



Instytut
Arcana



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



Instytut
Arcana



***Metformax® 500 (metformina, tabletki)
stosowany w nieprawidłowej tolerancji
glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za
pomocą ściśle przestrzeganej diety
i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać
prawidłowego stężenia glukozy we krwi
- analiza efektywności klinicznej***



Raport wykonano na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Kraków 2014

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. STRESZCZENIE	11
4. METODYKA	20
4.1. Cel	20
4.2. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	20
4.3. Wyszukiwanie	21
4.4. Selekcja	22
4.5. Ekstrakcja danych	22
4.6. Ocena wiarygodności	23
4.7. Analiza statystyczna	24
5. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ	26
6. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE	29
7. WYNIK WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO OPUBLIKOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH	35
8. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: MET_{SMA} VS PL_{SMA} U PACJENTÓW Z NIEPRAWIDŁOWĄ TOLERANCJĄ GLUKOZY (6 MIESIĘCY)	36
8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	36
8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	37
8.3. Charakterystyka interwencji	39
8.4. Skuteczność kliniczna	39
8.5. Bezpieczeństwo	47
9. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: MET+LSM VS LSM VS SMA U PACJENTÓW Z NIEPRAWIDŁOWĄ TOLERANCJĄ GLUKOZY (18 MIESIĘCY)	49
9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	49
9.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	50
9.3. Charakterystyka interwencji	52
9.4. Skuteczność kliniczna	52
9.5. Bezpieczeństwo	55
10. DODATKOWE DANE Z ZAKRESU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	58
10.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	60
10.2. Charakterystyka interwencji	63
10.3. Skuteczność kliniczna	66
10.4. Bezpieczeństwo	78
11. POSZERZONA ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ	82
11.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	82

11.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	82
11.3.	Wyniki i wnioski	84
12.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	85
12.1.	Cel	85
12.2.	Zakres analizy bezpieczeństwa	85
12.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Metformax 500	86
12.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL	88
12.5.	PSUR (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>) [7, 8]	89
12.6.	Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa	96
13.	WNIOSKI	104
13.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT	104
13.2.	Wnioski z poszerzonej analizy skuteczności praktycznej	106
13.3.	Wnioski z poszerzonej analizy bezpieczeństwa	106
14.	OGRANICZENIA	109
14.1.	Ograniczenia wyników	112
15.	DYSKUSJA	113
15.1.	Wyszukiwanie	113
15.2.	Wybór komparatora	115
15.3.	Wiarygodność zewnętrzna	117
15.4.	Wiarygodność wewnętrzna	119
15.5.	Dyskusja z przeglądaniami	120
16.	ZAŁĄCZNIKI	121
16.1.	Wynik wyszukiwania	121
16.2.	Strategie wyszukiwania	121
16.3.	Badania niepublikowane	130
16.4.	Diagram wyszukiwania publikacji	131
16.5.	Ocena wiarygodności badań wg Jadad	132
16.6.	Wyniki przeprowadzonego badania ankietowego	136
16.7.	Formularze ekstrakcji danych	140
16.8.	Skale	146
17.	PIŚMIENNICTWO	148
17.1.	Metodyka	148
17.2.	Opublikowane przeglądy systematyczne	148
17.3.	Badania włączone do analizy głównej	149
17.4.	Dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej MET	150
17.5.	Poszerzona skuteczność praktyczna	150
17.6.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	150
17.7.	Ograniczenia i dyskusja	152



17.8. Badania wyłączone z analizy głównej	153
18. SPIS TABEL	165
19. SPIS WYKRESÓW	168

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

[Redacted]	[Redacted]	Zadania
[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opracowanie strategii wyszukiwania ▪ Przeszukiwanie baz danych ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Metodyka ▪ Analiza wyników ▪ Poszerzona ocena bezpieczeństwa ▪ Streszczenie i wnioski ▪ Dyskusja i ograniczenia
[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opracowanie strategii wyszukiwania ▪ Przeszukiwanie baz danych ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Metodyka ▪ Analiza wyników ▪ Poszerzona ocena bezpieczeństwa ▪ Streszczenie i wnioski ▪ Dyskusja i ograniczenia
[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Zgodnie z procedurami firmy Instytut Arcana Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	Zadania
[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej; ▪ Udział w badaniu ankietowym

Data zakończenia analizy: 17 października 2014 r.

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

2. INDEKS SKRÓTÓW

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	American Diabetes Association
ADR	reakcja niepożądana związana z przyjmowanymi lekami (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
Apo B	apolipoproteina B
ARR	bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ang. <i>absolute risk reduction</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CCDS	Company Core Data Sheet
CCT	badania kliniczno-kontrolne (ang. <i>controlled clinical trial</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	Center for Reviews and Dissemination
CSR	raport z badania klinicznego (ang. <i>clinical study report</i>)
CVD	powikłania sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
DDD	zdefiniowana dzienna dawka (ang. <i>daily defined doses</i>)
dl	decylitr
dn.	dnia
EBM	Evidence Based Medicine
EHR	elektroniczna karta zdrowia (ang. <i>electronic health record</i>)
EMTREE	Elsevier's Life Science Thesaurus
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration

FEN	fenofibrat
FFA	wolne kwasy tłuszczowe (ang. <i>free fatty acids</i>)
FFM	masa beztłuszczowa (ang. <i>fat-free mass</i>)
FPG	poziom glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
g	gram
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana
HCP	specjaliści służby zdrowia (ang. <i>healthcare professionals</i>)
HDL	cholesterol HDL - lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
I	interwencja
IFG	nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. <i>impaired fasting glucose</i>)
IGT	nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. <i>impaired glucose tolerance</i>)
kcal	kilokalorie
kg	kilogram
l	litr
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LDL	cholesterol LDL - lipoproteiny o małej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i>)
LSM	modyfikacja stylu życia (ang. <i>lifestyle modification</i>)
m	metr
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MET	metformina
mg	miligram
min	minuta
ml	mililitr
mmHg	milimetry słupa rtęci

mmol	millimol
msc	miesiące
N	liczebność grupy
n	liczba przypadków
nd	nie dotyczy
NGT	normoglikemia
NNH	(ang. <i>number needed to harm</i>) Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie.
NNT	(ang. <i>number needed to treat</i>) Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie.
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NRCT	badania kliniczne bez randomizacji
NS	nieistotny statystycznie
OGTT	doustny test tolerancji glukozy (ang. <i>Oral glucose tolerance test</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds ratio</i>)
p	znamienność statystyczna (ang. <i>p-value</i>)
PICO(S)	populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparatory (ang. <i>Comparators</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
pmol	pikomol
PL	placebo
POB	poszerzona ocena bezpieczeństwa
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PSUR	okresowy raport dot. Bezpieczeństwa (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
pts	pacjenci
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>Randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative risk</i>)
RRR	względne zmniejszenie ryzyka (ang. <i>Relative risk reduction</i>)

RSI	Reference Safety Information
r.ż.	rok życia
SD	odchylenie standardowe (ang. Standard deviation)
SMA	standardowe poradnictwo medyczne (w zakresie zmiany stylu życia) (ang. Standard medical advice)
SSPG	stałe fizjologiczne stężenie glukozy (ang. 10ttadyt-sttete plasma:glucose)
T2DM	cukrzyca typu 2
TG	trójglicerydy
TIA	przemijający atak niedokrwienny (ang. 10ttaca10 nt ischemic 10ttaca)
tj.	to jest
tyg.	tygodni
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	World Health Organization
WHR	stosunek obwodu talii i bioder (and. waist-hip ratio)
ww.	wyżej wymienione

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej metforminy podawanej doustnie w dawce 500 mg 2 razy na dobę (produkt leczniczy Metformax 500) w leczeniu pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego ww. produktu leczniczego oraz opinią eksperta medycznego, oceniana interwencja jest zawsze podawana łącznie z terapią behawioralną.

Terapia behawioralna obejmuje zastosowanie odpowiedniej diety oraz zwiększonej aktywności fizycznej. W ramach terapii behawioralnej wchodzi zarówno tzw. modyfikacja stylu życia (ang. *life style*

modification, LSM): obejmująca nie tylko edukację w zakresie zasad prawidłowego odżywiania oraz stosowania określonej aktywności fizycznej, ale i pewną kontrolą nabytych zachowań i ich motywacja, jak również tzw. standardowe poradnictwo medyczne (ang. *standard medical advice*, SMA) koncentrujące się jedynie na edukacji pacjenta pod kątem diety, aktywności fizycznej, bez późniejszej weryfikacji wdrożonych zasad i zaleceń.

Analiza efektywności klinicznej została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) stanowiącą załącznik do niniejszego przeglądu i przedstawioną w osobnym dokumencie.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Cochrane Collaboration* (ang. *Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz spełniając wszystkie wymogi formalno-prawne dla analiz załączanych do wniosków o refundację leku nieposiadającego refundowanego odpowiednika.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Metformax 500, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przeprowadzono również konsultacje dotyczące leczenia stanu przedcukrzycowego z polskim ekspertem w tej dziedzinie. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania ocenianej interwencji w innych krajach europejskich oraz leków finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Na bazie ww. informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań klinicznych do analizy efektywności klinicznej.

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny pierwotnych badań z randomizacją (analiza główna), bezpośrednio porównujących stosowanie metforminy (500 mg dwa razy na dobę) podawanej łącznie z terapią behawioralną z placebo lub brakiem leczenia podawanego również łącznie z terapią behawioralną pod względem skuteczności (wystąpienie cukrzycy, kontrola glikemii, masa ciała, czynniki chorób sercowo-naczyniowych: parametry lipidowe, ciśnienie krwi) oraz bezpieczeństwa (zgony, wszystkie raportowane zdarzenia/działania niepożądane, utrata z badania).

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do 19-22 września 2014 roku. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych. Na stronie *clinicaltrials.gov* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/ zdarzeń niepożądanych na podstawie danych

z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz danych pochodzących z okresowego raportu dot.

bezpieczeństwa: (PSUR). Do: poszerzonej oceny bezpieczeństwa włączano również badania kliniczne niepełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, a: zawierające istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Wyniki wyszukiwania (analiza główna = przegląd systematyczny badań pierwotnych)

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane, opublikowane badania kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), w których oceniano efektywność kliniczną metforminy stosowanej doustnie w dawce 500 mg dwa razy na dobę w porównaniu z placebo (*Lehtovirta 2001* [1]) lub brakiem leczenia (*Hydrie 2012* [2]) w populacji dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. W obu

badaniach wszyscy pacjenci stosowali także terapię behawioralną (LSM lub SMA). Okres leczenia przedstawiony w badaniu *Lehtovirta 2001* wynosi 6 miesięcy, (+6 msc. *follow-up*), natomiast w badaniu *Hydrie 2012* - 18 miesięcy. Z uwagi na znaczące rozbieżności w okresach obserwacji ww. badań klinicznych, odstąpiono od przeprowadzenia statystycznej agregacji danych (tj. meta-analizy).

Autorzy obu badań nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej.

Wyniki dla porównania MET_{SMA} VS PL_{SMA} - *Lehtovirta 2001* (6 miesięcy)

Do randomizowanego, podwójnie zaślepionego (*double-blind*) badania *Lehtovirta 2001* włączono 40 pacjentów (po 20 pts na grupę) z nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT). Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu kontynuowali rozpoczętą 12 miesięcy wcześniej terapię behawioralną (tj. dieta+aktywność fizyczna), zakwalifikowaną przez autorów raportu jako standardowe poradnictwo medyczne (SMA¹).

Po 6 miesiącach leczenia nie wykazano, aby klinicznie istotne efekty leczenia metforminą (tj. wystąpienie nowych przypadków cukrzycy) różniły się w sposób znamieny statystycznie od tych raportowanych dla grupy kontrolnej. W analizowanym okresie leczenia odnotowano łącznie, jedynie 2 nowe przypadki cukrzycy (po jednym na grupę). Normalizację poziomu glikemii po zastosowanym okresie leczenia uzyskała prawie połowa pacjentów z grupy metforminy (40%) oraz 30% pacjentów z grupy placebo. Brak różnic pomiędzy

porównywanymi grupami może być podyktowany zbyt krótkim okresem leczenia oraz małą wielkością próby.

Istotnym jest jednak fakt, iż obliczenia własne autorów badania *Lehtovirta 2001* wskazują, iż w ocenie drugorzędowych punktów końcowych takich jak: stężenie glikemii na czczo (FPG) oraz zmiana masy ciała wiąże się ze statystycznie istotnie większą redukcją ww. parametrów w porównaniu do placebo ($p < 0,05$). Należy również zaznaczyć, iż w okresie *follow-up* (dodatkowe 6 msc) poprawa tolerancji glukozy mierzona doustnym testem OGTT (ang. *oral glucose tolerance test*) została utrzymana jedynie w grupie metforminy (OGTT: 7,0 ±1,8 mmol/l), w przeciwieństwie do grupy placebo, gdzie odnotowano tendencję do pogorszenia (OGTT: 7,8 ±2,25 mmol/l).

A zatem, w 12-miesięcznym okresie obserwacji, jedynie pacjenci stosujący metforminę utrzymali efekt prawidłowej tolerancji glukozy.

