowując, na podstawie zebranych w ramach przeglądu systematycznego dowodów naukowych, można wnioskować o co najmniej porównywalnej skuteczności sitagliptyny i wybranych komparatorów w zakresie kontroli glikemii w populacji chorych z cukrzycą typu 2. Należy również zaznaczyć, że **sitagliptyna charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, w szczególności w zakresie hipoglikemii (w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika)**. Biorąc pod uwagę dostępność analizowanej interwencji na rynku od lat, można uznać, że sitagliptyna ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony zarówno w badaniach efektywności praktycznej, jak i zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Wprowadzenie finansowania sitagliptyny, refundowanej już w wielu krajach na świecie, pozwoli na wdrożenie terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej. Stosowanie sitagliptyny, jako inhibitora DPP-4, jest zalecane m.in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2022 r. zarówno w monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy), jak również na kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trójlekowej, w wytycznych NICE 2022 - w terapii dwu- i trójlekowej oraz kiedy metformina jest niewskazana, w wytycznych AACE/ACE 2020 - na 2, 3 oraz 4 etapie leczenia przeciwcukrzycowego i innych (ESC/EASD 2019, ACP 2017, SIGN 2017).

W wyniku wprowadzenia refundacji sitagliptyny **spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej**, zwłaszcza w zakresie zmiany masy ciała i występowania hipoglikemii, która pozwoli **wydłużyć czas trwania znacznie tańszej i wygodniejszej dla pacjentów terapii doustnej w porównaniu do insulinoterapii**, a także umożliwi lekarzom indywidualizację terapii u chorych z cukrzycą typu 2.

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

## 13 Aneks

### 13.1 Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2

Tab. 69. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

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



Ocena jakości badań wtórnych	Dicembrini 2020	Jia 2019	Wang 2019	Yang 2020	Yang 2021
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	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?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
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
<b>Ogólna ocena</b>	<b>Niska</b>	<b>Niska</b>	<b>Niska</b>	<b>Niska</b>	<b>Niska</b>

## 13.2 Arkusze oceny badania wg Jadad

Tab. 70. 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.

## 13.3 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 - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznanne 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 - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznanne 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 - nieznanne 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 - nieznanne 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.

## 13.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 71. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

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

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

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

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



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

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

## 13.5 Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

### 13.5.1 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

### 13.5.2 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 niepoddanej 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

## 13.6 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa sitagliptyny 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  $1,96 \cdot SE^2$  od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP

---

<sup>2</sup> SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

## 13.7 Spis badań włączonych

Tab. 72. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Badania pierwotne - sitagliptyna</b>		
1	Mathieu 215	Mathieu, C., et al., A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. <i>Diabetes Therapy</i> , 2015, 6(2): 127-142.
2	Tamez-Pérez 2015	Tamez-Pérez, H. E., Efficacy and safety of initial treatment with glimepiride versus sitagliptin in type 2 diabetes. <i>Rev Med Inst Mex Seguro Soc</i> , 2015, 53(2): 142-148.
3	Vilsbøll 2010	Vilsbøll, T., et al., Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> , 2010, 12(2): 167-177.
<b>Badania pierwotne włączone do porównania pośredniego SITA vs GLA</b>		
1	Hermansen 2007	Hermansen, K., M. Kipnes, et al., Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> , 2007, 9(5): 733-745.
2	Moses 2016	Moses, R. G., E. Round, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. <i>J Diabetes</i> , 2016, 8(5): 701-711.
3	LEAD-5 (Russell-Jones 2009)	Russell-Jones D., Vaag A., et al.; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia</i> . 2009 Oct;52(10):2046-55.
<b>Opracowania wtórne, raporty HTA</b>		
1	Dicembrini 2020	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.
2	Jia 2019	Jia Y, Lao Y, Zhu H, Li N, Leung SW. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Obes Rev</i> . 2019 Jan;20(1):1-12.
3	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.
4	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.
5	Yang 2021	Yang, W., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment and the risk of bullous pemphigoid and skin-related adverse events: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> , 2021, 37(3).
<b>Badania pierwotne - efektywność praktyczna</b>		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Mamza 2015	Mamza, J., R. Mehta, et al., Comparative Efficacy of Adding sitagliptin to Metformin, Sulfonylurea or Dual Therapy: A Propensity Score-Weighted Cohort Study. <i>Diabetes therapy</i> , 2015, 6(2): 213-226.

## 13.8 Spis badań wykluczonych

Tab. 73. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
<b>Badania pierwotne - sitagliptyna</b>		
1	Al Hussona, A. M., A. R. Abu-Raghif, et al. Effects of metformin alone and in combination with sitagliptin on oxidative stress and proinflammatory markers in patients with diabetes mellitus type-2. <i>International journal of pharmaceutical sciences review and research</i> , 2017, 42(1): 185-190.	Niewłaściwy komparator.
2	Arjona Ferreira, J. C., M. Marre, et al., Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. <i>Diabetes care</i> , 2013, 36(5): 1067-1073.	Niewłaściwa interwencja (sitagliptyny w dawce 50 mg lub 25 mg).
3	Arnolds, S., et al., Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or Sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study. <i>Diabetes Care</i> , 2010, 33(7): 1509-1515.	Zbyt krótki czas obserwacji.
4	Arturi, F., E. Succurro, et al. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. <i>Endocrine</i> , 2017, 57(3): 464-473.	Niewłaściwy komparator.
5	Buse, J. B., M. A. Bethel, et al. Pancreatic safety of sitagliptin in the TECOS study. <i>Diabetes care</i> , 2017, 40(2): 164-170.	Niewłaściwa interwencja.
6	Cao, Y., et al., Efficacy and safety of coadministration of Sitagliptin with insulin glargine in type 2 diabetes. <i>J Diabetes</i> , 2017, 9(5): 502-509.	Niewłaściwa populacja (chorzy nie stosowali wcześniej insuliny).
7	Devarajan, T., S. Venkataraman, et al. Comparative evaluation of safety and efficacy of glimepiride and sitagliptin in combination with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: indian multicentric randomized trial-START Study. <i>Indian journal of endocrinology and metabolism</i> , 2017, 21(5): 745-750.	Niewłaściwa interwencja (sitagliptyna w dawce 50mg).
8	Duvnjak, L., Blaslov K., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve arterial stiffness, blood pressure, lipid profile and inflammation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetology and Metabolic Syndrome</i> , 2016, 8(1).	Niewłaściwy komparator.
9	Fadini, G. P., G. Zatti, et al. Rationale and design of the DARWIN-T2D (Dapagliflozin Real world evidence in Type 2 diabetes): A multicenter retrospective nationwide Italian study and crowdsourcing opportunity. <i>Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases</i> , 2017, 27(12): 1089-1097.	Niewłaściwa interwencja.
10	Farngren, J., M. Persson, et al. Effects on the glucagon response to hypoglycaemia during DPP-4 inhibition in elderly subjects with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> , 2018, 20(8): 1911-1920.	Niewłaściwy komparator.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
11	Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jul 16;373(3):232-42.	Niewłaściwa populacja - brak danych dotyczących % chorych leczonych MET+SUL (80% MET, 45% SUL)
12	Kala, P., R. Jamuna Rani, et al. A comparative study of efficacy and safety among metformin with sitagliptin, metformin with voglibose, and metformin with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Asian journal of pharmaceutical and clinical research</i> , 2017, 10(12): 313-316.	Niewłaściwa interwencja (sitagliptyna w dawce 50mg).
13	Kesavadev, J., P. B. S. Pillai, et al. Sitagliptin 100 mg vs glimepiride 1-3 mg as an add-on to insulin and metformin in type 2 diabetes (SWIM). <i>Endocrine connections</i> , 2017, 6(8): 748-757.	Niewłaściwa interwencja.
14	Kim HS, Shin JA, Lee SH, Kim ES, Cho JH, Son HY, Yoon KH. A comparative study of the effects of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor and sulfonylurea on glucose variability in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin. <i>Diabetes Technol Ther.</i> 2013 Oct;15(10):810-6.	Zbyt krótki czas obserwacji - 4 tygodnie.
15	Kim, S. S., I. J. Kim, et al. Efficacy and safety of sitagliptin /metformin fixed-dose combination compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: a multicenter randomized double-blind study. <i>Journal of diabetes</i> , 2017, 9(4): 412-422.	Niewłaściwy komparator.
16	Koren, S., L. Shemesh-Bar, et al., The effect of sitagliptin versus glibenclamide on arterial stiffness, blood pressure, lipids, and inflammation in type 2 diabetes mellitus patients. <i>Diabetes technology &amp; therapeutics</i> , 2012, 14(7): 561-567.	Niewłaściwa populacja (liczebność <50 chorych).
17	Li, B., Y. R. Luo, et al. Sitagliptin attenuates the progression of coronary atherosclerosis in patients with coronary disease and type 2 diabetes. <i>Atherosclerosis</i> , 2020, 300: 10-18.	Niewłaściwa interwencja.
18	Lu, Z., G. Ma, et al. Sitagliptin on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 diabetes Mellitus Patients and Anemia: A Subgroup Analysis of the PROLOGUE Study. <i>Mediators of Inflammation</i> 2020.	Niewłaściwa interwencja i komparator.
19	McAlister, F. A., Y. Zheng, et al. Association between glycated haemoglobin levels and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a secondary analysis of the TECOS randomized clinical trial. <i>European Journal of Heart Failure</i> , 2020, 22(11): 2026-2034.	Niewłaściwa interwencja.
20	Mori, H., Y. Okada, et al. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of diabetes investigation</i> , 2014, 5(3): 313-319	Niewłaściwa interwencja, niewłaściwy komparator.
21	Nogueira, K. C., M. Furtado, et al., Left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor- a pilot study. <i>Diabetol Metab Syndr</i> , 2014, 6(1): 103.	Niewłaściwa populacja (liczebność <50 chorych).
22	Nomoto, H., H. Miyoshi, et al., A Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of sitagliptin and Glimepiride on Endothelial Function and Metabolic Parameters: sapporo Athero-Incretin Study 1 (SAIS1). <i>PloS one</i> , 2016, 11(10): e0164255.	Niewłaściwa interwencja (brak wyników dla sitagliptyny w dawce 100 mg).
23	Park, S. E., B. W. Lee, et al., Effect of gemigliptin on glycaemic variability in patients with type 2 diabetes (STABLE study). <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> , 2017, 19(6): 892-896.	Niewłaściwa populacja.
24	Pasquel, F. J., et al., Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> , 2017, 5(2): 125-133.	Niewłaściwa populacja.



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
25	Philis-Tsimikas, A., S. Del Prato, et al., Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2013, 15(8): 760-766.	Niewłaściwa populacja - brak danych dotyczących % chorych leczonych SUL/MET+SUL (70% SUL lub glinid±MET)
26	Rehman, Z., C. Ather, et al., Comparison of mean HbA <sub>1c</sub> with sitagliptin plus metformin versus glimepiride plus metformin for the management of uncontrolled type 2 diabetes mellitus. <i>Pakistan journal of medical and health sciences</i> , 2017 11(2): 637-640.	Niewłaściwa interwencja (sitagliptyna w dawce 50/100 mg).
27	Roussel, R., S. Duran-García, et al., Double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: the CompoSIT-I Study. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> , 2019, 21(4): 781-790.	Niewłaściwa interwencja.
28	Scott, R., et al., Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. <i>Int J Clin Pract</i> , 2007, 61(1): 171-180.	Niewłaściwa interwencja (inne dawkowanie dla sitagliptyny).
29	Smits, M. M., L. Tonnejck, et al., Biliary effects of liraglutide and sitagliptin, a 12-week randomized placebo-controlled trial in type 2 diabetes patients. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> , 2016, 18(12): 1217-1225.	Niewłaściwa populacja - brak danych dotyczących % chorych leczonych MET+SUL.
30	Smits, M. M., L. Tonnejck, et al., Twelve-week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial. <i>Diabetologia</i> , 2016, 59(12): 2588-2593.	Niewłaściwa populacja - brak danych dotyczących % chorych leczonych MET+SUL.
31	Smits, M. M., L. Tonnejck, et al. Pancreatic Effects of Liraglutide or sitagliptin in Overweight Patients with Type 2 diabetes: a 12-Week Randomized, Placebo-Controlled Trial. <i>Diabetes care</i> , 2017, 40(3): 301-308.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
32	Srivastava, S., G. N. Saxena, et al., Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone. <i>Journal of the Association of Physicians of India</i> , 2012, 60: 27-30.	Niewłaściwa interwencja (dawka sitagliptyny niezgodna z ChPL).
33	Standl, E., S. R. Stevens, et al. Increased risk of severe hypoglycemic events before and after cardiovascular outcomes in TECOS Suggests an at-risk type 2 diabetes frail patient phenotype. <i>Diabetes care</i> , 2018, 41(3): 596-603.	Niewłaściwy komparator.
34	Stevens, J. E., M. Buttfield, et al. Effects of sitagliptin on gastric emptying of, and the glycaemic and blood pressure responses to, a carbohydrate meal in type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2020, 22(1): 51-58.	Niewłaściwa interwencja.
35	Umpierrez, G. E., et al. (2013). "Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study." <i>Diabetes Care</i> 36(11): 3430-3435.	Niewłaściwa populacja.
36	Wexler, D. J., H. Krause-Steinrauf, et al. Baseline characteristics of randomized participants in the glycemia reduction approaches in diabetes: A comparative effectiveness study (GRADE). <i>Diabetes care</i> , 2019, 42(11): 2098-2107.	Brak wyników skuteczności.
37	Widlansky, M. E., V. K. Puppala, et al. Impact of DPP-4 inhibition on acute and chronic endothelial function in humans with type 2 diabetes on background metformin therapy. <i>Vascular medicine</i> , 2017, 22(3): 189-196.	Niewłaściwy komparator.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
38	Xiao, X., X. Cui, et al., Effects of sitagliptin as initial therapy in newly diagnosed elderly type 2 diabetics: a randomized controlled study. <i>Experimental and therapeutic medicine</i> , 2016, 12(5): 3002-3008.	Niewłaściwa populacja.
39	Xu, W., Y. Mu, et al. Efficacy and safety of metformin and sitagliptin based triple antihyperglycemic therapy (STRATEGY): a multicenter, randomized, controlled, non-inferiority clinical trial. <i>Sci China Life Sci</i> , 2017, 60(3): 225-238.	Niewłaściwy komparator.
40	Yabiku, K., A. Mutoh, et al. Effects of Oral Antidiabetic Drugs on Changes in the Liver-to-Spleen Ratio on Computed Tomography and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. <i>Clinical therapeutics</i> , 2017, 39(3): 558-566.	Niewłaściwa interwencja.
<b>Badania pierwotne - porównanie pośrednie</b>		
1	Derosa, G., P. D. Ragonesi, et al., sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: A 2-year study evaluation. <i>Fundamental and Clinical Pharmacology</i> , 2014, 28(2): 221-229.	Niewłaściwa populacja (terapię wcześniej stosowane).
<b>Opracowania wtórne wykluczone na podstawie daty publikacji</b>		
1	Craddy, P., H. J. Palin, et al., Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 diabetes: A Systematic review and Mixed Treatment Comparison. <i>Diabetes therapy</i> , 2014, 5(1): 1-41.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
2	Derosa, G., Maffioli P., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: 3 years of experience. <i>Diabetes Technology and Therapeutics</i> , 2012, 14(4): 350-364.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
3	Gomez-Peralta, F., et al. Safety and Efficacy of DPP4 Inhibitor and Basal Insulin in Type 2 Diabetes: An Updated Review and Challenging Clinical Scenarios. <i>Diabetes Therapy</i> , 2018, 9(5): 1775-1789.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
4	Gerrald, K. R., E. Van Scoyoc, et al., Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2012, 14(6): 481-492.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
5	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, Obesity and Metabolism</i> , 2012, 14(12): 1061-1072.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
6	Kaneko, M., Narukawa M., Meta-analysis of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors use and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes research and clinical practice</i> , 2016, 116: 171-182.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
7	Kim, J. Y., S. Yang, et al. Cardiovascular effect of incretin-based therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. <i>PloS one</i> , 2016, 11(4).	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
8	Li, L., S. Li, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. <i>The BMJ</i> , 2016, 352: i610.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
9	Mamza, J., C. Marlin, et al. DPP-4 inhibitor therapy and bone fractures in people with Type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes research and clinical practice</i> , 2016, 116: 288-298.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
10	Monami M., Dicembrini I., Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Bone Fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials, <i>Diabetes Care</i> , 2011, 34(11):2474-6.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
11	Rehman, M. B., B. V. Tudrej, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. <i>Diabetes and Metabolism</i> , 2017, 43(1): 48-58.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
12	Riche, D. M., H. E. East, et al., Impact of sitagliptin on markers of $\beta$ -cell function: A meta-analysis. <i>American Journal of the Medical Sciences</i> 2009, 337(5): 321-328.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
13	Wang, H., Y. Liu, et al. Incretin-based therapies and risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2018, 20(4): 910-920.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
14	Wu, S., S. Chai, et al. Gastrointestinal Adverse Events of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Type 2 diabetes: A Systematic review and Network Meta-analysis. <i>Clinical therapeutics</i> , 2017, 39(9): 1780-1789.e1733.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
15	Yang, W., X. Cai, et al., DPP-4 inhibitors and risk of infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes/metabolism research and reviews</i> , 2016, 32(4): 391-404.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
16	Zhan, M., T. Xu, et al., Sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis. <i>Journal of Evidence-Based Medicine</i> , 2012, 5(3): 154-165.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2019.
<b>Opracowania wtórne - pozostałe publikacje wykluczone z przeglądu</b>		
1	Alfayez, O. M., A. R. Almutairi, et al. Update on Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapy in Adults with Type 2 diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Cardiovascular Outcome Trials. <i>Canadian journal of diabetes</i> , 2019, 43(7): 538-545.e532.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
2	Alkahtani, M., A. Elmubark, et al. 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.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
3	Al-Mashhadi, Z., R. Viggers, et al. Glucose-Lowering Drugs and Fracture Risk—a Systematic review. <i>Current Osteoporosis Reports</i> , 2020, 18(6): 737-758.	Brak cech przeglądu systematycznego*.
4	Amate, J. M., T. Lopez-Cuadrado, et al. 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>International journal of clinical practice</i> , 2015, 69(3): 292-304.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
5	Amori, R. E., J. Lau, et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. <i>Journal of the American Medical Association</i> , 2007, 298(2): 194-206.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
6	Andersen, S. E. and M. Christensen Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. <i>British journal of clinical pharmacology</i> , 2016, 1291-1302.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
7	Anyanwagu, U., J. Mamza, et al. Comparison of cardiovascular and metabolic outcomes in people with type 2 diabetes on insulin versus non-insulin glucose-lowering therapies (GLTs): A systematic review and meta-analysis of clinical trials. <i>Diabetes research and clinical practice</i> , 2016, 121: 69-85.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
8	Atkin, S. L., N. Katsiki, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on circulating tumor necrosis factor- $\alpha$ concentrations: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. <i>Journal of diabetes and its complications</i> , 2017, 31(9): 1458-1464.	Brak cech przeglądu systematycznego*.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
9	Bhavadasan, K., A. M. Davis, et al. Impact of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Glycemic Control and Cardiovascular Safety with Adherence: An Overview. <i>International Journal of Diabetes and Metabolism</i> , 2020, 25(3-4): 90-99.	Brak cech przeglądu systematycznego.*
10	Boland, C. L., M. DeGeeter, et al., Evaluating second-line treatment options for type 2 diabetes: Focus on secondary effects of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 2013, 47(4): 490-505.	Brak cech przeglądu systematycznego.*
11	Cai, X., X. Gao, et al. Efficacy and Safety of Initial Combination Therapy in Treatment-Naïve Type 2 diabetes Patients: A Systematic review and Meta-analysis. <i>Diabetes therapy</i> , 2018, 9(5): 1995-2014.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
12	Campbell, R. K., Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Clinical therapeutics</i> , 2011, 33(5): 511-527.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
13	Cao, T. T. B., K. C. Wu, et al. Effects of Non-insulin Anti-hyperglycemic Agents on Gut Microbiota: A Systematic review on Human and Animal Studies. <i>Frontiers in Endocrinology</i> , 2020, 11.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
14	Charoenngam, N., T. Rittiphairoj, et al. 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 and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews</i> , 2021, 15(1): 249-255.	Brak wyników dla analizowanej interwencji/ analizowanych porównań.
15	Chen, Q., T. Liu, et al. Risk of Fractures Associated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Treatment: A Systematic review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Diabetes therapy</i> , 2019, 10(5): 1879-1892.	Brak wyników dla analizowanych porównań
16	Cho, Y. K., Y. M. Kang, et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes and Metabolism</i> , 2018, 44(5): 393-401.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
17	Dai, X., H. Wang, et al., The effect of a dual combination of noninsulin antidiabetic drugs on lipids: A systematic review and network meta-analysis. <i>Current medical research and opinion</i> , 2014, 30(9): 1777-1786.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
18	De Buitléir, C., E. O' Connor, et al. Efficacy and safety of a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor versus placebo as an add-on therapy for people with type 2 diabetes inadequately treated with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Diabetic medicine</i> , 2021, 38(2).	Brak wyników dla analizowanych porównań.
19	de Wit, H. M., M. te Groen, et al. The placebo response of injectable GLP-1 receptor agonists vs. oral DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. <i>British journal of clinical pharmacology</i> , 2016, 301-314.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
20	Deacon, C. F. and H. E. Lebovitz Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2016, 18(4): 333-347.	Brak cech przeglądu systematycznego.*
21	Dhillon, S., Sitagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. <i>Drugs</i> , 2010, 70(4): 489-512	Brak cech przeglądu systematycznego (jeden autor).
22	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.	Brak wyników dla analizowanych porównań.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
23	Du, Q., B. Wu, et al., Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. <i>Current medical research and opinion</i> , 2013, 29(11): 1487-1494.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
24	Dutta, D., A. Agarwal, et al. Efficacy and safety of the novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor gemigliptin in the management of type 2 diabetes: A meta-analysis. <i>Endocrinology and Metabolism</i> , 2021, 36(2): 374-387.	Niewłaściwy komparator.
25	Elmubark, A., M. Alkahtani, et al. 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.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
26	Elnaem, M. H., N. O. Mansour, et al. Renal outcomes associated with the use of non-insulin antidiabetic pharmacotherapy: A review of current evidence and recommendations. <i>International Journal of General Medicine</i> , 2020, 13: 1395-1409.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
27	Esposito, K., D. Cozzolino, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA <sub>1c</sub> target of <7% in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2011, 13(7): 594-603.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
28	Esposito, K., P. Chiodini, et al., 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, 4(6).	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
29	Fan, M., Y. Li, et al. Effects of sitagliptin on lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Medicine (United States)</i> , 2016, 95(2).	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
30	Fang, H. J., Y. H. Zhou, et al. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. <i>International journal of cardiology</i> , 2016, 218: 50-58.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
31	Farah, D., G. M. Leme, et al. A safety and tolerability profile comparison between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes research and clinical practice</i> , 2019, 149, 47-63.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
32	Fass, A. D. and J. A. Gershman, Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with metformin. <i>Advances in therapy</i> , 2013, 30(4): 337-353.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
33	Ferdinand, K. C., F. T. Botros, et al. Cardiovascular safety for once weekly dulaglutide in type 2 diabetes: A pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. <i>Cardiovascular diabetology</i> , 2016, 15(1).	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
34	Fu, Z. D., X. L. Cai, et al. Novel glucose-lowering drugs for non-alcoholic fatty liver disease. <i>World Journal of Diabetes</i> , 2021, 12(1): 84-97.	Niewłaściwy komparator.
35	Gamble, J. M., A. Clarke, et al., Incretin-based medications for type 2 diabetes: An overview of reviews. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2015, 17(7): 649-658.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
36	Gao, W., J. Dong, et al., Efficacy and safety of initial combination of DPP-IV inhibitors and metformin versus metformin monotherapy in type 2 diabetes: A systematic review of randomized controlled trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2014, 16(2): 179-185.	Brak wyników dla analizowanych porównań.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
37	Gao, W., Q. Wang, et al. 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>Journal of endocrinological investigation</i> , 2016, 39(9): 1061-1074.	Niewłaściwy komparator.
38	Germino, F. W., Noninsulin Treatment of Type 2 diabetes Mellitus in Geriatric Patients: A Review. <i>Clinical therapeutics</i> , 2011, 33(12): 1868-1882.	Brak cech przeglądu systematycznego. *
39	Gibbs, J. P., J. Fredrickson, et al., 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>Journal of Clinical Pharmacology</i> , 2012, 52(10): 1494-1505.	Brak cech przeglądu systematycznego. *
40	Gilbert, M. P. and R. E. Pratley GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. <i>Frontiers in Endocrinology</i> , 2020, 11.	Brak cech przeglądu systematycznego. *
41	Gnesin, F., A. C. Thuesen, et al., Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2020, 6.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
42	Goldenberg, R. M. Choosing Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors, or Both, as Add-ons to Metformin: Patient Baseline Characteristics Are Crucial. <i>Clinical therapeutics</i> , 2017, 39(12): 2438-2447.	Brak cech przeglądu systematycznego. *
43	Gómez-Izquierdo, J. C. and O. H. Y. Yu the Influence of Proton-Pump Inhibitors on Glycemic Control: A Systematic review of the Literature and a Meta-analysis. <i>Canadian journal of diabetes</i> , 2017, 41(4): 351-361.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
44	Guo, W. Q., L. Li, et al. Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Heart Failure: A Network Meta-analysis. <i>Value in health</i> , 2017, 20(10): 1427-1430.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
45	Hayes, J., R. Anderson, et al. Sitagliptin/metformin fixed-dose combination in type 2 diabetes mellitus: An evidence-based review of its place in therapy. <i>Drug design, development and therapy</i> , 2016, 10: 2263-2270.	Brak cech przeglądu systematycznego. *
46	Hemmingsen, B., D. P. Sonne, et al. Dipeptidyl-peptidase (DPP)-4 inhibitors and glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database of Systematic reviews</i> , 2017, (5).	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
47	Hidayat, K., X. Du, et al. 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>Osteoporosis International</i> , 2019, 30(10): 1923-1940.	Brak cech przeglądu systematycznego*.
48	Hong, T., J. Lu, et al. Efficacy and Safety of Basal Analog Regimens in Type 2 diabetes Mellitus: Systematic review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Diabetes therapy</i> , 2019, 10(3): 1051-1066.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
49	Hou, L., T. Zhao, et al., Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A Meta-analysis. <i>Experimental and therapeutic medicine</i> , 2015, 9(4): 1528-1536.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
50	Ida, S., R. Kaneko, et al. Effects of oral antidiabetic drugs on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. <i>Cardiovascular diabetology</i> , 2018, 17(1).	Brak wyników dla analizowanych porównań.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
51	Janani, L., et al., Effects of Sitagliptin as Monotherapy and Add-On to Metformin on Weight Loss among Overweight and Obese Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Drug research</i> , 2021, 71(9): 477-488.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
52	Kakara, M., H. Nomura, et al. Population pharmacodynamic analysis of hemoglobin A <sub>1c</sub> -lowering effects by adding treatment of DPP-4 inhibitors (sitagliptin) in type 2 diabetes mellitus patients based on electronic medical records. <i>Journal of diabetes and its complications</i> , 2016, 30(7): 1282-1286.	Niewłaściwa populacja i interwencja (sitagliptyna w dawce 50mg).
53	Karagiannis, T., P. Paschos, et al., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: Systematic review and meta-analysis. <i>BMJ (Online)</i> , 2012, 344(7850): 17.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
54	Kawalec, P., A. Mikrut, et al., The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes/metabolism research and reviews</i> , 2014, 30(4): 269-283.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
55	Kay, S., A. Strickson, et al. Comparative Effectiveness of Adding Alogliptin to Metformin Plus Sulfonylurea with Other DPP-4 Inhibitors in Type 2 diabetes: A Systematic review and Network Meta-analysis. <i>Diabetes therapy</i> , 2017, 8(2): 251-273.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
56	Keshavarz, K., F. Lotfi, et al. Linagliptin versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized clinical trials. <i>DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences</i> , 2017, 25(1).	Brak wyników dla analizowanych porównań.
57	Kongwatharapong, J., P. Dilokthornsakul, et al., Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>International journal of cardiology</i> , 2016, 211, 88-95	Brak wyników dla analizowanych porównań.
58	Kyriakos, G., L. V. Quiles-Sanchez, et al. Cardiovascular and renal outcomes of incretin-based therapies: A review of recent clinical trials. <i>Current Cardiology Reviews</i> , 2020, 16(4): 253-257.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
59	Lautsch, D., A. Alsumali, et al. 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 therapy</i> , 2021, 12(1): 389-418.	Niewłaściwy komparator.
60	Lee, C. M. Y., M. Woodward, et al. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - A network meta-analysis. <i>Diabetes research and clinical practice</i> , 2016, 116: 149-158.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
61	Li, M., Y. Yang, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin both in combination with metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (united states)</i> , 2017, 96(39).	Brak wyników dla analizowanych porównań.
62	Lin, C., X. Cai, et al. Glycemic control and the incidence of neoplasm in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Endocrine</i> , 2020, 70(2): 232-242.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
63	Ling, J., L. Ge, et al., DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: a methodology overview of systematic reviews. <i>Acta Diabetologica</i> , 2019, 56(1): 7-27.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
64	Liu, S. C., Y. K. Tu, et al., 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, Obesity and Metabolism</i> , 2012, 14(9): 810-820.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
65	Liu, X., P. Men, et al. Impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on serum adiponectin: a meta-analysis. <i>Lipids in Health and Disease</i> , 2016, 15(1): 1-9.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
66	Liu, X., P. Men, et al. Effect of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors on C-reactive protein in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <i>Lipids in Health and Disease</i> , 2019, 18(1).	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
67	Lo, C., T. Toyama, et al., Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. <i>Cochrane Database of Systematic reviews</i> , 2018, 9.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
68	Lu, J., J. Zang, et al., Impact of Three Oral Antidiabetic Drugs on Markers of B-Cell Function in Patients with Type 2 diabetes: A Meta-analysis. <i>PloS one</i> , 2013, 8(10).	Brak wyników dla analizowanych porównań.
69	Luo, Y., K. Lu, et al. The Effects of Novel Antidiabetic Drugs on Albuminuria in Type 2 diabetes Mellitus: A Systematic review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Clinical drug investigation</i> , 2018, 38(12): 1089-1108.	Niewłaściwa interwencja (sitagliptyna w dawce 50mg).
70	Madsen, K. S., P. Kähler, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database of Systematic reviews</i> (4), 2019.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
71	Maloney, A., J. Rosenstock, et al. A Model-Based Meta-analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> , 2019, 105(5): 1213-1223.	Brak cech przeglądu systematycznego*.
72	Mannucci, E. and M. Monami Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapies in Type 2 diabetes: Systematic review of Integrated Analyses and Randomized Controlled Trials. <i>Advances in therapy</i> , 2017, 34(1).	Brak cech przeglądu systematycznego*.
73	Mannucci E, Nreu B, Montereggi C, Ragghianti 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.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
74	Mearns, E. S., D. M. Sobieraj, et al., 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, 10(4).	Brak wyników dla analizowanych porównań.
75	Mearns, E. S., W. J. Saulsberry, et al., Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: A network meta-analysis. <i>Diabetic medicine</i> , 2015, 32(12): 1530-1540.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
76	Min, S. H., J. H. Yoon, et al. Efficacy and safety of combination therapy with an $\alpha$ -glucosidase inhibitor and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis. <i>Journal of diabetes investigation</i> , 2018, 9(4): 893-902.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
77	Monami, M., F. Cremasco, et al., Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Evidence from randomized clinical trials. <i>Diabetes/metabolism research and reviews</i> , 2011, 27(4): 362-372.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
78	Monami, M., V. Vitale, et al., Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: Meta-analysis of placebo-controlled trials. <i>Advances in therapy</i> , 2012, 29(9): 736-746.	Brak wyników dla analizowanych porównań.