6-miesięczne leczenie metforminą spowodowało także 20% poprawę metabolizmu glukozy po stymulacji insuliną w porównaniu z placebo ($p = 0,01$), co miało wpływ na istotne zwiększenie oksydacji glukozy. Zmiany te były związane

¹ Należy zaznaczyć, iż autorzy raportu stosowali wymiennie sformułowania w zakresie terapii behawioralnej określonej jako SMA: standardowe poradnictwo medyczne lub standardowa opieka medyczna (oba pojęcia uznano za swoje synonimy).

z poprawą tolerancji glukozy, utrzymującej się w okresie 12 miesięcy obserwacji.

W zakresie wszystkich analizowanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (tj. ciśnienie krwi, parametry lipidowe) pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano statystycznie istotnych różnic.

Oceniana interwencja została uznana, jako leczenie bezpieczne oraz dobrze tolerowane. Częstość wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych była wprawdzie wyższa w grupie ocenianej interwencji (40%) w porównaniu do grupy kontrolnej placebo (25%), ale obliczony iloraz szans

[OR (95% CI) = 2,0 (0,43; 9,83)] nie wykazuje znamienności statystycznej. Autorzy badania podkreślili, iż odnotowane zdarzenia niepożądane były o łagodnym stopniu nasilenia oraz nie wymagające przerwania badania.

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie metformina w dawce 500 mg dwa razy na dobe łącznie z postępowaniem behawioralnym w populacji dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy jest terapią o udowodnionej skuteczności oraz o znanym profilu bezpieczeństwa względem grupy kontrolnej (placebo + terapia behawioralna).

Wyniki dla porównania: MET+LSM vs LSM vs SMA – Hydrie 2012 (18 miesięcy)

W randomizowanej próbie klinicznej *Hydrie 2012* losowej alokacji do poszczególnych grup terapeutycznych poddano łącznie 317 pacjentów (95 pts do grupy MET+LSM, 114 pts do grupy LSM i 108 do grupy SMA). Docelowa populacja pacjentów ze zdiagnozowaną nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT) określoną kryteriami WHO (poziom glukozy na podstawie OGTT 140-199 mg/dl 2 godziny po doustnym obciążeniu glukozą) została wyłoniona z grupy 1739 ochotników, którzy uczestniczyli w zorganizowanej akcji edukacyjnej i zostali poddani badaniu OGTT.

Pacjenci włączeni do badania *Hydrie 2012* przez okres 18 miesięcy kontynuowali zalecony schemat postępowania. Na podstawie wyników przedstawionych przez autorów badania można wnioskować, iż częstość występowania nowych przypadków cukrzycy była wyraźnie większa wśród pacjentów, którym zaoferowano jedynie standardowe poradnictwo w zakresie adekwatnej diety i aktywności fizycznej (SMA) w porównaniu z pacjentami, w przypadku, których zalecono bądź modyfikację stylu życia wraz z monitorowaniem stanu pacjenta i oceną stopnia stosowania się do zaleceń (LSM) bądź oprócz modyfikacji stylu życia wdrożono leczenie farmakologiczne w postaci metforminy (MET+LSM). Niemniej jednak przeprowadzona przez autorów badania analiza statystyczna wskazuje, iż zastosowanie kombinacji modyfikacji stylu życia i metforminy w prewencji cukrzycy nie wiąże się z większą korzyścią w postaci względnej

i bezwzględnej redukcji ryzyka niż wprowadzenie jedynie modyfikacji stylu życia w porównaniu do pacjentów, którym zapewniono jedynie standardowe poradnictwo medyczne (SMA). Natomiast w ocenie parametrów związanych z masą ciała w grupie pacjentów MET+LSM uzyskano istotną statystycznie zmianę masy po 18 miesiącach leczenia w odniesieniu do wartości wyjściowej w porównaniu z grupą SMA. Analogicznej istotności nie uzyskano natomiast dla porównania LSM vs SMA.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż w trakcie 18 miesięcy badania zarejestrowano 2 zgony, oba w grupie pacjentów, którym zaoferowano jedynie standardowe poradnictwo medyczne (SMA). Przeprowadzona analiza statystyczna dla porównań MET+LSM vs SMA oraz LSM vs SMA nie wykazała jednak istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów pomiędzy ww. grupami. nie wykazała Autorzy badania nie przedstawili natomiast wyników analizy statystycznej dla porównania skuteczności klinicznej metforminy w połączeniu ze zmianą trybu życia vs skojarzenie braku leczenia farmakologicznego z terapią behawioralną. W ocenie bezpieczeństwa stosowanych opcji terapeutycznych w zakresie oceny częstości występowania zgonów nie przeprowadzono autorzy przeglądu nie przeprowadzili analizy statystycznej ze względu na brak zdarzeń w obu grupach. W przypadku oceny częstości utraty pacjentów z badania wykazano, że szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie MET+LSM i LSM stanowi odpowiednio 37%

i 24% analogicznej szansy w grupie SMA. W obu przypadkach wyniki wykazywały znamienność statystyczną. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości utraty z badania pomiędzy grupami MET+LSM vs LSM.

Podsumowując, wnioski przedstawione przez autorów badania pozwalają stwierdzić, iż największe znaczenie w prewencji cukrzycy ma modyfikacja stylu życia (LSM). Dodanie metforminy wydaje się nie poprawiać efektu w zakresie redukcji ryzyka progresji do cukrzycy. Oba schematy postępowania są jednak bardziej skuteczne w porównaniu ze standardowym

poradnictwem medycznym. W zakresie redukcji masy natomiast wykazano istotną przewagę metforminy w porównaniu z SMA dla 18-miesięcznego okresu leczenia.

Można zatem wnioskować, iż stosowanie metforminy w skojarzeniu z terapią behawioralną (LSM) jest interwencją o skuteczności porównywalnej z terapią behawioralną (LSM) natomiast wyższej w porównaniu do terapii behawioralnej stosowanej w formie standardowego poradnictwa medycznego (SMA). Podobne wnioski dotyczą bezpieczeństwa omawianych opcji terapeutycznych.

Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej

W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono również dwa badania kliniczne – *Li 1999* oraz *IDPP-1*, które zostały wyłączone z niniejszego przeglądu z uwagi na nieadekwatną interwencję (*IDPP-1* - metformina podawana w dawce 250 dwa razy dziennie; *Li 1999* - metformina podawana w dawce 250 mg 3 razy dziennie). W związku z faktem, iż w ww. badaniach (*Li 1999*, *IDPP-1*) mamy do czynienia z:

- populacją zgodną z predefiniowaną;
- długim okresem leczenia oraz obserwacji (1 rok w przypadku badania *Li 1999* oraz 3 lata w przypadku badania *IDPP-1*);
- oceną klinicznie istotnych punktów końcowych (tj. częstość wystąpienia nowych przypadków cukrzycy);
- z dzienną dawką metforminy stanowiącą $\frac{1}{2}$ (*IDPP-1*) lub $\frac{3}{4}$ (*Li 1999*) dziennej dawki ocenianej interwencji (dodatkowo w badaniu *IDPP-1* rozpatrywana dawka metforminy tj. 500 mg dwa razy dziennie była przez krótki czas, tj. 40 dni, stosowana przez część pacjentów),

autorzy raportu uznali za zasadne ich włączenie oraz omówienie w ramach dodatkowych danych z zakresu efektywności klinicznej metforminy.

W zidentyfikowanych badaniach (podtyp II A) oceniano efektywność kliniczną metforminy w porównaniu z placebo (*Li 1999*) lub brakiem leczenia farmakologicznego w leczeniu dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanem przedcukrzycowym). W obu badaniach

wszyscy pacjenci stosowali także terapię behawioralną (LSM lub SMA).

W badaniu *IDPP-1* pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1:1 do czterech grup: MET+LSM (129 pts) vs MET_{SMA} (133 pts) vs LSM (133 pts) vs SMA (136 pts). Natomiast w próbie klinicznej *Li 1999* pacjentów losowo przydzielono w stosunku 1:1 do grupy MET_{SMA} (33 pts) vs PL_{SMA} (37 pts)².

Należy zaznaczyć, iż początkowa dawka metforminy zastosowana w badaniu *IDPP-1* wynosiła 250 mg dwa razy dziennie, po czym po dwóch tygodniach leczenia u pierwszych 50 pacjentów została ona zwiększona do dawki 500 mg dwa razy dziennie. Z uwagi na fakt, iż u 45% pacjentów stosujących wyższą dawkę metforminy, odnotowano wystąpienie objawów hipoglikemii (tj. nadmierny głód, uczucie zawrotów, nadmierne pocenie się w wyniku spożytego jedzenia), wszyscy pacjenci stosowali obniżoną dawkę metforminy tj. 250 dwa razy dziennie. Należy podkreślić, iż mediana okresu leczenia metforminą w dawce 500 mg dwa razy dziennie wynosiła zaledwie 40 dni.

Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania *Li 1999* wskazują, iż leczenie metforminą w dawce 3x250 mg/dobę w porównaniu z placebo w okresie

² Jeżeli w badaniu było wyraźnie oraz wprost napisane, że w danej grupie oprócz leczenia farmakologicznego (w postaci metforminy) stosowano np. modyfikację stylu życia (LSM) lub standardowe poradnictwo medyczne (SMA) to przyjmowano zapis MET+LSM lub MET+SMA. Jeżeli jednak autorzy badania sami nie wskazali takiego zapisu, a zidentyfikowano dane stanowiące o edukacji w zakresie terapii behawioralnej przyjmowano zapis w postaci indeksu dolnego (tj. MET_{LSM} lub MET_{SMA} itd.)

terapii wynoszącym 12 miesięcy pozwala na uzyskanie istotnie lepszych wyników w zakresie:

- Redukcji wartości końcowych (po 12 msc terapii) stężenia glikemii na czczo: $MD_{95\%CI} = -1,2$ (-1,77; -0,63); $p < 0,05$;
- Redukcji wartości końcowych (po 12 m-c terapii) glikemii w 120. minucie po doustnym obciążeniu glukozą: $MD_{95\%CI} = -1,4$ (-2,47; -0,33); $p < 0,05$;
- Redukcji wartości końcowych (po 12 msc terapii) stężenia hemoglobiny glikowanej: $MD_{95\%CI} = -0,7$ (-1,22; -0,18); $p < 0,05$;
- Wystąpienia prawidłowego poziomu glikemii (normoglikemii): $OR_{95\%CI} = 5,31$ (1,52; 21,01); $NNT_{95\%CI} = 3$ (2; 9);
- Redukcji wartości końcowych (po 12 msc terapii) masy ciała na podstawie parametru BMI: $MD_{95\%CI} = -1,4$ (-2,48; -0,32); $p < 0,05$;
- Redukcji wartości końcowych (po 12 m-c terapii) wskaźnika WHR (*waist-hip ratio*): $MD_{95\%CI} = -0,03$ (-0,06; -0,002); $p < 0,05$;
- Redukcji wartości końcowych (po 12 msc terapii) stężenia insuliny na czczo: $MD_{95\%CI} = -2,1$ (-2,87; -1,33); $p < 0,05$;
- Redukcji wartości końcowych (po 12 msc terapii) stężenia insuliny po obciążeniu glukozą: $MD_{95\%CI} = -13,3$ (-14,17; -12,43); $p < 0,05$.

W okresie trzech lat trwania badania *IDPP-1*, leczenie metforminą w dawce 2x250 mg/dobę w porównaniu z LSM lub SMA pozwala na uzyskanie istotnie lepszych wyników w zakresie:

- Zmniejszenia częstości wystąpienia nowych przypadków cukrzycy (MET_{SMA} vs SMA): $OR_{95\%CI} = 0,56$ (0,33; 0,97); $NNT_{95\%CI} = 8$ (4; 48);
- Redukcji wartości końcowych (po 3 latach terapii) glikemii w 120. minucie po doustnym obciążeniu glukozą (MET_{SMA} vs SMA): $MD_{95\%CI} = -1,2$ (-2,16; -0,25); $p < 0,05$;
- Redukcji wartości końcowych (po 3 latach terapii) masy ciała na podstawie parametru BMI (MET_{SMA} vs SMA): $MD_{95\%CI} = -1,1$ (-1,99; -0,21); $p < 0,05$.

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż po 3 latach leczenia, podawanie metforminy łącznie z standardowym poradnictwem medycznym (SMA) istotnie redukuje ryzyko

wystąpienia cukrzycy względem grupy kontrolnej (SMA). Dodatkowo, u pacjentów stosujących metforminę istotnie częściej udało się przywrócić prawidłową tolerancję glukozy oraz obniżyć masę ciała.

W obu analizowanych badaniach nie wykazano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami dla analizowanych okresów obserwacji w zakresie pozostałych poddanych ocenie parametrów tj. normalizacja poziomu glikemii, czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ciśnienie krwi, profil lipidowy), nieprawidłowości parametrów lipidowych, nadciśnienie.

Terapia metforminą podawaną łącznie z terapią behawioralną (LSM lub SMA) jest dobrze tolerowana. Nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, które miałyby związek z zastosowanym leczeniem. W 3-letnim okresie leczenia odnotowano jedynie 3 przypadki zgonów (po jednym odpowiednio w grupie MET+LSM, LSM oraz SMA), wszystkie nie mające związku z zastosowanym leczeniem. Częstość wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVD) była niska we wszystkich analizowanych grupach terapeutycznych. Po 3 latach leczenia (*IDPP-1*) odnotowano 11 zdarzeń CVD, 61 zdarzeń będących prawdopodobnie CVD oraz 72 nieprawidłowości CVD.

Odnotowane w obu badaniach żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane były łagodne, ustępowały samoistnie w miarę kontynuowania leczenia oraz nie wymagały przerwania badania.

Powyższe wyniki potwierdzają, że przy wysokim stopniu dyscypliny terapeutycznej, zastosowanie metforminy łącznie z modyfikacją stylu życia jest terapią równie skuteczną co sama modyfikacja stylu życia w ocenie zapobiegania wystąpienia nowych przypadków cukrzycy. Z kolei, leczenie metforminą łącznie z standardowym poradnictwem w zakresie modyfikacji stylu życia (SMA) wiąże się z istotną redukcją rozwoju ryzyka cukrzycy względem samego SMA.

Poszerzona analiza skuteczności praktycznej

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno kohortowe, retrospektywne badanie IV fazy – *Schmittziel 2014*, którego celem było określenie częstości diagnozowania oraz sposobu leczenia stanu przedcukrzycowego w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej z wykorzystaniem danych pochodzących z elektronicznych kart zdrowia (ang. *electronic health record*, EHR).

Do udziału w badaniu *Schmittziel 2014* włączono pacjentów powyżej 18 r.ż. z potwierdzonym laboratoryjnie stanem przedcukrzycowym w okresie od 1 stycznia 2006 a 31 grudnia 2010, wykorzystując dane pochodzące z zintegrowanej bazy (*Integrated Health Delivery System*) zawierającej ponad 3 miliony użytkowników.

W okresie analizowanych 6 miesięcy po pierwszej identyfikacji stanu przedcukrzycowego u 43,5%

pacjentów odnotowano kliniczną odpowiedź: 18% pacjentów miało ponownie badany poziom FPG i HbA_{1c}, a 13% uzyskało diagnozę stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy. Mniej niż 1% pacjentów rozpoczęło terapię metforminą, natomiast postępowanie behawioralne (tj. modyfikacja stylu życia, dieta oraz zwiększona aktywność fizyczna) zastosowało <5% pacjentów.

Badanie *Schmittziel 2014* wykazało, że udokumentowane dane dotyczące rozpoznawania i leczenia stanu przedcukrzycowego są w dalszym ciągu na bardzo niskim poziomie. Większość pacjentów ze stanem przedcukrzycowym nie są objęci właściwym leczeniem. Zdaniem autorów badania, należy dążyć do poprawy, zarówno identyfikacji, jak i leczenia stanu przedcukrzycowego.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że metformina podawana łącznie z postępowaniem behawioralnym jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanem przedcukrzycowym).

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Metformax 500 do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie, jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, utrata apetytu. Wskazane zdarzenia niepożądane występują najczęściej na początku leczenia oraz w większości przypadków przemijają samoistnie. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) odnotowywano również wystąpienie zaburzeń smaku.

Należy dodatkowo nadmienić, iż przeciwwskazania do stosowania metforminy stanowią: niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, niewydolność oddechowa), alkoholizm, inne stany związane ze stanem kwasicy, ciąża, okres karmienia piersią. Ze względu na metabolizm nerkowy metformina nie powinna być stosowana przy przesączeniu kłębuszkowym poniżej 60 ml/min/1,73 m².

Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA oraz URPL nie zidentyfikowano dodatkowych, istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Metformax 500.



Na podstawie krótkoterminowych (do 3-6 msc), badań klinicznych (*Hadigan 2000, Caballero 2004, LIMIT-1, Wan 2010*) możemy stwierdzić, że częstość wystąpienia obserwowanych zdarzeń niepożądanych była bardzo niska oraz o przemijającym charakterze. Do najczęściej występujących AEs zaliczono zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń żołądkowo-jelitowych (biegunka, nudności, anoreksja). Nie obserwowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, hipoglikemii, przypadków kwasicy mleczanowej czy podwyższonego poziomu kwasu mlekowego. Skala utraty pacjentów z ww. badań była bardzo niska (pojedyncze przypadki nie związane z zastosowanym leczeniem).

W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono również wyniki długoterminowego, randomizowanego, podwójnie zaslepionego (5/5 pkt. w skali Jadad) badania klinicznego (DPP) przeprowadzonego na bardzo dużej (N=3234) populacji dorosłych pacjentów ze stanem przedcukrzycowym (IGT i/lub IFG), w którym bezpośrednio porównywano: MET+SMA (850 mg dwa razy dziennie; N = 1073 pts) vs PL+SMA (N = 1082 pts) vs LSM (N = 1079 pts). Istotnym jest fakt, iż pomiędzy porównywanymi grupami nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (łącznie u 64 pts odnotowano 89 zdarzeń sercowo-naczyniowych). Również częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych, hospitalizacji oraz zgonów była zbliżona we wszystkich porównywanych grupach, z wyjątkiem częstości odnotowanych żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych (najwyższa częstość w grupie

metforminy) oraz częstości mięśniowo-szkieletowych AEs (najwyższa częstość w grupie LSM). Częstość wystąpienia zgonów była niska oraz nie związana z zastosowanym leczeniem. A zatem, stosowanie metforminy łącznie z postępowaniem behawioralnym nie jest związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych względem grup kontrolnych (PL lub LSM).

Długoterminowe badanie kliniczne (DPPOS) będące kontynuacją badania DPP (*open-label extension*) z okresem obserwacji wynoszącym średnio 10 lat (zakres: 9,0 - 10,5 lat) wykazało trwałość efektu zapobiegania cukrzycy w przypadku ocenianych metod. Stosowanie porównywanych schematów leczenia wiązało się z poprawą czynników ryzyka chorób układu krążenia, odnotowano bowiem redukcję ciśnienia tętniczego, zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL, trójglicerydów oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL. Częstość wystąpienia zdarzeń żołądkowo-jelitowych była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami, jak również nie odnotowano wystąpienia niespodziewanych AEs. U niskiego odsetka pacjentów z grupy metforminy oraz placebo odnotowano wystąpienia hipoglikemii oraz anemii. Rzadko obserwowano też wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Należy podkreślić, iż w czasie prawie 18 000 pacjento-lat *follow-up* nie odnotowano wystąpienia ciężkich przypadków kwasicy mleczanowej oraz hipoglikemii.

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym) metforminą jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane. Nasilenie pojawiających się zdarzeń/ działań niepożądanych określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze.

WNIOSKI

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Metformax 500, występujący w postaci tabletek zawierających 500 mg chlorowodoru metforminy, leku przeciwcukrzycowego z grupy pochodnych biguanidów, zmniejszającego stężenie glukozy na

czczo i po posiłkach. Wskazaniem do stosowania preparatu Metformax 500 jest oprócz leczenia cukrzycy typu 2, nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą modyfikacji trybu życia (ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń

fizycznych) nie uda się uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Zgodnie z ChPL w nieprawidłowej tolerancji glukozy omawiany lek stosuje się w dawce 500 mg (1 tabletka) 2 razy na dobę łącznie z postępowaniem behawioralnym.

Należy podkreślić, iż metformina jest lekiem stosowanym już od ponad 50 lat, a jej profil bezpieczeństwa jest doskonale znany. Zastosowanie metforminy w prewencji cukrzycy u osób charakteryzujących się stanem przedcukrzycowym znalazło się z kilku powodów. Po pierwsze, jest to lek zmniejszający insulinooporność, która stanowi pierwotne zaburzenie prowadzące do wzrostu glikemii, zwłaszcza na czczo, u większości osób z nadwagą. Po drugie, nie wywołuje niedocukrzeń i tym samym nie prowadzi do przyrostu masy ciała, co więcej u niektórych osób pozwala nieznacznie ją zmniejszyć.

Wystąpienie cukrzycy typu 2 zazwyczaj poprzedza stan przedcukrzycowy. Według najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2014) „stan przedcukrzycowy” (*prediabetes*) określa nieprawidłową glikemii na czczo (IFG) i/lub nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT). Liczba osób w Polsce, u których występuje stan przedcukrzycowy w postaci IFG i/lub IGT jest bardzo duża i prawdopodobnie przewyższa liczbę osób z cukrzycą. Wprowadzenie u osób z *prediabetes* skutecznych metod prewencji cukrzycy typu 2, zarówno niefarmakologicznych, jak farmakologicznych, jest jednym ze sposobów opanowania rosnącej fali zapadalności na cukrzycę.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego pacjentom charakteryzującym się obecnością stanu przedcukrzycowego należy zalecać zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej (tj. terapię behawioralną). Ponadto, u osób z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 należy rozważyć prewencję farmakologiczną cukrzycy w postaci stosowania metforminy.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można stwierdzić iż po 6 miesiącach leczenia (*Lehtovirta 2001*) nie wykazano, aby klinicznie istotne efekty leczenia metforminą (tj. wystąpienie nowych przypadków cukrzycy)

różniły się w sposób znamieny statystycznie od tych raportowanych dla grupy kontrolnej. Brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami jest podyktowany zbyt krótkim okresem leczenia oraz małą wielkością próby. W ocenie drugorzędowych punktów końcowych tj.: stężenie glikemii na czczo (FPG) oraz zmiana masy ciała zastosowanie ocenianej interwencji wiązało się ze statystycznie istotnie większą redukcją ww. parametrów w porównaniu do PL_{SMA} ($p < 0,05$). Należy również zaznaczyć, iż w okresie *follow-up* (dodatkowe 6 msc) jedynie pacjenci stosujący metforminę utrzymali efekt prawidłowej tolerancji glukozy. Podobne wyniki uzyskano po 18 miesiącach leczenia na podstawie badania *Hydrie 2012*.

Okres obserwacji przedstawiony w ww. wymienionych próbach klinicznych był głównym determinantem nie wykazania statystycznie znamienych różnic w ocenie klinicznie istotnego punktu końcowego, jakim jest częstość wystąpienia nowych przypadków cukrzycy.

Fakt ten został potwierdzony wynikami przedstawionymi w badaniu *IDPP-1*, gdzie w okresie trzech lat trwania badania, leczenie metforminą w dawce 2x250 mg w porównaniu z standardowym poradnictwem medycznym pozwala na uzyskanie istotnie lepszych wyników w zakresie zmniejszenia częstości wystąpienia nowych przypadków cukrzycy (MET_{SMA} vs SMA): OR_{95%CI} = 0,56 (0,33; 0,97); NNT_{95%CI} = 8 (4; 48).

Reasumując można stwierdzić, że przy wysokim stopniu dyscypliny terapeutycznej, zastosowanie metforminy łącznie z modyfikacją stylu życia (LSM) jest terapią równie skuteczną co sama modyfikacja stylu życia w ocenie zapobiegania wystąpienia nowych przypadków cukrzycy. Z kolei, leczenie metforminą łącznie z standardowym poradnictwem w zakresie modyfikacji stylu życia (SMA) wiąże się z istotną redukcją rozwoju ryzyka cukrzycy względem samego SMA.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia metforminą podawaną doustnie w dawce 500 mg dwa razy na dobę była w głównej mierze związana z wystąpieniem u pacjentów żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. Nasilenie pojawiających się zdarzeń niepożądanych określono jako łagodne oraz

o przemijającym charakterze. Częstość odnotowanych zgonów w analizowanych okresach obserwacji (do 3 lat) była niska (pojedyncze przypadki nie związane z zastosowanym leczeniem). Dodatkowo, na podstawie stopnia utraty pacjentów z badania *Hydrie 2012* można wnioskować, iż poziom świadomości pacjentów w zakresie profilaktyki cukrzycy ma decydujący wpływ na stopień dyscypliny terapeutycznej, a tym samym na poprawę ich jakości życia wynikającą z utraty masy ciała i unormowania poziomu glikemii.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż metforminą jest lekiem dobrze tolerowanym, a nasilenie odnotowanych działań niepożądanych określono, jako łagodne oraz o przemijającym charakterze. Wyniki te zostały potwierdzone zarówno w krótkoterminowych próbach klinicznych kontrolowanych placebo, jak również w badaniach długoterminowych typu *extension*.

Długoterminowe badanie kliniczne (DPPOS) będące kontynuacją badania DPP (*open-label extension*), z okresem obserwacji wynoszącym średnio 10 lat (zakres: 9,0 – 10,5 lat) wykazało trwałość efektu zapobiegania cukrzycy w przypadku ocenianych metod. Stosowanie porównywanych schematów leczenia wiązało się z poprawą czynników ryzyka chorób układu krążenia (redukcję ciśnienia tętniczego, zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL, trójglicerydów oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL).

Obecnie substancje lecznicze zawierające metforminę są refundowane w Polsce z poziomem odpłatności – ryczałt (plus dopłata pacjenta do wysokości limitu) w ramach grupy limitowej: *15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciw cukrzycowym - metformina* we wskazaniach:

- cukrzyca (wskazanie rejestracyjne);
- nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy) (wskazanie pozarejestracyjne);
- zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy (wskazanie pozarejestracyjne);
- zespół policystycznych jajników (wskazanie pozarejestracyjne).

Zgodnie z pozytywną opinią Rady Przejrzystości nr 86/2013 z dn. 8 kwietnia 2013 r. skuteczność metforminy stosowanej w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym) została potwierdzona w badaniach naukowych.