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
79	Monami M, Ahren B, et al., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials, <i>Diabetes Obesity and Metabolism</i> , 2013, 15(2), 112-120.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
80	Monami, M., S. Genovese, et al., Cardiovascular safety of sulfonylureas: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2013, 15(10): 938-953.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
81	Patil, H. R., F. J. Al Badarin, et al., Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. <i>American Journal of Cardiology</i> , 2012, 110(6): 826-833.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
82	Pinto, L. C., D. V. Rados, et al. Patient-centered Management of Type 2 diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> , 2020, 105(11): 1-12.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
83	Plosker, G. L., Sitagliptin: A review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Drugs</i> , 2014, 74(2): 223-242.	Brak cech przeglądu systematycznego. *
84	Qian, D., T. Zhang, et al. Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. <i>PloS one</i> , 2018, 13(8).	Brak wyników dla analizowanych porównań.
85	Rabizadeh, S., et al. DPP4 Inhibitors in the Management of Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Advances in Therapy</i> 2020, 37(9): 3660-3675.	Brak wyników dla analizowanych porównań (niewłaściwa populacja w badaniach włączonych).
86	Rados, D. V., et al., All-cause mortality and cardiovascular safety of basal insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> , 2021, 173.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
87	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.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
88	Richter, B., E. Bandeira-Echtler, et al., Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. <i>Vascular Health and Risk Management</i> , 2008, 4(4): 753-768.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
89	Saulsberry, W. J., C. I. Coleman, et al., Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes. <i>International journal of clinical practice</i> , 2015, 69(11): 1221-1235.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
90	Sharma, M., N. Beckley, et al. Effectiveness of sitagliptin compared to sulfonylureas for type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: A systematic review and meta-analysis. <i>BMJ open</i> , 2017, 7(10).	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
91	Scheen, A. J., Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. <i>Clin Pharmacokinet</i> , 2010, 49(9): 573-588.	Brak cech przeglądu systematycznego. *
92	Scheen, A. J. (2015). "Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus." <i>Drugs</i> 75(1): 33-59 .	Brak cech przeglądu systematycznego. *
93	Schwartz, S. L., Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. <i>American Journal Geriatric Pharmacotherapy</i> , 2010, 8(5): 405-418.	Brak cech przeglądu systematycznego. *

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
94	Shankar, R. R., L. Xu, et al., A comparison of glycaemic effects of sitagliptin and sulfonylureas in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. <i>International journal of clinical practice</i> , 2015, 69(6): 626-631.	Brak cech przeglądu systematycznego. *
95	Sherifali, D., K. Nerenberg, et al., The effect of oral antidiabetic agents on A <sub>1c</sub> levels: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes care</i> , 2010, 33(8): 1859-1864.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
96	Sim, R., et al., Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Diabetic Medicine</i> , 2022, 39(3).	Brak wyników dla analizowanych porównań.
97	Tacelli, M., C. Celsa, et al. Antidiabetic drugs in NAFLD: The accomplishment of two goals at once? <i>Pharmaceuticals</i> , 2018, 11(4).	Brak wyników dla analizowanych porównań.
98	Tang, H., G. Li, et al. Comparisons of diabetic retinopathy events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2018, 20(5): 1262-1279.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
99	Traina, S. B., A. Slee, et al. An Indirect Comparison of Changes in the Impact of Weight on Quality of Life Among Subjects with Type 2 diabetes Treated with Antihyperglycemic Agents in Dual Therapy with Metformin. <i>Diabetes therapy</i> , 2018, 9(1): 125-140.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
100	Tricco, A. C., J. Antony, et al., 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, 4(12).	Brak wyników dla analizowanych porównań.
101	Wang, H., J. Yang, et al. Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitor Monotherapy on Weight Changes in Patients with Type 2 diabetes Mellitus: a Bayesian Network Meta-analysis. <i>Clinical therapeutics</i> , 2019, 41(2): 322-334.e311.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
102	Wang, L. G., Wang H., et al. A network meta-analysis for efficacy and safety of seven regimens in the treatment of type II diabetes. <i>Biomedicine and Pharmacotherapy</i> , 2017, 92: 707-719.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
103	Wani, J. H., J. John-Kalarickal, et al., Dipeptidyl Peptidase-4 as a New Target of Action for Type 2 diabetes Mellitus: A Systematic review. <i>Cardiology Clinics</i> , 2008, 26(4): 639-648.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
104	Waugh, N., E. Cummins, et al., newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: Systematic review and economic evaluation. <i>Health Technology Assessment</i> , 2010, 14(36): 3-247.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
105	Wu, D., L. Li, et al., Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2014, 16(1): 30-37.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
106	Wu, S., A. Cipriani, et al. The cardiovascular effect of incretin-based therapies among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> , 2018, 17(3): 243-249.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
107	Weisman, A., L. K. King, et al. Reporting and variability of constructing medication treatment episodes in pharmacoepidemiology studies: A methodologic systematic review using the case study of DPP-4 inhibitors and cardiovascular outcomes. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> , 2020, 29(8): 939-950.	Brak wyników dla analizowanych porównań.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
108	Yang, J., C. Huang, et al., 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, 12(12).	Brak wyników dla analizowanych porównań (niewłaściwe terapie dodane).
109	Yang, X. L., M. M. Duo-Ji, et al., Efficacy and Safety of Single- or Double-Drug Antidiabetic Regimens in the Treatment of Type 2 diabetes Mellitus: A Network Meta-analysis. <i>Journal of Cellular Biochemistry</i> , 2017, 118(12): 4536-4547.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
110	Yousefzadeh, P. and X. Wang., The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular disease risks in type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of Diabetes Research</i> , 2013, Article Number 459821.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
111	Zhang, Y., J. Hong, et al., Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. <i>Diabetes/metabolism research and reviews</i> , 2014, 30(3): 241-256.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
112	Zhao, Q., D. Hong, et al. Risk of diarrhea in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sitagliptin: A meta-analysis of 30 randomized clinical trials. <i>Drug design, development and therapy</i> , 2014, 8, 2283-2294.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
113	Zintzaras, E., M. Miligkos, et al., Assessment of the relative effectiveness and tolerability of treatments of type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. <i>Clinical therapeutics</i> , 2014, 36(10): 1443-1453.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
<b>Badania pierwotne - efektywność praktyczna</b>		
1	Aso, Y., N. Ozeki, et al., Serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) predicts the response to sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes controlled inadequately by metformin and/or sulfonylurea. <i>Transl Res</i> , 2012, 159(1): 25-31.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
2	Bajaj, H. S., C. Ye, et al. Glycemic Improvement with a Fixed-dose combination of DPP-4 inhibitor + metformin in patients with Type 2 diabetes (GIFT study). <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2018, 20(1): 195-199.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
3	Benford, M., G. Milligan, et al., Fixed-dose combination antidiabetic therapy: Real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. <i>Advances in therapy</i> , 2012, 29(1): 26-40.	Brak wyników dla analizowanych interwencji
4	Campbell, S. A., P. E. Light, et al., Costarting sitagliptin with metformin is associated with a lower likelihood of disease progression in newly treated people with type 2 diabetes: a cohort study. <i>Diabetic medicine</i> , 2020, 37(10): 1715-1722.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
5	Chung, H. S., S. Suh, et al., Predictive factors of durability to sitagliptin: Slower reduction of glycated hemoglobin, older age and higher baseline glycated hemoglobin. <i>Journal of diabetes investigation</i> , 2014, 5(1): 51-59.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
6	Colombo, G. L., et al., Antidiabetic therapy in real-world practice: Indicators for adherence and treatment cost. <i>Patient Preference and Adherence</i> , 2012, 6: 653-661.	Brak wyników dla analizowanych interwencji
7	Dawwas, G. K., S. M. Smith, et al. Risk of heart failure hospitalization among users of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to glucagon-like peptide-1 receptor agonists. <i>Cardiovascular diabetology</i> , 2018, 17(1).	Niewłaściwa interwencja.
8	Demir, S., S. Temizkan, et al. C-Peptide Levels Predict the Effectiveness of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Therapy. <i>J Diabetes Res</i> , 2016, 2016: 4509603.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
9	Derosa, G., A. D'Angelo, et al., Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy. <i>Pharmacol Res</i> , 2015, 100: 127-134.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
10	Derosa, G., I. Tritto, et al., Effects of sitagliptin on Lipid Profile in Patients with Type 2 diabetes Mellitus After 7 Years of Therapy. <i>J Clin Pharmacol</i> , 2019, 59(10): 1391-1399.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
11	Douros, A., D. Abrahami, et al. Use of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and New-onset Rheumatoid Arthritis in Patients with Type 2 diabetes. <i>Epidemiology</i> , 2018, 29(6): 904-912.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
12	Eriksson, J. W., J. Bodegard, et al. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. <i>Diabetes research and clinical practice</i> , 2016, 117: 39-47.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
13	Esposito, K., M. Longo, et al. Metabolic effectiveness of gliflozins and gliptins in the routine clinical practice of patients with type 2 diabetes: preliminary results from GIOIA, a prospective multicentre study. <i>Diabetes research and clinical practice</i> , 2019, 155.	Niewłaściwa interwencja.
14	Esposti, L. D., S. Saragoni, et al., Clinical outcomes and health care costs combining metformin with sitagliptin or sulphonylureas or thiazolidinediones in uncontrolled type 2 diabetes patients. <i>ClinicoEconomics and Outcomes Research</i> , 2014, 6: 463-472.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
15	Eurich, D. T., S. Simpson, et al., Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: Retrospective population based cohort study. <i>BMJ (Online)</i> , 2013, 346(7908).	Brak wyników dla analizowanych interwencji
16	Evans, M., P. McEwan, et al., A retrospective, case-note survey of type 2 diabetes patients prescribed incretin-based therapies in clinical practice. <i>Diabetes therapy</i> , 2013, 4(1): 27-40.	Niewłaściwa interwencja
17	Fadini, G. P., S. Saragoni, et al. Intra-class differences in the risk of hospitalization for heart failure among patients with type 2 diabetes initiating a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor or a sulphonylurea: Results from the OsMed Health-DB registry. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2017, 19(10): 1416-1424.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
18	Faillie, J. L., L. Azoulay, et al., Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: Cohort study. <i>BMJ (Online)</i> , 2014, 348.	Niewłaściwa interwencja.
19	Farr, A. M., J. J. Sheehan, et al., Retrospective analysis of long-term adherence to and persistence with DPP-4 inhibitors in US adults with type 2 diabetes mellitus. <i>Adv Ther</i> , 2014, 31(12): 1287-1305.	Brak wyników dla analizowanych interwencji
20	Fu, A. Z., S. S. Johnston, et al. Association Between Hospitalization for Heart Failure and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 diabetes: An Observational Study. <i>Diabetes care</i> , 2016, 39(5): 726-734.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
21	Gadzhanova, S., N. Pratt, et al. Use of SGLT2 inhibitors for diabetes and risk of infection: Analysis using general practice records from the NPS MedicineWise MedicineInsight program. <i>Diabetes research and clinical practice</i> , 2017, 130: 180-185.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
22	Garcia de Lucas, M. D., L. M. Pérez Belmonte, et al. Efficacy and safety of replacing sitagliptin with canagliflozin in real-world patients with type 2 diabetes uncontrolled with sitagliptin combined with metformin and/or gliclazide: The SITA-CANA Switch Study. <i>Diabetes and Metabolism</i> , 2018, 44(4): 373-375.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
23	Gill, R., S. Adiga, et al. Safety profile of second-line agents as add-on to oral monotherapy or dual therapy in uncomplicated type 2 diabetes in south Indian population. <i>National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology</i> , 2018, 8(8): 1097-1106.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
24	Goh, L. G. H., et al., Real-world evaluation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for managing type 2 diabetes mellitus: a retrospective multi-ethnic cohort study. <i>Journal of Diabetes and Metabolic Disorders</i> , 2022, 21(1): 521-555.	Niewłaściwa interwencja.
25	Goldshstein, I., A. Karasik, et al. Urinary albumin excretion with sitagliptin compared to sulfonylurea as add on to metformin in type 2 diabetes patients with albuminuria: A real-world evidence study. <i>Journal of diabetes and its complications</i> , 2016, 30(7): 1354-1359.	Niewłaściwa interwencja.
26	He, M., M. Deng, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin and metformin compared with insulin as an initial therapy for newly diagnosed diabetic patients with severe hyperglycaemia. <i>Exp Ther Med.</i> , 2021, 21(3): 217.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
27	Hsia, S. H., M. D. Navar, et al., Sitagliptin compared with thiazolidinediones as a third-line oral antihyperglycemic agent in type 2 diabetes mellitus. <i>Endocr Pract</i> , 2011, 17(5): 691-698.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
28	Hussain, S., et al., Comparison of efficacy and safety of Sitagliptin and glimepiride in treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Pakistan Journal of Medical and Health Sciences</i> , 2021, 15(10): 2800-2803.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
29	Inzucchi, S. E., K. Tunceli, et al., Progression to insulin therapy among patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or sulphonylurea plus metformin dual therapy. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2015, 17(10): 956-964.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
30	Kim, W. J., C. Y. Park, et al., Retrospective analysis on the efficacy, safety and treatment failure group of sitagliptin for mean 10-month duration. <i>Diabetes Metab</i> , 2011, J 35(3): 290-297.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
31	Kim, S. C., R. J. Glynn, et al., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors do not increase the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes: a cohort study. <i>Acta Diabetologica</i> , 2014, 51(6): 1015-1023.	Brak wyników dla analizowanych interwencji
32	Kim, Y. G., D. Yoon, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: A population-based cohort study. <i>Circulation: Heart Failure</i> , 2017, 10(9).	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
33	King Iv, W. M., M. T. McDermott, et al., Initial management of severe hyperglycemia in patients with type 2 diabetes: An observational study. <i>Diabetes therapy</i> , 2013, 4(2): 375-384.	Niewłaściwa interwencja
34	Ku, E. J., K. Y. Jung, et al., Four-year durability of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes in clinical practice; COSMIC study. <i>PloS one</i> , 2015, 10(6).	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni).
35	Kumar, S., A. K. Pathak, et al., Efficacy, safety and treatment satisfaction of glimepiride vs sitagliptin in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of Clinical and Diagnostic Research</i> , 2015, 9(12): FC07-FC10	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
36	Kushiyaama, A., T. Kikuchi, et al. Prediction of the effect on antihyperglycaemic action of sitagliptin by plasma active form glucagon-like peptide-1. <i>World J Diabetes</i> , 2016, 7(11): 230-238.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
37	Lee, W. C., M. Dekoven, et al., Improved real-world glycaemic outcomes with liraglutide versus other incretin-based therapies in type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2014, 16(9): 819-826.	Brak wyników dla analizowanych interwencji