Należy również podkreślić, iż stosowanie metforminy w leczeniu nieprawidłowej tolerancji glukozy jest opcją terapeutyczną zalecaną oraz rekomendowaną przez polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne takich organizacji jak: Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2014), Polskie Towarzystwo Badań nad Otyłością (PTBO 2011), *American Diabetes Association* (ADA 2014), *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE 2013), *European Society of Cardiology* (ESC 2013), *European Association for the Study of Diabetes* (EASD 2013) oraz *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2012).

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznych badań pierwotnych możemy stwierdzić, iż zastosowanie metforminy wraz z próbą modyfikacji stylu życia może u wielu osób przywrócić prawidłową tolerancję glukozy i zahamować na lata wystąpienie cukrzycy.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej metforminy (produkt leczniczy Metformax 500) w przedmiotowym wskazaniu jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego (APD). Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z wnioskami o refundację, dla którego opracowano analizę HTA przedmiotowego produktu leczniczego. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania metforminy (Metformax 500) był zgodny z założeniami analizy. Ocenę efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki można uogólnić na populację generalną.

4. METODYKA

4.1. Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej metforminy podawanej doustnie w dawce 500 mg 2 razy na dobę (produkt leczniczy Metformax 500) w leczeniu pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz opinią eksperta medycznego, oceniana interwencja jest zawsze podawana łącznie z terapią behawioralną.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

4.2. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTM dla analiz efektywności klinicznej [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2].

Prezentowana analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego, która została przedstawiona w odrębnym dokumencie [7].

Analiza obejmuje następujące elementy:

1. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICO(S);
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
2. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
3. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
4. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.

5. Analiza jakościowa:

- narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
- wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności.

6. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (meta-analiza statystyczna);

7. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].

8. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

4.3. Wyszukiwanie

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

Przeszukano następujące elektroniczne bazy danych: *Medline* (przez *PubMed*), *Cochrane Library*, *EMBASE* (embase.com) i *CRD* (*Center for Reviews and Dissemination*). Przeszukano również rejestry badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>), strony zagranicznych agencji HTA, towarzystw naukowych w dziedzinie diabetologii oraz listy referencyjne odnalezionych badań wtórnych.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.). Z uwagi na znaczną liczbę uzyskanych rekordów zastosowano ograniczenie dotyczące jednostki chorobowej.

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 19 (EMBASE) oraz 22 (pozostałe bazy) września 2014 roku. Rejestry badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>) przeszukano 23 września 2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły indeksowane w bazach do

dnia kwerendy („present”). Przeprowadzone kwerendy szczegółowo przedstawiono w Załączniku (16.2). Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane została przygotowana wspólnie dla badań pierwotnych oraz wtórnych.

4.4. Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo, poprzez wstępną analizę tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji, a następnie selekcję pełnych tekstów publikacji, w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia. Selekcja została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków [redacted] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

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

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w załączniku, w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [4].

4.5. Ekstrakcja danych

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

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;

- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych do przeglądu systematycznego zostało wykonane przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku (16.7).

4.6. Ocena wiarygodności

Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku.

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych poziom dowodów naukowych wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej oceniono zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, zawartą w Wytycznych AOTM [1].

Badania z randomizacją (RCT) włączone do przeglądu oceniano ponadto z zastosowaniem skali oceny jakości wg Jadad [6].

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1]. Ponadto jakość dostępnych danych i wagę wyników oceniono w systemie GRADE [5].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania: (1) przeprowadzenia i poprawności randomizacji; (2) zastosowania i poprawności zaślepienia; (3) kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania. Każdy z elementów skali

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

Wiarygodność zewnętrzna

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

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

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych oraz w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR).

4.7. Analiza statystyczna

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji. Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

4.7.1. Zmienne dichotomiczne

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [3], z wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała (brak zdarzeń) lub bardzo duża (zdarzenie u wszystkich pacjentów w grupie) oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych skuteczności, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka

względny (RR – *risk ratio, relative risk*) oraz parametru *number needed to treat* (NNT); dla punktów końcowych bezpieczeństwa – *number needed to harm* (NNH).

W przypadku braku możliwości wykonania własnych obliczeń statystycznych np. ze względu na brak miary rozrzutu, autorzy przeglądu przedstawili obliczenia wykonane przez autorów badania.

4.7.2. Zmienne ciągłe

Za podstawowy parametr wielkości efektu interwencji ocenianego jako zmienna ciągła przyjęto różnicę średnich (MD – *mean difference*) zmian względem wartości wyjściowej. W przypadku braku możliwości oceny zmian w czasie (wyniki typu *posttest*) obliczano różnicę średnich wartości końcowych.

W przypadku braku możliwości wykonania własnych obliczeń statystycznych np. ze względu na brak miary rozrzutu, autorzy przeglądu przedstawili obliczenia wykonane przez autorów badania.

4.7.3. Zastosowane narzędzia statystyczne

Obliczenia wykonano przy użyciu:

- porównania średnich końcowych, porównania w zakresie zmiennych dychotomicznych: pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

5. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ

Predefiniowane kryteria włączenia/wyłączenia badań klinicznych do analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych) zostały sformułowane w oparciu o schemat PICO(S), w ramach wniosków z przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego. Dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego (analiza główna)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi [#]	Populacja inna niż predefiniowana np. populacja pediatryczna (dzieci), pacjenci zdrowi, pacjenci z cukrzycą, pacjenci z nowozdiagnozowanym IGT (<i>naive</i>), pacjenci z istotnymi chorobami współwzruszającymi tj. HIV, nowotwory i inne [^]
	Komentarz: wnioskowana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z wnioskami o refundację, dla których opracowano analizy HTA dla przedmiotowego produktu leczniczego (Metformax 500).	
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformina (Metformax 500) stosowana w postaci doustnej w dawce 500 mg (1 tabletką) 2 razy na dobę* ▪ Okres leczenia ≥ 6 miesięcy 	Inna dawka, droga podania lub częstość dawkowania metforminy inna niż w kryteriach włączenia; leczenie skojarzone z udziałem metforminy oraz innych doustnych leków przeciwcukrzycowych; podawanie metforminy w celu innym niż prewencja cukrzycy typu 2 (np. przeciwnowotworowo); okres leczenia krótszy niż 6 msc
	Komentarz: dawka ocenianej interwencji zgodna z ChPL produktu leczniczego Metformax 500 oraz rejestracją w Polsce.	
Komparatory	<p><u>Komparator</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo lub brak leczenia łącznie z terapią behawioralną* tj. zmiana stylu życia obejmująca: dietę oraz aktywność fizyczną 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak adekwatnej grupy kontrolnej np. badania z grupą kontrolną w postaci innych doustnych leków przeciwcukrzycowych, agonistów receptora GLP-1, tiazolidynedionów;
	Komentarz: powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne, jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi). Powyższy wybór został skonsultowany oraz potwierdzony opinią eksperta medycznego.	
Wyniki	<ol style="list-style-type: none"> 1. Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • Nowe przypadki cukrzycy; • Normalizacja poziomu glikemii (normoglikemia); • Kontrola glikemii: (np. glikemia na czczo, glikemia w teście tolerancji glukozy); • Pomiar stężenia insuliny; • Masa ciała (np. BMI, obwód w pasie); • Czynniki ryzyka chorób sercowo naczyniowych: ciśnienie krwi, profil lipidowy; • Jakość życia; 2. Bezpieczeństwo: 	<ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku; • Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (umożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej populacji) lub brak wyników

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> Zgony; Zdarzenia sercowo-naczyniowe; Utrata z badania; Zdarzenia/działania niepożądane (np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe). <p>Komentarz: Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej, metodologicznych wytycznych EMA oraz potwierdzone opinie eksperta medycznego.</p>	dla ocenianej interwencji;
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych.	<ul style="list-style-type: none"> Badania bez grupy kontrolnej; Badania wtórne, Badania bez randomizacji, Badania przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (cross-over), Badania przedkliniczne, retrospektywne, opisy przypadków (case reports);
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane Badania niepublikowane, dla których uzyskano dostęp do pełnego raportu z badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Report</i>, CSR) Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim 	Dostępne jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery itp.), publikacje typu list, komentarz; Opublikowane w języku innym niż polski, angielski, francuski lub niemiecki np. chiński

Z uwagi na specyfikę omawianego problemu zdrowotnego (stan przedcukrzycowy) oraz zasady przeprowadzanych badań, jeżeli w zidentyfikowanych badaniach klinicznych nie przedstawiono informacji mówiących wprost, że mamy do czynienia z populacją pacjentów z nowozdiagnozowanym stanem przedcukrzycowym (IGT) zakładano, że istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo ich wcześniejszego leczenia z udziałem postępowania behawioralnego i populacja jest zgodna z predefiniowaną;

^Potwierdzone opinią eksperta medycznego np. w przypadku osób z IGT, zarażone wirusem HIV to osoby leczone różnymi lekami antywirusowymi, które mogą mieć różny wpływ na ryzyko rozwoju cukrzycy w związku z tym mogą „zafałszowywać” efekt metforminy;

* Zgodnie z ChPL (patrz APD rozdz. 5) wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii;

†Potwierdzone opinią eksperta medycznego oraz na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych;

± Postępowanie behawioralne – opisane szerzej w APD obejmujące zastosowanie odpowiedniej diety oraz zastosowanie zwiększonej aktywności fizycznej. W ramach postępowania behawioralnego wchodzi zarówno tzw. modyfikacja stylu życia obejmująca nie tylko edukację w zakresie zasad prawidłowego odżywiania oraz stosowania określonej aktywności fizycznej, ale i pewna kontrola nabytych zachowań i ich motywacja, jak również tzw. standardowe poradnictwo medyczne, które koncentruje się jedynie na edukacji pacjenta pod kątem diety, aktywności fizycznej, bez późniejszej weryfikacji wdrożonych zasad i zaleceń. Należy zaznaczyć, iż autorzy raportu stosowali wymiennie sformułowania w zakresie terapii behawioralnej określonej jako SMA (ang. *standard medical advice*): standardowe poradnictwo medyczne lub standardowa opieka medyczna (oba pojęcia uznawano za swoje synonimy).

Ponadto do analiz dodatkowych (poszerzona analiza skuteczności praktycznej; poszerzona analiza bezpieczeństwa) zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

➤ Poszerzona analiza bezpieczeństwa:

- badanie kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, a zawierające istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji;
- pierwotne badania obserwacyjne (badania IV fazy, badania bez grupy kontrolnej);
- profil bezpieczeństwa wg ChPL;
- uwzględnienie danych z raportu PSUR;

- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
- Poszerzona analiza skuteczności praktycznej: duże, prospektywne pierwotne badania postmarketingowe o charakterze obserwacyjnym (IV fazy);
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

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

6. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTM należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórných w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z meta-analizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (Cook 1997) [16.8.1]:

- Sprecyzowane pytanie kliniczne;
- Pełna strategia wyszukiwania;
- Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych;
- *Critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań;
- Prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórných – przeglądów systematycznych. W celu identyfikacji badań wtórných przeszukano następujące bazy:

- Medline przez Pubmed
- Embase;
- Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*);
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*).

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniach 19 (Embase) oraz 22 (pozostałe bazy) września 2014 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „*present*”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

Wyszukiwanie wstępne doprowadziło do odnalezienia 18 przeglądów systematycznych oraz 1 protokołu przeglądu *Cochrane*, w których oceniano m.in. efektywność kliniczną metforminy stosowanej w leczeniu nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym) (artykuły posegregowanych ze względu na rok publikacji):

1. **Merlotti 2014a:** Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(8):719-27.

2. **Merlotti 2014b**: Merlotti C, Morabito A, Ceriani V, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes in obese at-risk subjects: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2014.
3. **Phung 2012**: Phung OJ, Baker WL, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Oral antidiabetic drugs and regression from prediabetes to normoglycemia: A meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2012;46(4):469-76.
4. **DeFronzo 2011**: DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of beta-cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Aug;96(8):2354-66.
5. **Lamanna 2011**: Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011 Mar;13(3):221-8.
6. **Phung 2011**: Phung OJ, Sood NA, Sill BE, Coleman CI. Oral anti-diabetic drugs for the prevention of Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28(8):948-64.
7. **Lü 2010**: Lü Q, Ke L, Tong N, Cao L, Wu T, Zhang J. Metformin for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 (protokół).
8. **Yuen 2010**: Yuen A, Sugeng Y, Weiland TJ, Jelinek GA. Lifestyle and medication interventions for the prevention or delay of type 2 diabetes mellitus in prediabetes: a systematic review of randomised controlled trials. *Aust N Z J Public Health* 2010 Apr;34(2):172-8.
9. **Lilly 2009**: Lilly [Lily] M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Phys* 2009;55(4):363-9.
10. **Emini-Sadiku 2008**: Emini-Sadiku M, Car N, Metelko Z, Bajraktari G, Morina N, Devolli D. Prevention or delay of type 2 diabetes by pharmacological or lifestyle interventions. *Diabetol Croat* 2008;37(1):23-30.
11. **Norris 2008**: Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R. Screening adults for type 2 diabetes: A review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2008;148(11):855-68.
12. **Salpeter 2008**: Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med* 2008 Feb;121(2):149-57.
13. **Gillies 2007**: Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299.
14. **Waugh 2007**: Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: Literature review and economic modelling. *Health Technol Assess* 2007;11(17):iii-106.

15. **Liberopoulos 2006:** Liberopoulos EN, Tsouli S, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Preventing type 2 diabetes in high risk patients: An overview of lifestyle and pharmacological measures. *Curr Drug Targets* 2006;7(2):211-28.
16. **Curtis 2005:** Curtis J, Wilson C. Preventing type 2 diabetes mellitus. *J Am Board Fam Pract* 2005;18(1):37-43.
17. **Anderson 2005:** Anderson DC, Jr. Pharmacologic prevention or delay of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2005 Jan;39(1):102-9.
18. **Padwal 2005:** Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Várney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(3):736-44.
19. **Santaguida 2005:** Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005 Aug;(128):1-11.

Autorzy niniejszego raportu analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczyli się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 5.

Ze względu na znaczną liczbę odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wytyczne AOTM, autorzy raportu uznali za zasadne, aby poniżej przedstawić opis jedynie najbardziej aktualnych analiz (trzy ostatnie lata tj. 2012 r. - 2014 r.) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO.

Odnaleziono również przegląd systematyczny Hopper 2011 (*Hopper I, Billah B, Skiba M, Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011 Dec;18(6):813-23.*) dla którego nie uzyskano dostępu do publikacji. Należy jednak zauważyć, iż ww. przegląd nie spełnia kryterium aktualności (tj. przeglądy z 3 ostatnich lat).

Dla zadanego przedziału czasowego (2012-2014) odnaleziono 3 przeglądy systematyczne oceniające m.in. efektywność metforminy w leczeniu nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym): *Merlotti 2014a* [11], *Merlotti 2014b* [10], *Phung 2012* [15].

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.

Tabularyczne zestawienie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną MET w leczeniu dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (Merlotti 2014a [11], Merlotti 2014b [10], Phung 2012 [15])

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Merlotti 2012a [11]</p> <p><u>Zródło finansowania:</u> brak danych</p> <p><u>Podtyp badania:</u> IA</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej różnych strategii leczenia stosowanych w prewencji cukrzycy typu 2 (tj. stanie przedcukrzycowym).</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z meta-analizą.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukaniem: do czerwca 2012</p>	<p>Populacja: pacjenci ze stanem przedcukrzycowym (IGT lub IFG + IGT).</p> <p>Interwencja: dieta+aktywność fizyczna; aktywność fizyczna lub edukacja; leki przeciwcukrzycowe (tj. glistazon, metformina, leki stymulujące komórki beta trzustki, inhibitory alfa-glukozydazy), leki hipotensyjne (inhibitory ACE, antagonisty receptorów angiotensynowego, antagonisty wapnia); inne (orlistat, bezafibrat, witaminy, mikroelementy, estrogeny, alkohol, kawa); operacja bariatryczna;</p> <p>Komparator: Brak leczenia;</p> <p>Punkty końcowe: częstość wystąpienia nowych przypadków cukrzycy (skumulowana częstość występowania cukrzycy);</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ badania: badania RCT, badania nierandomizowane (NRCT), badania obserwacyjne opublikowane w postaci pełno tekstowych publikacji (bez względu na zastosowany w badaniu okres obserwacji oraz rasę); przeszukiwane bazy: Medline, Embase, Cochrane Library; referencje odnalezionych artykułów, przeglądów, opinii oraz doniesień konferencyjnych słowa kluczowe: T2DM mellitus, non-insulin-dependent diabetes, prevention, pre-diabetes, impaired fasting glucose (IFG), IGT, obesity, anti-diabetic drugs, intensive lifestyle modification, bariatric surgery; kryteria wykluczenia: badania inne niż CCT (controlled clinical studies); język: brak ograniczeń; inne: zastosowali limit na ludzi oraz typ badania (tj. badania CCT); brak limitu na wiek pacjentów. 	<p>Do przeglądu włączono 71 badań (z łączną liczbą 490 813 pacjentów): 56 RCT oraz 16 nierandomizowanych badań klinicznych. W ramach porównania z metforminą włączono 6 badań (Dpp, IDpp-1, Ratner 2008, Li 1999, Jarrett 1979, DPPPOS).</p> <p>Z uwagi na fakt, iż ww. badania nie analizowały dawki rozpatrywanej w niniejszym przeglądzie (tj. 2x500 mg) lub nie były RCT, nie zostały w nim uwzględnione (tj. w ramach analizy głównej).</p> <p>Badania IDpp-1 oraz Li 1999 zostały uwzględnione w ramach dodatkowych danych z zakresu efektywności klinicznej.</p> <p>Należy jednak podkreślić, iż badania, w których przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa MET zostały opisane w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa (tj. DPP, DPPPOS).</p> <p>Meta-analiza wystąpienia nowych przypadków cukrzycy dla porównania MET vs kontrola wynosi: OR (95% CI) = 0,66 (0,58; 0,76), a zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego jest istotnie mniejsza w grupie MET względem grupy kontrolnej.</p> <p>Autorzy podkreślają, że wyniki ich przeglądu wskazują na kilka strategii leczenia, które zapobiegają wystąpieniu cukrzycy typu 2.</p>
<p>Merlotti 2012b [10]</p> <p><u>Zródło finansowania:</u> brak danych</p> <p><u>Podtyp badania:</u> IA</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej różnych strategii leczenia stosowanych w prewencji cukrzycy typu 2 (tj. stanie przedcukrzycowym) u pacjentów otyłych (BMI \geq30 kg/m²)</p> <p>Synteza wyników: przegląd</p>	<p>Populacja: pacjenci ze stanem przedcukrzycowym (IGT lub IFG + IGT).</p> <p>Populacja: pacjenci z BMI \geq30 kg/m² ze stanem przedcukrzycowym (IGT lub IFG + IGT).</p> <p>Interwencja: dieta+aktywność fizyczna; aktywność fizyczna lub edukacja; leki przeciwcukrzycowe (tj. glistazon, metformina, glinidy, inhibitory alfa-glukozydazy), leki hipotensyjne (inhibitory ACE, antagonisty receptorów angiotensynowego); leki obniżające masę ciała czy obniżające stężenie lipidów (bezafibrat, orlistat, fentermine/topiramat o kontrolowanym uwalnianiu), operacja bariatryczna.</p> <p>Komparator: Brak leczenia;</p> <p>Punkty końcowe: częstość wystąpienia nowych przypadków</p>	<p>Do przeglądu włączono 18 badań (z łączną liczbą 43 669 pacjentów): 15 RCT oraz 3 nierandomizowanych badań klinicznych. W ramach porównania z metforminą włączono jedno badanie – DPP (badanie wyłączone z analizy głównej z powodu nieadekwatnej dawki MET; opisane w POB).</p> <p>Autorzy przeglądu Merlotti 2012b wskazują, że analizowane strategie leczenia są skuteczne w zapobieganiu cukrzycy typu 2 u osób otyłych. Wnioskujeją zatem, o istnieniu kilka możliwości</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wnioski i wnioski
<p>systematyczny z meta-analizą Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do października 2013</p>	<p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT, badania nierandomizowane (NRCT), badania obserwacyjne opublikowane w postaci pełno tekstowych publikacji (bez względu na zastosowany w badaniu okres obserwacji oraz rasę); • przeszukiwane bazy: Medline, Embase, Cochrane Library; referencje odnalezionych artykułów, przeglądów, opinii oraz doniesień konferencyjnych • słowa kluczowe: T2DM, mellitus, non-insulin-dependent diabetes, prevention, pre-diabetes, impaired fasting glucose (IFG), IGT, obesity, anti-diabetic drugs, intensive lifestyle modification, bariatric surgery; • kryteria wykluczenia: badania inne niż CCT (controled clinical studies) • język: brak ograniczeń; • Inne: zastosowali limit na ludzi oraz typ badania (tj. badania CCT); 	<p>cukrzyca typu 2 (skumulowana częstość występowania cukrzycy);</p>	<p>zapobiegania cukrzycy typu 2 u pacjentów otyłych.</p>
<p>Cel: Ocena leków przeciwcukrzycowych w regresji z stanu przedcukrzycowego do uzyskania normoglikemii. Synteza wyników: przegląd systematyczny z meta-analizą. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do listopada 2011 r.</p> <p>Phung 2012 [15] <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak <u>Podtyp badania:</u> IA</p>	<p>Populacja: pacjenci ze stanem przedcukrzycowym (IGT, IFG lub HbA_{1c} pomiędzy 5,7% i 6,7%); Interwencja: leki przeciwcukrzycowe (tiazolidynidony, biguanidy, inhibitory α-glukozydazy, pochodne sulfonylomocznika, meglitynidy lub inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4)); Komparator: placebo /brak leczenia/kontrola; Punkty końcowe: regresja z stanu przedcukrzycowego do normoglikemii; Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT z grupa kontrolną; • przeszukiwane bazy: MEDLINE (1950-listopad 2011), EMBASE (1990-listopad 2011), Cochrane Central Register of Controlled Trials (zaindeksowane: wrzesień 2011); referencje odnalezionych badań, przeglądów • słowa kluczowe: (biguanides, metformin, sulfonyleurea, acetohexamide, cabumtate, chlorpropamide, gliclazide, glipizide, glyburide, glibenclamide, tolazamide, tolbutamide, thiazolidinediones, rosiglitazone, pioglitazone, troglitazone, α-glucosidase inhibitors, acarbose, miglitol, voglibose, meglitinide, nateglinide, repaglinide, dipeptidyl peptidase inhibitor, sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, alogliptin) AND (prediabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance); • język: brak ograniczeń; • inne: badania trwające co najmniej 12 tyg. 	<p>Uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego Phung 2012 badania kliniczne (z łączną liczbą 11 600 pacjentów) dotyczyły zastosowania leków przeciwcukrzycowych w leczeniu stanu przedcukrzycowego (IGT, IFG). Autorzy przeglądu skoncentrowali się na ocenie regresji do normoglikemii. Do przeglądu włączono 13 badań, z czego 4 dotyczyły oceny metforminy (Fang 2004, DPP, Lehtovirta 2001, Li 1999). Jedynie badanie Lehtovirta 2001 zostało włączone do niniejszego raportu. Natomiast badania Li 1999 oraz DPP zostały przedstawione odpowiednio w dodatkowych danych dot. efektywności klinicznej metforminy (rozdział 10) lub w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa (wyłączone z analizy głównej z powodu nieadekwatnej interwencji). Należy podkreślić, iż w przeglądzie zidentyfikowano błędy np. w badaniu Lehtovirta 2001 oceniana dawka MET to 500 mg dwa razy dziennie, a nie jak błędnie podali autorzy przeglądu Phung 2012 3x250 mg; rok referencji badania Li 1999 został błędnie podany jako 2001.</p> <p>Wnioski: Zastosowanie leków przeciwcukrzycowych (w tym metforminy) istotnie wpływa na regresję do normoglikemii. Obliczony iloraz szans wynosi 2,03 (95% CI: 1,54; 2,67), a zatem szansa wystąpienia</p>	

Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			powrotu do normoglikemii jest dwukrotnie większa w grupie leków przeciwcukrzycowych względem grupy kontrolnej (placebo/kontrola).

CCT - badania kliniczno-kontrolne (ang. *controlled clinical studies*); MET - metformina, PL - placebo

7. WYNIK WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO OPUBLIKOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane, opublikowane badania kliniczne z grupami równoległymi (*podtyp II A*), w których oceniano efektywność kliniczną metforminy stosowanej doustnie w dawce 500 mg dwa razy na dobę łącznie z postępowaniem behawioralnym w porównaniu z: placebo (*Lehtovirta 2001* [1]) lub brakiem leczenia farmakologicznego (*Hydrie 2012* [2]) podawanym łącznie z postępowaniem behawioralnym w populacji dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Okres obserwacji przedstawiony w badaniu *Lehtovirta 2001* wynosi 6 miesięcy, natomiast w badaniu *Hydrie 2012* - 18 miesięcy. Z uwagi na znaczące rozbieżności w okresach obserwacji ww. badań klinicznych, odstąpiono od przeprowadzenia statystycznej agregacji danych (tj. meta-analizy).

Należy zaznaczyć, iż w ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono również dwa badania kliniczne – *Li 1999* oraz *IDPP-1*, które zostały wyłączone z niniejszego przeglądu z uwagi na nieadekwatną interwencję (w badaniu *IDPP-1* metformina podawana była w dawce 250 mg dwa razy dziennie, natomiast w badaniu *Li 1999* metformina podawana była w dawce 250 mg 3 razy dziennie). W związku z faktem, iż w ww. badaniach (*Li 1999*, *IDPP-1*) mamy do czynienia z:

- populacją zgodną z predefiniowaną;
- długim okresem leczenia oraz obserwacji (1 rok w przypadku badania *Li 1999* oraz 3 lata w przypadku badania *IDPP-1*);
- oceną klinicznie istotnych punktów końcowych (tj. częstość wystąpienia nowych przypadków cukrzycy) oraz
- z dzienną dawką metforminy stanowiącą $\frac{1}{2}$ (*IDPP-1*) lub $\frac{3}{4}$ (*Li 1999*) dziennej dawki ocenianej interwencji (dodatkowo w badaniu *IDPP-1* rozpatrywana dawka metforminy tj. 500 mg dwa razy dziennie była przez krótki czas, tj. 40 dni, stosowana przez część pacjentów),

autorzy raportu uznali za zasadne ich włączenie w ramach dodatkowych danych z zakresu efektywności klinicznej metforminy.

8. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: MET_{SMA} VS PL_{SMA} U PACJENTÓW Z NIEPRAWIDŁOWĄ TOLERANCJĄ GLUKOZY (6 MIESIĘCY)

8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono jedno, pierwotne badanie z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące MET_{SMA} z PL_{SMA}: *Lehtovirta 2001*.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Lehtovirta* z 2001 roku [1]).

W badaniu *Lehtovirta 2001* bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania metforminy w dawce 500 mg dwa razy dziennie z placebo w populacji dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy określona kryteriami WHO. Informacje zawarte w publikacji wskazują, iż najprawdopodobniej wszyscy pacjenci kontynuowali rozpoczętą 12 miesięcy wcześniej terapię behawioralną (tj. dieta + aktywność fizyczna), zakwalifikowaną przez autorów raportu jako standardowe poradnictwo (opieka) medyczne (SMA)³. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji MET_{SMA} vs PL_{SMA} w 6-miesięcznym okresie leczenia.

Należy zaznaczyć, iż autorzy raportu stosowali wymiennie sformułowania w zakresie terapii behawioralnej określonej jako SMA (ang. *standard medical advice*): standardowe poradnictwo medyczne lub standardowa opieka medyczna (oba pojęcia uznawano za swoje synonimy).

Badanie *Lehtovirta 2001* jest wieloośrodkowym badaniem z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem próby. Blokową procedurę randomizacji ze stratyfikacją ze względu na wiek oraz wartość BMI, przeprowadzono w stosunku 1:1.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *Lehtovirta 2001*.

Tabela 3.
Charakterystyka badania włączonego do analizy: *Lehtovirta 2001*

Badanie		<i>Lehtovirta 2001 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		3/5 [^]
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 4 ośrodki (Finlandia)
Metodyka	Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM).
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: MET _{SMA} vs PL _{SMA} . Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na wiek oraz BMI. Nie przedstawiono danych, które pozwoliłyby stwierdzić, że utajnienie procesu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>) zostało zachowane.

³ Jeżeli w badaniu było wprost napisane, że w danej grupie oprócz leczenia farmakologicznego (w postaci metforminy) stosowano np. modyfikację stylu życia (LSM) lub standardową opieką medyczną (SMA) to przyjmowano zapis MET+LSM lub MET+SMA. Jeżeli jednak autorzy badania sami nie wskazali takiego zapisu, a zidentyfikowano dane stanowiące o edukacji w zakresie postępowania behawioralnego przyjmowano zapis w postaci indeksu dolnego (tj. MET_{LSM} lub MET_{SMA} itd.).

Badanie		Lehtovirta 2001 (II A)
	Zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i>). Nie przedstawiono opisu zastosowanej metody podwójnego zaślepienia.
	Hipoteza badawcza	Autorzy badania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. Badanie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ($p=0,05$) z mocą statystyczną 80% wykryć 20% różnice pomiędzy porównywanymi grupami.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nowe przypadki cukrzycy; ▪ Kontrola glikemii (FPG, OGTT); ▪ Powrót do prawidłowej wartości glikemii (normalizacja poziomu glikemii); ▪ Parametry dotyczące masy ciała (masa ciała, masa tłuszczowa, masa beztłuszczowa); ▪ Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (tj. profil lipidowy: trójglicerydy, cholesterol, lipoproteiny wysokiej gęstości: HDL, HDL₂, HDL₃; ciśnienie krwi; ▪ Parametry metaboliczne. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zdarzenia niepożądane.
Informacje o utracie pacjentów z badania		Autorzy badania nie przedstawili szczegółowych danych dotyczących informacji o utracie pacjentów z badania. Zaznaczono jedynie, że odnotowane żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane nie skutkowały przerwaniem leczenia.
Analiza ITT		Autorzy nie przedstawili danych na jaką populację pacjentów zostały przedstawione wyniki analizy. A zatem autorzy raportu zastosowali podejście konserwatywne i wszystkie wyniki przedstawili na populację ITT (czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji).
Utrata pacjentów z badania		Brak danych.
Źródła finansowania		<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Sigrid Juselius Foundation,</i> ▪ <i>Finnish Diabetes Research Societ,</i> ▪ <i>Orion Pharmaceuticals, Espoo, Finland</i> ▪ <i>Lipha Pharmaceuticals, France</i>
Publikacje/inne źródła danych		<i>Lehtovirta 2011 [1]</i>
Identyfikator badania		brak danych

^Badanie uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje średnia wiarygodność;

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTM w skali Jadad, badanie *Lehtovirta 2001* jest wiarygodnym źródłem danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (3 punktów na 5 możliwych – punktacja obniżona ze względu na brak opisu przeprowadzonej metody podwójnego zaślepienia oraz informacji o utracie pacjentów z badania).

Autorzy nie przedstawili danych na jaką populację pacjentów zostały przedstawione wyniki analizy. A zatem autorzy raportu zastosowali podejście konserwatywne i wszystkie wyniki przedstawili na populację ITT (czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji).

8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Lehtovirta 2001* przedstawiono poniżej.

Tabela 4.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Lehtovirta 2001*

<i>Lehtovirta 2001 (II A)</i>	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety i mężczyźni w wieku 37-70 lat, którzy udzielili pisemnie świadomej zgody na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek związków z nim procedur; ▪ Pacjenci z nieprawidłową tolerancją glukozy, określoną kryteriami WHO potwierdzoną w dwóch kolejnych pomiarach* przy pomocy doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT); ▪ Wskaźnik masy ciała BMI w przedziale 25-35 kg/m²; ▪ Krewni pierwszego stopnia chorych na cukrzycę typu 2.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne choroby endokrynne; ▪ Choroby nerek lub wątroby

*Wszyscy pacjenci 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania mieli wykonywany pierwszy test OGTT, który wskazał na obecność u nich nieprawidłowej tolerancji glukozy. Jeżeli po 12 miesiącach (podczas, których pacjenci stosowali postępowanie behawioralne) powtórny test OGTT wskazywał na IGT, pacjent został włączano do badania;

W publikacji *Lehtovirta 2001* zawarto informację, iż wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem badania podpisali pisemną zgodę na jego przeprowadzenie.

Randomizacją w badaniu *Lehtovirta 2001* objęto 40 pacjentów spełniających powyższe kryteria (20 pts przydzielonych do grupy MET_{SMA} oraz 20 pts zakwalifikowanych do grupy PL_{SMA}). Liczba pacjentów, u których w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (okres skryningu) zdiagnozowano IGT wynosiła 174 pacjentów (pierwszy test OGTT wskazujący na obecność IGT), z czego finalnie do badania włączono jedynie 40 pacjentów (tj. pacjentów, którzy po 12 miesiącach stosowania terapii behawioralnej w dalszym ciągu mieli nieprawidłową tolerancję glukozy, potwierdzoną w drugim teście OGTT).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Lehtovirta 2001*)

Parametr	<i>Lehtovirta 2001 (II A)</i>	
	MET _{SMA}	PL _{SMA}
Liczebność populacji, N	20	20
Wiek w latach, średnia (SD)	57,3 (8,0)	58,6 (12,0)
Płeć męska, n (%)	14 (70*)	11 (55*)
Płeć żeńska, n (%)	6 (30*)	9 (45*)
Średnia masa ciała w kg (SD)	91,0 (17,9)	87,8 (18,8)
Wskaźnik masy ciała BMI w kg/m ² (SD)	29,8 (4,0)	30,2 (3,2)
Poziom glukozy na czczo w mmol/l (SD)	5,3 (0,4)	5,4 (0,9)
Poziom glukozy po obciążeniu (OGTT) w mmol/l (SD)	8,1 (0,9)	8,1 (1,8)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej *Lehtovirta 2001* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 40 pacjentów (powyżej 37 r.ż.) z nieprawidłową tolerancją glukozy tj. stanie przedcukrzycowym, gdy za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *Lehtovirta 2001* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. Istotnym jest fakt, iż pomiędzy porównywanymi grupami nie zidentyfikowano różnic w zakresie postępowania behawioralnego (tj. dieta / aktywność fizyczna/ palenie papierosów).

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na zgodność populacji uwzględnionej w badaniu z populacją docelową objętą wnioskiem refundacyjnym (tj. zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Metformax 500). Analizowana populacja pacjentów, rok przed włączeniem do badania *Lehtovirta 2001* miała zdiagnozowaną nieprawidłową tolerancję glukozy (potwierdzoną testem OGTT), która pomimo 12-miesięcznego stosowania postępowania behawioralnego, w momencie włączania do badania nadal wykazywała nieprawidłowy poziom glukozy mierzony testem OGTT.

8.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (MET_{SMA} vs PL_{SMA}) zastosowanych w badaniu *Lehtovirta 2001*. Okres leczenia metforminą i placebo (wraz z postępowaniem behawioralnym) wynosił 6 miesięcy. Po tym okresie pacjenci przerywali leczenie, ale mogli uczestniczyć przez kolejne 6 miesięcy w badaniu otwartym i powtórzyć test obciążenia glukozą (OGTT).

Tabela 6.
Charakterystyka interwencji (*Lehtovirta 2001*)

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>Lehtovirta 2001 (II A)</i>	MET _{SMA}	metformina w dawce 500 mg dwa razy dziennie†	doustnie w postaci tabletek	6 msc [^]
	PL _{SMA}	placebo imitujące interwencję†		

I – interwencja. †Informacje zawarte w publikacji wskazują, iż najprawdopodobniej wszyscy pacjenci kontynuowali rozpoczętą 12 miesięcy wcześniej terapię behawioralną (tj. dieta+aktywność fizyczna), zakwalifikowaną przez autorów raportu jako standardowe poradnictwo medyczne (SMA);

[^]6 miesięcy leczenia + 6 miesięcy okresu *follow-up*

Na początku badania oraz po 6 miesiącach leczenia u wszystkich pacjentów wykonano test tolerancji glukozy (OGTT) oraz badanie za pomocą techniki hiperinsulinowej klamry euglikemicznej celem oceny wrażliwości tkanek na insulinę. Badanie za pomocą techniki hiperinsulinowej klamry euglikemicznej polega na stałej dożylniej infuzji insuliny ze znaną szybkością tak, aby utrzymać względnie stałe stężenie insuliny w surowicy krwi. Po 150 min takiego wlewu insuliny wpływ wątroby i trzustki na gospodarkę węglowodanową jest minimalny. Jednocześnie podaje się glukozę w ciągłym wlewie dożylnym z tak dobraną szybkością, aby utrzymać stałe fizjologiczne stężenie tego cukru w surowicy krwi. Miarą oporności na insulinę jest w tym teście poziom glukozy we krwi w ciągu ostatnich 60 min badania, tak zwany *steady-state plasma glucose* (SSPG).

8.4. Skuteczność kliniczna

Punkty końcowe skuteczności klinicznej oceniane w badaniach *Lehtovirta 2001* i sposoby oceny

przedstawiono w tabeli poniżej.

Autorzy nie przedstawili danych na jaką populację pacjentów zostały przedstawione wyniki analizy. A zatem autorzy raportu zastosowali podejście konserwatywne i wszystkie wyniki przedstawili na populację ITT (czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji).

Tabela 7.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Lehtovirta 2001)

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników [†]
Nowe przypadki cukrzycy	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja do cukrzycy w 6-miesięcznym okresie leczenia. 	OR (95% CI)
Kontrola glikemii	<ul style="list-style-type: none"> Średnia końcowa stężenia glikemii na czczo (FPG, <i>fasting plasma glucose</i>) oraz glikemii w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy (OGTT, <i>oral glucose tolerance test</i>) po 6 miesiącach leczenia. Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania dla różnicy średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET_{SMA} a PL_{SMA}. 	MD (95% CI), p [‡]
Normalizacja poziomu glikemii	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali normalizację poziomu glikemii. 	OR (95% CI)
Parametry dotyczące masy ciała	<ul style="list-style-type: none"> Średnie końcowe wyniki dotyczące oceny masy ciała, masy tłuszczowej oraz beztłuszczowej po 6 miesiącach leczenia. Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania dla różnicy średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET_{SMA} a PL_{SMA}. 	MD (95% CI), p [‡]
Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych	<ul style="list-style-type: none"> Średnie końcowe wyniki dotyczące oceny czynników chorób sercowo-naczyniowych: ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, cholesterol (całkowity, HDL, HDL₂, HDL₃, trójglicerydy) po 6 miesiącach leczenia. Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania dla różnicy średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET_{SMA} a PL_{SMA}. 	MD (95% CI), p [‡]
Pomiar stężenia insuliny	<ul style="list-style-type: none"> Średnie końcowe wyniki stężenia insuliny na czczo oraz w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy po 6 miesiącach leczenia. Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania dla różnicy średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET_{SMA} a PL_{SMA}. 	MD (95% CI), p [‡]
Parametry metaboliczne	<ul style="list-style-type: none"> Średnie końcowe wyniki dotyczące oceny parametrów metabolicznych (oksydacja glukozy, oksydacja lipidów, oksydacja białek, wydatek energetyczny, wolne kwasy tłuszczowe) po 6 miesiącach leczenia. Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania dla różnicy średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET_{SMA} a PL_{SMA}. 	MD (95% CI), p [‡]

[†] - sposób przedstawienia wyników w analizie klinicznej; [‡]parametry przedstawione przez autorów badania

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych.