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
38	Li, Q., A. Chitnis, et al., Real-world Clinical and Economic Outcomes of Liraglutide Versus sitagliptin in Patients with Type 2 diabetes Mellitus in the United States. <i>Diabetes therapy</i> , 2014, 5(2): 579-590.	Brak wyników dla analizowanych interwencji
39	Lim, S., J. H. An, et al., Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: the COSMETIC study. <i>Clinical endocrinology</i> , 2012, 77(2): 215-223.	Niewłaściwa populacja
40	Lima-Martínez, M. M., M. Paoli, et al. Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study. <i>Endocrine</i> , 2016, 51(3): 448-455.	Niewłaściwa interwencja (sitagliptyna w dawce 50mg).
41	Liu, X., T. Mei, et al. Comparison of Antidiabetic Medications during the Treatment of Atherosclerosis in T2DM Patients. <i>Mediators Inflamm</i> , 2017, 5032708.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
42	Mak, W. Y., et al., Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors use in type II diabetic patients in a tertiary hospital. <i>Journal of Pharmaceutical Policy and Practice</i> , 2020, 13(1).	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500)
43	Mamza, J., et al., 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>Annals of Medicine</i> , 2016, 48(4): 224-234.	Brak wyników dla analizowanych interwencji
44	Makri, E., M. Kita, et al. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on noninvasive indices of hepatic steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews</i> , 2020, 14(6): 1913-1919.	Niewłaściwa interwencja.
45	Montilla, S., G. Marchesini, et al., Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis</i> , 2014, 24(12): 1346-1353.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
46	Morgan, C. L., J. Mukherjee, et al., Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: Association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2014, 16(10): 977-983.	Brak wyników dla analizowanych interwencji
47	Nair, N. K., N. Vidhya, et al., Comparison of different classes of oral antidiabetic drugs in combination with metformin on cognitive functions. <i>International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research</i> , 2019, 10(7): 3455-3460.	Niewłaściwa populacja, niewłaściwa interwencja.
48	Nyeland, M. E., U. J. Ploug, et al., Evaluation of the effectiveness of liraglutide and sitagliptin in type 2 diabetes: A retrospective study in UK primary care. <i>International journal of clinical practice</i> , 2015, 69(3): 281-291.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
49	Nishimura, T., S. Meguro, et al., A reduction of HbA <sub>1c</sub> after 3 months predicts 2-year responsiveness to sitagliptin treatment. <i>Internal Medicine</i> , 2015, 54(23): 2981-2989.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
50	Omoto, S., T. Taniura, et al., Anti-atherosclerotic effects of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> , 2015, 8: 339-345.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
51	Osonoi, T., M. Saito, et al. Add-on therapy with DPP-4 inhibitors may improve renal function decline in $\alpha$ -Glucosidase inhibitor and metformin users: A retrospective observational study. <i>Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy</i> , 2020, 13: 3497-3506.	Niewłaściwa interwencja.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
52	Pawaskar, M., J. Liu, et al. Demographic and clinical profiles of type 2 diabetes mellitus patients initiating sitagliptin in the real-world setting. <i>Current medical research and opinion</i> , 2017, 33(7): 1247-1253.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
53	Pscherer, S., K. Kostev, et al., HbA <sub>1c</sub> reduction in type 2 diabetes patients in clinical practice: Comparison between vildagliptin and other DPP-4 inhibitors. <i>Perfusion</i> , 2011, 24(6): 206-211.	Niewłaściwa interwencja.
54	Rajendraprasad, R., D. R. Nageswara, et al. A prospective observational and comparative study on effectiveness of drugs used in type ii diabetes mellitus in a tertiary care hospital. <i>Annals of Tropical Medicine and Public Health</i> , 2020, 23(21).	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
55	Saglietti, G., G. Placentino, et al., Observational study on dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A real-life analysis on 360 patients from the ASL VCO territory in Italy. <i>Clinical drug investigation</i> , 2014, 34(7): 513-519.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
56	Sayiner, Z. A., G. Inan Demiroğlu, et al. 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, 17(1): 68-73.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
57	Scheller, N. M., U. M. Mogensen, et al., All-cause mortality and cardiovascular effects associated with the DPP-IV inhibitor sitagliptin compared with metformin, a retrospective cohort study on the Danish population. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2014, 16(3): 231-236.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
58	Sharma, M., I. Nazareth, et al., Comparative effectiveness of sitagliptin vs sulphonylureas in older people. <i>Age and Ageing</i> , 2019, 48(5): 719-726.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
59	Singh, H., A. Chakrawarti, et al. Evaluation of treatment satisfaction, efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in geriatric patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional comparative study. <i>J Family Med Prim Care</i> , 2018, 7(1): 70-76.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
60	Solerte, S. B., F. D'Addio, et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and covid-19: A multicenter case-control retrospective observational study. <i>Diabetes care</i> , 2020, 43(12): 2999-3006.	Niewłaściwa populacja (specyficzna populacja chorych).
61	Strain, W. D., P. McEwan, et al. Retrospective Database Analysis Evaluating the Clinical Outcomes of Changing Treatment of People with Type 2 diabetes Mellitus (T2DM) from Other DPP-4 Inhibitor Therapy to Alogliptin in a Primary Care Setting. <i>Diabetes therapy</i> , 2019, 10(4): 1499-1507.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
62	Stuart, B. C., J. F. Slejko, et al. Impact of formulary restrictions on medication intensification in diabetes treatment. <i>American journal of managed care</i> , 2018, 24(5): 239-246.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500)
63	Sun, Yan, Hao, Cui, Li Effects of dapagliflozin and sitagliptin on insulin resistant and body fat distribution in newly diagnosed type 2 diabetic patients. <i>Medical science monitor</i> , 2020, 26.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
64	Suraj, B., C. D. Tripathi, et al., A Comparative Evaluation of Safety, Efficacy and Cost Effectiveness of Three Add on Treatment Regimens in Type 2 Diabetics; Not Controlled by Metformin Alone. <i>Research Journal of Pharmacy and Technology</i> , 2015, 8(1): 44-50 .	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
65	Takatori, S., Y. Hamada, et al., Factors Contributing to the Clinical Effectiveness of the DPP-4 Inhibitor sitagliptin in Patients with Type 2 diabetes. <i>Clinical therapeutics</i> , 2016, 38(2): 398-403.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
66	Thayer, S., et al., HbA1c Outcomes in Patients Treated With Canagliflozin Versus Sitagliptin in US Health Plans. <i>Clinical Therapeutics</i> , 2017, 39(10): 2061-2072.	Brak wyników dla analizowanych interwencji
67	Toh, S., C. Hampp, et al., Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: A retrospective cohort study. <i>Annals of Internal Medicine</i> , 2016 164(11): 705-714.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
68	Valensi, P., G. de Pouvourville, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. <i>Diabetes and Metabolism</i> , 2015, 41(3): 231-238.	Niewłaściwa populacja.
69	Valensi, P., G. de Pouvourville, et al., Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. <i>Diabetes and Metabolism</i> , 2015, 41(3): 231-238.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
70	Vardarli, I., E. Arndt, et al., Effects of sitagliptin and metformin treatment on incretin hormone and insulin secretory responses to oral and isoglycemic intravenous glucose. <i>Diabetes</i> , 2014, 63(2): 663-674.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
71	Viljoen, A., C. L. Meek, et al., The tolerability and safety of DPP-4 inhibitors for the treatment of older people with type 2 diabetes mellitus: An observational study. <i>British Journal of Diabetes and Vascular Disease</i> , 2013, 13(4): 187-191.	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
72	Wilding, J., T. Godec, et al. Changes in HbA <sub>1c</sub> 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 Medicine</i> , 2018, 16(1).	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
73	Wu, T., J. Ma, et al., Effects of sitagliptin on glycemia, incretin hormones, and antropyloroduodenal motility in response to intraduodenal glucose infusion in healthy lean and obese humans and patients with type 2 diabetes treated with or without metformin. <i>Diabetes</i> , 2014, 63(8): 2776-2787.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500).
74	Wysham, C. H., P. Lefebvre, et al. Quality measure and weight loss assessment in patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin or dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. <i>BMC endocrine disorders</i> , 2017, 17(1).	Brak wyników dla analizowanych interwencji.
75	Yang, B. R., S. H. Cha, et al. Effect of dipeptidyl peptidase IV inhibitors, thiazolidinedione, and sulfonylurea on osteoporosis in patients with type 2 diabetes: population-based cohort study. <i>Osteoporos Int</i> . 2021.	Niewłaściwa interwencja.
76	Zaccardi, F., E. Jacquot, et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2020, 22(12): 2417-2426.	Niewłaściwa populacja (liczba chorych <1 500)
77	Zhang, Q., S. Rajagopalan, et al., Baseline characteristic differences between patients prescribed sitagliptin vs. other oral antihyperglycemic agents: Analysis of a US electronic medical record database. <i>Current medical research and opinion</i> , 2010, 26(7): 1697-1703.	Niewłaściwa interwencja - brak informacji dotyczących terapii dodanych do sitagliptyny.
78	Zhang, Y. S., et al., Effects of Anti-Diabetic Drugs on Fracture Risk: A Systematic review and Network Meta-Analysis. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> , 2021,12: 735824.	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.