8.4.1. Nowe przypadki cukrzycy

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wystąpienia w analizowanym okresie leczenia (tj. 6 miesięcy) nowych przypadków cukrzycy.

Tabela 8.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia nowych przypadków cukrzycy; MET_{SMA} vs PL_{SMA} (Lehtovirta 2001)

Badanie	I	N	n (%)*	OR (95% CI)	NNT/NIH (95% CI)	GRADE
Lehtovirta 2001 (II A)	MET _{SMA}	20	1 (5,0)	1,0 (0,01; 82,58)	-	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	1 (5,0)			

*Obliczone na podstawie dostępnych danych. M(N)–ograniczenia; mała liczebność próby.

Wyniki przedstawione powyżej wskazują, iż nowe przypadki cukrzycy zarejestrowano u jednego pacjenta z grupy MET_{SMA} oraz u jednego pacjenta z grupy kontrolnej.

Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 1,0 (95% CI: 0,01; 82,58) i nie wykazuje istotności statystycznej. Brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami może być podyktowany zbyt krótkim okresem obserwacji oraz małą wielkością próby.

8.4.1. Kontrola glikemii

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące średnich końcowych wyników stężenia glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) oraz glikemii w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) po 6 miesiącach leczenia.

Tabela 9.
Różnice średnich końcowych wyników oceny parametrów kontroli glikemii (FPG, OGTT) po 6 miesiącach terapii; MET_{SMA} vs PL_{SMA} (Lehtovirta 2001)

Parametr	I	N	Okres wyjściowy (SD)	Okres po 6 msc (SD)	Różnica średnich końcowych, (95% CI)	p*	GRADE
FPG (mmol/l)	MET _{SMA}	20	5,3 (0,4)	4,9 (0,4)	-0,4 (-0,83; 0,03)	0,08	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	5,4 (0,9)	5,3 (0,9)			
OGTT (mmol/l)	MET _{SMA}	20	8,1 (0,9)	7,6 (1,8)	0,1 (1,02; 1,22)	NS	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	8,1 (1,8)	7,5 (1,8)			

*Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania dla różnicy średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET_{SMA} a PL_{SMA}. M(N)–ograniczenia; mała liczebność próby.

Po 6-miesięcznym okresie leczenia, większe obniżenie stężenia glikemii na czczo względem wartości wyjściowych odnotowano w grupie metforminy (spadek o 0,4 mmol/l) w porównaniu do grupy placebo (spadek o 0,1 mmol/l). Na podstawie danych przedstawionych w tabeli powyżej można wnioskować, iż przyjmowanie metforminy dwa razy dziennie w dawce 500 mg przez okres

6 miesięcy (łącznie z postępowaniem behawioralnym) wiąże się ze statystycznie istotnie większą redukcją stężenia FPG w porównaniu do placebo ($p = 0,08$).

W okresie wyjściowym glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) w obu porównywanych grupach wynosiła 8,1 mmol/l, wskazując na nieprawidłową tolerancję glukozy. Po 6 miesiącach leczenia, zarówno w grupie placebo, jak i w grupie metforminy glikemia spadła do poziomu 7,6 – 7,5 mmol/l (a zatem poniżej poziomu 7,8 mmol/l), świadcząc o uzyskaniu prawidłowej tolerancji glukozy. Obliczona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi różnica nie wykazuje znamienności statystycznej.

Podsumowując można stwierdzić, iż podawanie pacjentom metforminy w dawce 2x500 mg łącznie z dietą oraz aktywnością fizyczną wpływa na uzyskanie prawidłowej tolerancji glukozy. Brak znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami jest podyktowany zbyt krótkim okresem obserwacji oraz małą wielkością próby.

Autorzy próby klinicznej *Lehtovirta 2001* zaznaczyli, że w okresie 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania (podczas, których pacjenci stosowali dietę oraz aktywność fizyczną) średnie stężenie glukozy w osoczu krwi na czczo wynosiło w obu grupach 5,8 mmol/l ($\pm 0,9$), wskazując na nieprawidłową glikemii na czczo oraz uległo znaczącej redukcji w okresie wyjściowym niniejszego badania (tj. po 12 miesiącach leczenia behawioralnego) do wartości 5,3- 5,4 mmol/l ($\pm 0,9$) wskazując na uzyskanie prawidłowej glikemii na czczo. Natomiast w zakresie glikemii w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy na 12 miesięcy przed włączeniem do badania wartości te wynosiły 8,7 ($\pm 1,8$) mmol/l w grupie MET_{SMA} oraz 8,6 ($\pm 1,3$) mmol/l w grupie PL (wskazując na IGT) oraz spadły w obu grupach do poziomu 8,1 mmol/l, świadcząc o utrzymującej się nieprawidłowej tolerancji glukozy, pomimo stosowania postępowania behawioralnego.

W okresie *follow-up* (dodatkowe 6 miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia tj. łącznie 12 msc) poprawa tolerancji glukozy została utrzymana w grupie metforminy (FPG: 5,1 $\pm 0,9$ mmol/l; OGTT: 7,0 $\pm 1,8$ mmol/l), natomiast w grupie placebo odnotowano tendencję pogorszenia, zwłaszcza wartości OGTT (FPG: 5,3 $\pm 0,9$ mmol/l; OGTT: 7,8 $\pm 2,25$ mmol/l).

A zatem, jedynie pacjenci stosujący metforminę utrzymali efekt prawidłowej tolerancji glukozy, skąd można wnioskować o trwałym efekcie leczenia ocenianą interwencją.

8.4.1. Normalizacja poziomu glikemii

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wystąpienia w analizowanym okresie leczenia (tj. 6 miesięcy) normoglikemii (regresja do prawidłowego poziomu glikemii).

Tabela 10.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia normoglikemii; MET_{SMA} vs PL_{SMA} (*Lehtovirta 2001*)

Badanie	I	N	n (%*)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<i>Lehtovirta 2001 (II A)</i>	MET _{SMA}	20	8 (40,0)	1,56 (0,35; 7,11)	-	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	6 (30,0)			

*Obliczone na podstawie dostępnych danych. M(N)–ograniczenia; mała liczebność próby.

Po pół rocznym okresie leczenia prawie połowa pacjentów z grupy metforminy (40%) oraz 30% pacjentów z grupy placebo uzyskała normalizację poziomu glikemii. Obliczony iloraz szans wystąpienia normoglikemii dla analizowanego okresu leczenia wynosi 1,56 (95% CI: 0,35; 7,11) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Brak znamienności pomiędzy porównywanymi grupami jest najprawdopodobniej podyktowany zbyt krótkim okresie obserwacji oraz małą liczebnością próby.

8.4.1. Parametry dotyczące masa ciała

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące średnich końcowych wyników oceny masy ciała, masy tłuszczowej oraz beztłuszczowej po 6 miesiącach leczenia.

Tabela 11.
Różnice średnich końcowych wyników dotyczących parametrów masy ciała oceny po 6 miesiącach terapii; MET_{SMA} vs PL_{SMA} (Lehtovirta 2001)

Parametr	I	N	Okres wyjściowy (SD)	Okres po 6 msc (SD)	Różnica średnich końcowych, (95% CI)	p*	GRADE
Masa ciała (kg)	MET _{SMA}	20	91,0 (17,9)	88,4 (18,8)	1,8 (-9,58; 13,18)	0,07	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	87,8 (18,8)	86,6 (17,9)			
FFM (kg)	MET _{SMA}	20	65,3 (13,4)	64,5 (14,3)	4,6 (-3,23; 12,43)	NS	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	59,7 (8,9)	59,9 (10,7)			
Masa tłuszczowa (%)	MET _{SMA}	20	28,5 (4,9)	28,2 (4,9)	-0,7 (-5,15; 3,75)	NS	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	29,3 (8,9)	28,9 (8,9)			

*Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania dla różnicy średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET_{SMA} a PL_{SMA}. FFM (ang. *fat-free-mass*) – masa beztłuszczowa. M(N)– ograniczenia; mała liczebność próby.

Po 6 miesiącach leczenia w grupie metforminy odnotowano redukcję masy ciała o 2,6 kg względem 1,2 kg w grupie placebo. Należy przy tym zaznaczyć, iż po 6 miesiącach leczenia pomiędzy porównywanymi grupami (MET_{SMA} vs PL_{SMA}) ocena parametrów masy tłuszczowej oraz beztłuszczowej (FFM) utrzymywała się na podobnym, stałym poziomie względem wartości wyjściowych (średnie zmiany nie wykazują istotności statystycznej).

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli powyżej można wnioskować, iż przyjmowanie metforminy dwa razy dziennie w dawce 500 mg przez okres 6 miesięcy wiąże się z statystycznie istotnie większą redukcją masy ciała w porównaniu do placebo (p = 0,07).

Autorzy próby klinicznej *Lehtovirta 2001* zaznaczyli, że w okresie 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania średnia masa ciała w obu grupach (MET_{SMA} vs PL_{SMA}) utrzymywała się na stałym poziomie względem wartości wyjściowych niniejszego badania (brak wahan masy ciała): MET_{SMA}: 89,6 (±17) vs PL_{SMA}: 87,3 (±19,2). A zatem, odnotowano istotny statystycznie spadek masy ciała w grupie metforminy jest związany z zastosowanym leczeniem.

W okresie *follow-up* (dodatkowe 6 miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia tj. łącznie 12 msc) masa ciała pacjentów z grupy metforminy została względnie utrzymana ($88,8 \pm 17,4$ kg; niewielki wzrost masy ciała o jedyne $+0,4\%$), natomiast w przypadku grupy placebo znaczący przyrost masy ciała względem wartości na koniec leczenia (tj. $88,7 \pm 17$ kg; wzrost wagi o $+2,5\%$).

8.4.2. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

W badaniu *Lehtovirta 2001* oceniano wpływ zastosowanej terapii na parametry kardio-metaboliczne. Autorzy analizy zdecydowali o przedstawieniu danych dotyczących średnich końcowych wyników dotyczących oceny stężenia lipidów oraz ciśnienia krwi dla 6-miesięcznego okresu leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Różnice średnich końcowych wyników oceny czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych po 6 miesiącach terapii; MET_{SMA} vs PL_{SMA} (*Lehtovirta 2001*)

Parametr	I	N	Okres wyjściowy (SD)	Okres po 6 msc (SD)	Różnica średnich końcowych, (95% CI)	p*	GRADE
Ciśnienie skurczowe (mmHg)	MET _{SMA}	20	143 (18)	135 (13)	-2,0 (-13,2; 9,2)	NS	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	142 (22,0)	137 (22)			
Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)	MET _{SMA}	20	86 (18)	82 (18)	-2,0 (-13,16; 9,16)	NS	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	85 (18)	84 (18)			
Cholesterol (mmol/l)	MET _{SMA}	20	5,3 (0,9)	5,2 (0,9)	-0,4 (-0,96; 0,16)	NS	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	5,5 (0,9)	5,6 (0,9)			
Trójglicerydy (mmol/l)	MET _{SMA}	20	1,53 (0,67)	1,63 (0,71)	-0,12 (-0,65; 0,41)	NS	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	1,42 (0,49)	1,75 (0,98)			
HDL (mmol/l)	MET _{SMA}	20	1,09 (0,27)	1,08 (0,22)	0,11 (-0,03; 0,25)	NS	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	1,05 (0,22)	0,97 (0,22)			
HDL ₂ (mmol/l)	MET _{SMA}	20	0,58 (0,13)	0,59 (0,13)	0,06 (-0,02; 0,14)	NS	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	0,56 (0,18)	0,53 (0,13)			
HDL ₃ (mmol/l)	MET _{SMA}	20	0,50 (0,13)	0,48 (0,09)	0,04 (-0,03; 0,11)	NS	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	0,49 (0,09)	0,44 (0,13)			

*Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania dla różnicy średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET_{SMA} a PL_{SMA}. NS – wynik nieistotny statystycznie.
HDL (ang. *High Density Lipoprotein*) - lipoproteina wysokiej gęstości (frakcja lipoproteiny osocza krwi o wysokiej gęstości). HDL₂ oraz HDL₃ - subfrakcje HDL;
M(N) – ograniczenia; mała liczebność próby.

Przedstawione powyżej dane wskazują, iż w przypadku oceny wszystkich analizowanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (tj. ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego,

oceny stężenia lipidów), zarówno średnie wyniki końcowe (na podstawie różnicy średnich obliczonej przez autorów raportu), jak i średnie zmiany (na podstawie istotności statystycznej podanej przez autorów badania) po 6 miesiącach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych są statystycznie nieistotne, a tym samym mówią o braku znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (MET_{SMA} vs PL_{SMA}).

Należy zaznaczyć, iż po 6 miesiącach leczenia ciśnienie skurczowe oraz rozkurczowe zostało wyrównane do poziomu zalecanego przez PTD 2014 (tj. < 140 mmHg dla ciśnienia skurczowego oraz < 85 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego) w obu porównywanych grupach. Wynika to z faktu, iż wszyscy pacjenci oprócz analizowanych interwencji (MET_{SMA} vs PL_{SMA}), stosowali postępowanie behawioralne, które ma kluczowe znaczenie w prewencji i opóźnieniu rozwoju cukrzycy typu 2.