## 13.9 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 74. Krytyczna ocena badania Tamez-Pérez 2015.

Tamez-Pérez 2015					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	bd	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i poziomem HbA <sub>1c</sub> w zakresie od 8,5% do 11%, którzy nie byli stosowali wcześniej leków przeciwcukrzycowych; N=400	SITA 100 mg, N=200 Glimepiryd (zaczynając od 2 mg/d, a następnie do 4 lub 6 mg/d), N=200	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> do 12/24 tyg. od rozpoczęcia leczenia;</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom glukozy we krwi, poziom glukozy w osoczu na czczo, średni posiłkowy poziom glukozy we krwi;</li> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> &lt;7%;</li> <li>zmiana masy ciała;</li> <li>bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, w tym hipoglikemia)</li> </ul>	AOTMIT: II A Jadad: 3
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni i kobiety w wieku 18-70 lat,</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>chorzy, którzy nie byli uprzednio leczeni lekami przeciwcukrzycowymi;</li> <li>poziom HbA<sub>1c</sub> w zakresie 8,5-11%;</li> <li>pisemna zgoda udziału w badaniu</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby w trakcie terapii obniżającej poziom lipidów, terapii lekami na nadciśnienie tętnicze, zastępczej terapii hormonalnej i/lub stojące hormonalne środki antykoncepcyjne, jeśli przyjmowana dawka leków była stabilna w czasie trwania badania;</li> <li>cukrzyca innego typu niż typ 2;</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>chorzy leczeni doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną;</li> <li>kwasica ketonowa w wywiadzie;</li> <li>nadwrażliwość na pochodna sulfonilomocznika lub inhibitory DPP-4;</li> <li>zaburzenia czynności nerek (kreatynina w surowicy 1,5 mg/dl dla mężczyzn i 1,4 mg/dl dla kobiet);</li> <li>dysfunkcja wątroby;</li> <li>chorzy stosujący ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami 3 miesiące przed lub w trakcie badania;</li> <li>nadużywanie alkoholu lub narkotyków;</li> <li>ostry zespół wieńcowy w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>nowotwory;</li> </ul>			
<b>Komentarz:</b>					
-					

Tab. 75. Krytyczna ocena badania Hermansen 2007.

Hermansen 2007					
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	Bd	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną podczas leczenia glicemipirydem ± metforminą, N=441 (24 tyg. ^)	SITA 100 mg, N=222# PLA, N=219##	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> do 24 tyg.</li> </ul> Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana FPG</li> <li>zmiana poziomu lipidów w stosunku do wartości początkowych</li> <li>zmiana wskaźników HOMA-B, stosunku proinsuliny do insuliny, HOMA-IR i QUICKI</li> <li>zmiana masy ciała</li> <li>zdarzenia niepożądane</li> </ul>	AOTMIT: II A Jadad: 5
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni i kobiety w wieku 18-75 lat</li> <li>cukrzyca typu 2</li> <li>poprzednia terapia, składająca się wyłącznie z glicemipirydu lub jego skojarzenia z metforminą bądź stosowanie innego OAD w monoterapii, terapii dwu- /trójlekowej lub niestosowanie żadnych leków przeciw cukrzycowych przez 8 tygodni przed włączeniem do badania*</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1 w wywiadzie</li> <li>leczenie insuliną przez 8 tygodni przed włączeniem do badania</li> <li>zaburzenia funkcji nerek</li> <li>nadwrażliwość, nietolerancja bądź inne przeciwwskazania do stosowania glicemipirydu, sulfonilomocznika, metforminy lub pioglitazonu</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b>					
^ 24 tyg. terapii dodanej do leczenia glicemipirydem ± metforminą, po tym czasie możliwe było dodanie terapii doraźnej pioglitazonem, a chorych obserwowano jedynie pod kątem bezpieczeństwa; # w tym 116 chorych leczonych MET+SUL; ## w tym 113 chorych leczonych MET+SUL; * u chorych, którzy w momencie włączenia do badania nie przyjmowali OAD, przyjmowali inne OAD w monoterapii, terapii dwu- lub trójlekowej, zrezygnowano z wcześniejszego schematu leczenia i rozpoczęto leczenie glicemipirydem w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą.					

Tab. 76. Krytyczna ocena badania Moses 2016.

Moses 2016					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone	48 ośrodków w 9 krajach	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną podczas leczenia metforminą i pochodną	SITA 100 mg, N=213** PLA, N=214***	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> do 24 tyg.</li> </ul> Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana stężenia glukozy 2h po posiłku</li> <li>zmiana FPG</li> </ul>	AOTMIT: II A Jadad: 4

Moses 2016					
metodą podwójnie ślepej próby		sulfonilomocznika (glimepiryd gliklazyd), N=427* (24 tyg. ^^)		<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała</li> <li>zdarzenia niepożądane</li> </ul>	
Kryteria włączenia ^			Kryteria wykluczenia ^		
<ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni i kobiety w wieku 18-75 lat</li> <li>cukrzyca typu 2 i brak odpowiedniej kontroli glikemii (HbA<sub>1c</sub> ≥7,5% i ≤10%)</li> <li>aktualna terapia obejmująca podawanie stałej dawki glimepirydu (≥2 mg/d) lub gliklazydu (≥50% maksymalnej zarejestrowanej dawki dla danego preparatu) i metforminy (≥1500 mg/d) przez 10 tygodni lub dłużej przed badaniem przesiewowym</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1</li> <li>kwasica ketonowa w wywiadzie</li> <li>wcześniejsza terapia, opierająca się na inhibitorze DPP-4 lub agonście receptora GLP-1 bądź konieczność leczenia insuliną przez 12 tygodni przed podpisaniem świadomej zgody</li> <li>znaczące zaburzenia układu sercowo-naczyniowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy, zaburzenia funkcji nerek (szacowany klirens kreatyniny &lt;60 ml/min), podwyższone stężenie (&gt; 2-krotnie górna granica normy) aminotransferazy alaninowej (ALT) lub asparaginianowej (AST) lub glukoza na czczo &lt;7,2 mmol/l lub &gt; 14,4 mmol/l przy randomizacji</li> </ul>		
Komentarz:					
<p>* 5 chorych nie włączono do analiz, ponieważ ośrodek, w którym byli włączeni, został zidentyfikowany jako niezgodny z niektórymi wymogami Dobrej Praktyki Klinicznej, a zatem dane z tego miejsca uznano za niewiarygodne; ^^ 24 tyg. terapii dodanej do leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika, po tym czasie chorzy kontynuowali leczenie i zostali dodatkowo randomizowani do dodania pioglitazonu lub placebo do dotychczasowej terapii (łącznie 54 tygodnie); ** 210 chorych włączonych do analiz; *** 212 chorych włączonych do analiz; ^ przedstawiono główne kryteria włączenia i wykluczenia, uwzględnione w publikacji głównej (pozostałe kryteria zostały uwzględnione w aneksie do badania);</p>					

Tab. 77. Krytyczna ocena badania LEAD-5.

LEAD-5					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z zaślepieniem (LIR, PLA) i bez zaślepienia względem aktywnego komparatora (GLA)	107 ośrodków, 17 państw	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni metforminą i glimepirydem, N=581 (26 tyg.)	LIR 1,8 mg, N=232, GLA średnia 24 IU, N=234 PLA, N=115	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> do 26 tyg.</li> </ul> Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała</li> <li>zmiana obwodu talii</li> <li>zmiana FPG</li> <li>zmiana PPG</li> <li>zmiana funkcji komórek β (stosunek proinsuliny do C-peptydu)</li> <li>zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi</li> <li>częstość rytmu serca</li> <li>zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii</li> </ul>	AOTMIT: II A Jadad: 3/5*
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: 18-80 lat</li> <li>cukrzyca typu 2 leczona OAD przez minimum 3 miesiące</li> <li>BMI ≤ 45 kg/m<sup>2</sup></li> <li>HbA<sub>1c</sub>: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (&gt;1 OAD)</li> <li>stosowanie metforminy 2g/d + glimepirydu 4 mg/d przez minimum 3 tyg. i FPG: 7,5-12,8 mmol/l</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>insulinoiterapia przez okres 3 miesięcy przed badaniem (wyjątek stanowi krótkotrwała terapia wdrożona ze względu na chorobę współistniejącą)</li> <li>stosowanie leków innych niż OAD, które mogą mieć wpływ na poziom glukozy we krwi</li> <li>niewydolność wątroby lub nerek</li> <li>choroba nowotworowa</li> <li>klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa</li> <li>retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki</li> <li>nadciśnienie tętnicze (≥ 180/100 mmHg)</li> <li>nawracające epizody hipoglikemii w wywiadzie lub nieświadomość hipoglikemii</li> <li>obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV</li> <li>ciąża</li> </ul>			
<b>Komentarz:</b>					
* 3 w odniesieniu do aktywnego komparatora, 5 w odniesieniu do placebo; # internetowy system odpowiedzi, randomizacja stratyfikowana względem pochodzenia (chorzy z Japonii i z pozostałych krajów) i leków podstawowych (metformina, bez metforminy, insulina bazowa, basal-bolus, mieszanki insulinowe).					

Tab. 78. Krytyczna ocena badania Mathieu 2015.

Mathieu 2015					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	bd	Dorośli chorzy z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą typu 2 podczas stosowania stałej dawki insuliny glargine z metforminą lub bez; N=660	SITA 100 mg, N=329 PLA, N=329	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana dawki insuliny (IU/d) w trakcie leczenia;</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja sitagliptyny w trakcie intensywnego miareczkowania insuliny bazowej;</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> w trakcie leczenia,</li> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągają docelowy poziom FPG 4,0-5,6 mmol/l [72-100 mg/dl],</li> <li>czas do osiągnięcia docelowego poziomu FPG,</li> </ul>	AOTMIT: II A Jadad: 4*
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: 18-80 lat;</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>u pacjentów z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną w wieku <math>\geq 40</math> lat rozpoczęcie terapii insuliną co najmniej 3 lata po diagnozie;</li> <li>u pacjentów z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną w wieku <math>&lt; 40</math> lat lub w wieku <math>\geq 40</math> lat, którzy rozpoczęli terapię insuliną w ciągu 3 lat od momentu diagnozy kwalifikacja również w przypadku poziomu peptydu C na czczo równego 0,7 ng/ml;</li> <li>pacjenci na stałej dawce insuliny glargine podawanej wieczorem<sup>^</sup>/ insuliny (mieszanka insulinowa lub insulina bazowa inna niż glargine podawana wieczorem)<sup>^^</sup> w połączeniu lub bez metforminy (<math>\geq 1500</math> mg/d) przez <math>\geq 10</math> tyg.;</li> <li>nieodpowiednia kontrola glikemii zdefiniowana jako HbA<sub>1c</sub> w zakresie 7,5-11% [58,5-96,7 mmol/l];</li> <li>pacjenci na stałej dawce insuliny (mieszanki insulinowe lub insulina bazowa) w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika i poziomem HbA<sub>1c</sub> w zakresie 7,5-10% [58,5-85,8 mmol/l]<sup>^^^</sup>;</li> <li>FPG w zakresie 7,2-15,0 mmol/l [130-270 mg/dl]<sup>#</sup></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1;</li> <li>kwasica ketonowa w przeszłości;</li> <li>aktywne choroby wątroby;</li> <li>znaczące i aktywne choroby układu krążenia;</li> <li>nowotwory złośliwe;</li> <li>zaburzenia hematologiczne;</li> <li>nadczynność tarczycy;</li> <li>stosowanie inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1 lub tiazolidynodionu w ciągu 12 tygodni przed randomizacją;</li> <li>stosowanie codziennie przed posiłkiem, krótko-działającej lub szybko-działającej insuliny w monoterapii lub w schemacie basal/bolus;</li> <li>pacjenci z historią dwóch lub więcej epizodów hipoglikemii skutkujących drgawkami, śpiączką, utratą przytomności lub nawracające (3 razy w tygodniu) epizody hipoglikemii w ciągu 8 tygodni przed randomizacją;</li> <li>kreatynina w surowicy 1,4 mg/dl dla mężczyzn i 1,3 mg/dl dla kobiet;</li> <li>filtracja kłębuszkowa <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>aminotransferaza alaninowa lub asparaginianowa powyżej dwukrotnej górnej granicy normy;</li> <li>hemoglobina <math>&lt; 12</math> g/dl (mężczyźni) lub <math>&lt; 11</math> g/dl (kobiety);</li> <li>trójglicerydy <math>&gt; 600</math> mg/dl;</li> <li>hormon tyreotropowy poza granicami normalnego zakresu</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b>					

Mathieu 2015
^ Kwalifikacja do 2-tygodniowego okresu próbnego; ^^kwalifikacja do 2-tygodniowego okresu próbnego po 2-tygodniowym okresie zmiany i stabilizacji dawki insuliny (do insuliny glargine podanej wieczorem); ^^^kwalifikacja do kwalifikacja do 2-tygodniowego okresu próbnego po 2-tygodniowym okresie wymywania pochodnej sulfonilomocznika oraz zmiany i stabilizacji dawki insuliny (jeśli konieczne); #na początku okresu próbnego.

Tab. 79. Krytyczna ocena badania Vilsbøll 2010.

Vilsbøll 2010					
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.	ośrodki w 24 krajach/ rejonach geograficznych	Dorośli chorzy z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą typu 2 podczas stosowania stałej dawki insuliny z metforminą lub bez; N=641	SITA 100 mg, N=322 PLA, N=319	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> w trakcie leczenia;</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana PPG,</li> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> &lt;7% lub 6,5%,</li> <li>zmiana funkcji komórek β,</li> <li>zmiana poziomu lipidów (cholesterol całkowity, HDL-C, LDL-C, nie-HDL-C, TG),</li> <li>miana masy ciała,</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	AOTMIT: II A Jadad: 5
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>wieku ≥ 21 lat,</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>BMI w zakresie 20-43 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>chorzy przyjmujący insulinę (≥15 IU/d; długodziałające analogi insuliny, analogi o pośrednim czasie działania lub mieszanki insulinowe) w monoterapii lub w połączeniu z metforminą (≥1 500 mg/d);</li> <li>nieodpowiednia kontrola glikemii zdefiniowana jako HbA<sub>1c</sub> w zakresie 7,5-11%;</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1;</li> <li>FPG &lt;130 mg/dl;</li> <li>niestabilna choroba serca (w tym nowe lub nasilające oznaki lub objawy choroby niedokrwiennej serca w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcie badania lub którekolwiek z poniższych w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcie badania: ostry zespół wieńcowy, udar, zdarzenie niedokrwienne, interwencja w tętnicy wieńcowej, zastoinowa niewydolność serca klasy II-IV wg NYHA);</li> <li>znaczne zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;50 ml/min);</li> <li>podwyższony poziom (powyżej dwukrotnej górnej granicy normy) aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej;</li> <li>podwyższony poziom trójglicerydów (&gt;600 mg/dl);</li> <li>stosowanie doustnych leków antyhiperglikemicznych (z wyjątkiem metforminy) lub eksenatydu w ciągu 8-12 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> </ul>			
<b>Komentarz:</b>					
-					

## 13.10 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 80. 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, 4.2	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,	3.1	Tak
	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	5, 5.3, 6, 6.3, 4.2.1	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	4.2, 13.7	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, 13.8	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,	4.2.1	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, 5.3, 6, 6.3	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 rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (diagram QUOROM/PRISMA).....	40
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). .....	41
Ryc. 3. Analiza skuteczności badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Zmiana HbA <sub>1c</sub> (MD). 65	65
Ryc. 4. Analiza skuteczności badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7% (OR). .....	66
Ryc. 5. Analiza skuteczności badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7% (RD). .....	66
Ryc. 6. Schemat porównania pośredniego SITA z GLA. ....	67
Ryc. 7. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana HbA <sub>1c</sub> . ....	74
Ryc. 8. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. HbA <sub>1c</sub> <7% (OR). ....	75
Ryc. 9. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. HbA <sub>1c</sub> <7% (RD). ....	75
Ryc. 10. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana FPG. ....	76
Ryc. 11. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. FPG 4,0-5,6 mmol/l (OR). .....	76
Ryc. 12. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. FPG 4,0-5,6 mmol/l (RD). .....	76
Ryc. 13. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana masy ciała.....	77
Ryc. 14. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana dobowej dawki insuliny. ....	77
Ryc. 15. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Hipoglikemia (OR). .....	81
Ryc. 16. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Hipoglikemia (RD). .....	81
Ryc. 17. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Zdarzenia niepożądane (OR).....	82
Ryc. 18. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Zdarzenia niepożądane (RD).....	82
Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).....	82
Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa badania Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).....	83
Ryc. 21. Schemat porównania pośredniego SITA z GLA. ....	83
Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zdarzenia niepożądane (OR).....	91
Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zdarzenia niepożądane (RD). .....	92

---

Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).....	92
Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).....	93
Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).....	93
Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).....	93
Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zgony (OR). ....	94
Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zgony (RD). ....	94
Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).....	95
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).....	95
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).....	96
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).....	96
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia (OR).....	96
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia (RD).....	97
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Hipoglikemia (OR)...	98
Ryc. 37 Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Hipoglikemia (RD). ...	99
Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR).....	100
Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).....	101

## Spis tabel

Tab. 1 Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	17
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). ....	18
Tab. 3. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu cukrzycy, wraz z dokładnymi zakresami wskazań. ....	19
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 05.09.2022 r. ....	26
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 05.09.2022 r. ....	26
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 05.09.2022 r. ....	27
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 05.09.2022 r. ....	27
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań z randomizacją dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 05.09.2022 r. ....	29
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań z randomizacją dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 05.09.2022 r. ....	29
Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań z randomizacją dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2 w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 05.09.2022 r. ....	30
Tab. 11. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych. ....	34
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1. ....	45
Tab. 13. Dawki leczenia podstawowego stosowane w badaniach włączonych w niniejszej analizie. ....	47
Tab. 14. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2. ....	47
Tab. 15. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT). ....	49
Tab. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011). ....	50
Tab. 17. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach włączonych do analizy. ....	51
Tab. 18. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy. ....	56
Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd. ....	57

Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy. ....	58
Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w analizowanych badaniach. ....	60
Tab. 22. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badania. ....	62
Tab. 23. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 09.09.2022 r. ....	63
Tab. 24. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 09.09.2022 r. ....	63
Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności: SITA vs SUL. ....	65
Tab. 26. Analiza skuteczności badaniu Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Kontrola glikemii. .	65
Tab. 27. Analiza skuteczności badaniu Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%. ....	66
Tab. 28. Analiza skuteczności badaniu Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Kontrola glikemii. .	66
Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim SITA vs GLA. ....	68
Tab. 30. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Kontrola glikemii. ....	69
Tab. 31. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Masa ciała. ....	69
Tab. 32. Wyniki dotyczące skuteczności: SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. ....	72
Tab. 33. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana HbA <sub>1c</sub> . ....	74
Tab. 34. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. HbA <sub>1c</sub> <7%. ....	75
Tab. 35. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana FPG. ....	75
Tab. 36. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. FPG 4,0-5,6 mmol/l. ....	76
Tab. 37. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana masy ciała. ....	77
Tab. 38. Analiza skuteczności SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zmiana dobowej dawki insuliny. ....	77
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu Vilsbøll 2010: SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Parametry dotyczące tolerancji posiłku. ....	78
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu Vilsbøll 2010: SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Parametry dotyczące insuliny. ....	78
Tab. 41. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: SITA vs SUL*. ....	80
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa badaniu Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Hipoglikemia. ...	80
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa badaniu Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Zdarzenia niepożądane. ....	81
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa badaniu Tamez-Pérez 2015: SITA vs SUL. Ciężkie zdarzenia niepożądane. ....	82
Tab. 45. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim SITA vs GLA. ....	84
Tab. 46. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim SITA vs GLA - cd. ....	84

Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie. ....	86
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane. ....	86
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	87
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Hipoglikemia. ....	87
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe. ....	87
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Biegunka. ....	88
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Nudności. ....	88
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: SITA vs GLA. Wymioty. ....	89
Tab. 55. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. ....	90
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zdarzenia niepożądane. ....	91
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane. ....	92
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zgony. ....	93
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. ....	94
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. ....	96
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Hipoglikemia. ....	97
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET. Poszczególne zdarzenia niepożądane. ....	100
Tab. 63. Charakterystyka badań efektywności praktycznej, włączonych do przeglądu. ....	103
Tab. 64. Charakterystyka chorych w badaniu Mamza 2015. ....	104
Tab. 65. Wyniki skuteczności w badaniu Mamza 2015. ....	105
Tab. 66. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS). .	106
Tab. 67. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sitagliptynę. ....	107
Tab. 68. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sitagliptynę odnalezione w bazie <i>VigiAccess™</i> prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 06.09.2022 r. ....	109
Tab. 69. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2. ....	127
Tab. 70. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	129
Tab. 71. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	132
Tab. 72. Spis badań włączonych do przeglądu.....	141

Tab. 73. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	142
Tab. 74. Krytyczna ocena badania Tamez-Pérez 2015. ....	160
Tab. 75. Krytyczna ocena badania Hermansen 2007. ....	161
Tab. 76. Krytyczna ocena badania Moses 2016.....	161
Tab. 77. Krytyczna ocena badania LEAD-5. ....	163
Tab. 78. Krytyczna ocena badania Mathieu 2015. ....	164
Tab. 79. Krytyczna ocena badania Vilsbøll 2010. ....	165
Tab. 80. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ). .....	166

## 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., et al., Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2017, 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.
- Analiza problem decyzyjnego** ██████████ Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2021.
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny i Technologii Medycznych. Biuletyn Informacji Publicznej, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 05.09.2022 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.
- CDA 2020 Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Lipscombe L., et al., Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. *Can J Diabetes*, 2020, 44(7): 575-591.
- Elhini 2021 Elhini S. H., et al., Efficacy and safety profile of Sitagliptin, vildagliptin, and metformin in newly diagnosed type 2 diabetic subjects, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(12):1589-1602.
- ESC/EASD 2019 Cosentino F., et al., 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020, 41(2):255-323.
- FDA 2013 Food and Drug Administration (FDA). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-investigating-reports-possible-increased-risk-pancreatitis-and-pre> [dostęp: 09.09.2022 r.]
- FDA 2015a Food and Drug Administration (FDA). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-dpp-4-inhibitors-type-2-diabetes-may-cause-severe-joint-pain> [dostęp: 09.09.2022 r.]
- FDA 2015b Food and Drug Administration (FDA). <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2015-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 09.09.2022 r.]
- FDA 2016 Food and Drug Administration (FDA). <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2016-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp: 09.09.2022 r.]
- FDA 2017 Food and Drug Administration (FDA).

- <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp: 09.09.2022 r.]
- Forst 2015** Forst T, Koch C, Dworak M. Vildagliptin versus insulin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with sulfonylurea: results from a randomized, 24 week study. *Curr Med Res Opin.* 2015 Jun;31(6):1079-84.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
- IDF 2017** Aschner P. New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017, 132:169-170.
- Jadad 1996** 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.
- Jasik 2010** Jasik M., Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) ze szczególnym uwzględnieniem sitagliptyny. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 4, 220-229.
- Kuczerowski 2008** Kuczerowski R. „Hipoglikemia polekowa u chorych na cukrzycę typu 2” *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9; 6: 277-284.
- Maysiglu ChPL** Sitagliptyna (Maysiglu®). Charakterystyka produktu leczniczego. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 07.09.2022 r.]
- 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. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet.* 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. *PLoS Med.* 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.
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [dostęp: 07.09.2022 r.]
- Obwieszczenie MZ 2022** 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. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> [dostęp: 06.09.2022 r.]
- PTD 2022** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2022, *Current Topic in Diabetes*, 2022, 2(1), 1-134.
- Rubin 2011** Rubin D. J., et al., Weight-based, insulin dose-related hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes, *Diabetes Care*, 2011, 34:1723-8.
- Schernthaner 2004** Schernthaner G., Grimaldi A., DiMario U. i wsp. GUIDE study: double-blind comparison of once daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34: 535-542.
- 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.