8.4.1. Pomiar stężenia insuliny

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące średnich końcowych wyników stężenia insuliny na czczo oraz w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy po 6 miesiącach leczenia.

Insulina jest hormonem białkowym produkowanym i wydzielanym przez komórki beta trzustki. Insulina reguluje gospodarkę węglowodanową, lipidową i białkową. Oznacza to, że hormon ten powoduje nie tylko spadek stężenia glukozy we krwi, ale jest też jedną z substancji o silnym działaniu anabolicznym, tzn. powodującym rozbudowę tkanek.

Tabela 13.
Różnice średnich końcowych wyników stężenia insuliny na czczo oraz w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy po 6 miesiącach terapii; MET_{SMA} vs PL_{SMA} (Lehtovirta 2001)

Parametr	I	N	Okres wyjściowy (SD)	Okres po 6 msc (SD)	Różnica średnich końcowych, (95% CI)	p*	GRADE
Insulina na czczo (pmol/l)	MET _{SMA}	20	87 (53)	66 (31)	-23 (-46,95; 0,95)	0,14	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	88 (45)	89 (45)			
Insulina po obciążeniu (pmol/l)	MET _{SMA}	20	781 (453)	558 (364)	13 (-226,63; 252,63)	NS	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	745 (704)	545 (408)			

*Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania dla różnicy średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET_{SMA} a PL_{SMA}. M(N)–ograniczenia; mała liczebność próby

Dane powyżej wskazują, że pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano różnic znamienych statystycznie w ocenie zarówno stężenia insuliny na czczo, jak i po obciążeniu glukozą. Otrzymane wyniki średnich końcowych, jak i wartości średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych (na podstawie wartości p) są nie istotne statystycznie.

8.4.1. Parametry metaboliczne

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące analizowanych parametrów metabolicznych po 6 miesiącach leczenia.

Tabela 14.
Różnice średnich końcowych wyników analizowanych parametrów metabolicznych; MET_{SMA} VS PL_{SMA} (Lehtovirta 2001)

Parametr	I	N	Okres wyjściowy (SD)	Okres po 6 miesiącach (SE)	Różnica średnich końcowych (95% CI)	p ¹	GRADE
Wartości podstawowe (basal values)							
Oksydacja glukozy [^]	MET _{SMA}	20	9,6 (4,4)	11,2 (4,0)	1,9 (-0,71; 4,51)	NS	średnia _{M(N)}
	PL _{SMA}	20	9,9 (3,1)	9,3 (4,4)			
Oksydacja lipidów ^{^^}	MET _{SMA}	20	3,1 (0,9)	3,2 (0,9)	-0,3 (-0,86; 0,26)	NS	średnia _{M(N)}
	PL _{SMA}	20	3,3 (0,9)	3,5 (0,9)			
Oksydacja białek ^{^^}	MET _{SMA}	20	0,8 (0,4)	0,7 (0,4)	-0,1 (-0,35; 0,15)	NS	średnia _{M(N)}
	PL _{SMA}	20	0,8 (0,4)	0,8 (0,4)			
Wydatek energetyczny (kcal/min)	MET _{SMA}	20	1,19 (0,22)	1,24 (0,27)	0,09 (-0,04; 0,22)	0,09	średnia _{M(N)}
	PL _{SMA}	20	1,14 (0,13)	1,15 (0,13)			
Wolne kwasy tłuszczowe (FFA) (μmol/l)	MET _{SMA}	20	699 (179)	681 (179)	36 (-91,04; 163,04)	NS	średnia _{M(N)}
	PL _{SMA}	20	660 (223)	645 (228)			
Wartości po stymulacji insuliną (insulin-stimulated values)							
Metabolizm glukozy [^]	MET _{SMA}	20	28,7 (13)	34,4 (10,7)	0,6 (-7,09; 8,29)	0,01	średnia _{M(N)}
	PL _{SMA}	20	37,2 (15,6)	33,8 (13,9)			
Oksydacja glukozy [^]	MET _{SMA}	20	16,6 (3,6)	19,1 (4,4)	1,6 (-1,59; 4,79)	0,03	średnia _{M(N)}
	PL _{SMA}	20	18,0 (3,6)	17,5 (5,8)			
Glukoza zmagazynowana [^]	MET _{SMA}	20	12,3 (11,2)	15,3 (8,9)	-1,3 (-7,71; 5,11)	0,16	średnia _{M(N)}
	PL _{SMA}	20	18,7 (13,4)	16,6 (11,6)			
Oksydacja lipidów [^]	MET _{SMA}	20	2,2 (0,9)	1,6 (1,3)	-0,4 (-1,21; 0,41)	0,07	średnia _{M(N)}
	PL _{SMA}	20	1,9 (1,3)	2,0 (1,3)			
Oksydacja białek ^{^^}	MET _{SMA}	20	0,5 (0,4)	0,7 (0,4)	0,1 (-0,15; 0,35)	NS	średnia _{M(N)}
	PL _{SMA}	20	0,5 (0,4)	0,6 (0,4)			
Wydatek energetyczny (kcal/min)	MET _{SMA}	20	1,25 (0,22)	1,27 (0,22)	0,08 (-0,03; 0,19)	NS	średnia _{M(N)}
	PL _{SMA}	20	1,17 (0,13)	1,19 (0,13)			
Wolne kwasy tłuszczowe (FFA) (μmol/l)	MET _{SMA}	20	177 (98)	159 (72)	0,0 (-44,32; 44,32)	NS	średnia _{M(N)}
	PL _{SMA}	20	133 (53)	159 (71)			

*Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania dla różnicy średnich zmian po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET_{SMA} a PL_{SMA}. ^ μmol/kg FFM/min; ^^ mg/kg FFM/min. M(N)-ograniczenia; mała liczebność próby.

Stężenie glukozy oraz insuliny w stanie *steady-state* w ciągu ostatnich 60 minut w okresie wyjściowym oraz po 6 miesiącach leczenia nie wykazywało różnic, zarówno w grupie metforminy (okres wyjściowy: glukoza – 5,5±0,9 mmol/l oraz insulina: 518±103 pmol/l; okres po 6 msc: glukoza – 5,6±0,4 mmol/l oraz insulina – 534 ±98 pmol/l), jak i w grupie placebo (okres wyjściowy: glukoza – 5,4±0,4 mmol/l oraz insulina: 520 ±111 pmol/l; okres po 6 msc: glukoza – 5,3±0,4 mmol/l oraz insulina – 536±76 pmol/l).

Wskaźnik metabolizmu glukozy przed zastosowanym leczeniem był nieznacznie wyższy (jednak nie wykazywał znamienności statystycznej) w grupie placebo niż w grupie metforminy; nie wykazano korelacji między odpowiedzią na leczenie a wynikami sprzed leczenia.

Pomiędzy grupą metforminy a placebo nie wykazano istotnych różnic statystycznie w ocenie podstawowe wartości oksydacji glukozy. Wartości po stymulacji insuliną w zakresie oceny metabolizmu glukozy wskazują statystycznie istotny wzrost tego wskaźnika w grupie MET_{SMA} względem PL_{SMA} (p=0,01).

6-miesięczne leczenie metforminą spowodowało 20% poprawę metabolizmu glukozy po stymulacji insuliną w porównaniu z placebo (p = 0,01), co wpłynęło na istotne zwiększenie oksydacji glukozy. Zmiany te były związane z poprawą tolerancji glukozy, która utrzymywała się w okresie 12 miesięcy obserwacji.

W wyniku zwiększenia utleniania (oksydacji) glukozy 6-miesięczne leczenie metforminą wiązało się z istotnie lepszą redukcją (p = 0,07) oksydacji lipidów (spadek o 0,6 mg/kg FFM/min) w porównaniu z placebo (wzrost 0 0,1 mg/kg FFM/min).

W ocenie wydatku energetycznego pomiędzy analizowanymi grupami (MET_{SMA} vs PL_{SMA}) nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

8.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Lehtovirta 2001* analizowali bezpieczeństwo (tj. żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądanych) porównywanych interwencji (MET_{SMA} vs PL_{SMA}) po 6 miesiącach leczenia. Wyniki zostały przedstawione na populację wszystkich poddanych procesowi randomizacji pacjentów, czyli na populację ITT.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że różnice dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

8.5.1. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane

W obserwacji *Lehtovirta 2001* analizowano częstość wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń

niepożądanych. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych;
MET_{SMA} VS PL_{SMA} (Lehtovirta 2001)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE ^a
Lehtovirta 2001 (II A)	MET _{SMA}	20	8 (40)	2,0 (0,43; 9,83)	-	średnia ^{M(N)}
	PL _{SMA}	20	5 (25)			

M(N) – ograniczenia; mała liczebność próby

Częstość występowania żołądkowo-jelitowych była wyższa w grupie ocenianej interwencji (40%) w porównaniu do grupy kontrolnej placebo (25%). Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 2,0 (95% CI: 0,43; 9,83) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Autorzy badania podkreślili, iż odnotowane zdarzenia niepożądane były o łagodnym stopniu nasilenia oraz nie wymagające przerwania badania.

9. WYNIKI ANALIZY GŁÓWNEJ: MET+LSM VS LSM VS SMA U PACJENTÓW Z NIEPRAWIDŁOWĄ TOLERANCJĄ GLUKOZY (18 MIESIĘCY)

9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono jedno pierwotne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (*Hydrie 2012*), w którym metforminę podawaną w dawce 500 mg dwa razy na dobę łącznie z modyfikacją stylu życia (LSM) porównywano z LSM lub z standardowym poradnictwem medycznym w zakresie diety i aktywności fizycznej (SMA) w populacji dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy przez okres 18 miesięcy.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Hydrie* z 2012 roku [2]).

W badaniu *Hydrie 2012* pacjenci zostali poddani losowej alokacji do trzech grup terapeutycznych. Pierwszej grupie pacjentów udzielono standardowego poradnictwa (opiekę) odnośnie diety i aktywności fizycznej bez ścisłej kontroli wdrożonych zaleceń (SMA, ang. *standard medical advice*), grupie drugiej zalecono modyfikację stylu życia (LSM, ang. *life style modification*) jednocześnie monitorując stan pacjenta i motywując do dalszych działań w zakresie prewencji cukrzycy, natomiast pacjenci z grupy trzeciej oprócz modyfikacji stylu życia przyjmowali metforminę w dawce 500 mg, dwa razy dziennie.

Szczegółową charakterystykę badania *Hydrie 2012* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Charakterystyka badania włączonego do analizy: *Hydrie 2012*

Badanie		<i>Hydrie 2012 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		2/5 [^]
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: ośrodki na terenie Karaczi (Pakistan)
Metodyka	Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM).
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku do 3 grup interwencyjnych: 1) standardowe poradnictwo w zakresie terapii behawioralnej; 2) modyfikacja stylu życia (LSM); 3) metformina w dawce 500 mg dwa razy dziennie+modyfikacja stylu życia (LSM); Nie podano opisu randomizacji, przedstawiono jedynie informację, iż zastosowano stratyfikację ze względu na wiek.
	Zaślepienie	Nie zastosowano
	Hipoteza badawcza	Autorzy badania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. Głównym celem badania była ocena wpływu modyfikacji stylu życia oraz kombinacji modyfikacji stylu życia z metforminą w porównaniu do standardowego poradnictwa dotyczącego terapii behawioralnej na rozwój cukrzycy u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy.
Oceniane w badaniu punkty		<u>Skuteczność:</u>

Hydrie 2012 (II A)	
Badanie końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Wystąpienie cukrzycy zdefiniowane jako poziom glukozy na czczo >125 mg/dl i/lub poziom glukozy 2 godziny po obciążeniu glukozą >199 mg/dl, potwierdzone doustnym testem tolerancji glukozy: po 9 i 18 miesiącach; Masa ciała (zmiana masy po 9 i 18 msc; zmianą obwodu pasa). Profil lipidowy, poziom glukozy na czczo, poziom hemoglobiny glikowanej; ciśnienie krwi. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utrata z badania.
Informacje o utracie pacjentów z badania	Grupa SMA: 24% (26 pts), grupa LSM:7% (8 pts), grupa MET+LSM:10% (10 pts)
Analiza ITT	Analiza ITT nie zachowana w ocenie skuteczności, zachowana w ocenie bezpieczeństwa stosowanych opcji terapeutycznych.
Źródła finansowania	<ul style="list-style-type: none"> Norwegian Research Council
Publikacje/inne źródła danych	Hydrie 2012 [2]
Identyfikatory badania	brak danych

^Badanie uzyskało 2 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje niska wiarygodność;

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTM w skali Jadad, badanie *Hydrie 2012* jest próbą kliniczną charakteryzującą się niską wiarygodnością w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (2 punkty na 5 możliwych – punktacja obniżona ze względu na brak opisu metody randomizacji oraz brak podwójnego zaślepienia).

Zdaniem autorów przeglądu analiza ITT nie została zachowana w ocenie skuteczności terapii. Wyniki na populację ITT przedstawiono natomiast w ocenie bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania, zgony).

Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*) – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

9.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Hydrie 2012* przedstawiono poniżej.

Tabela 17.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Hydrie 2012*

Hydrie 2012 (II A)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku > 30 lat, u których zdiagnozowano nieprawidłową tolerancję glukozy określoną kryteriami WHO: poziom glukozy na podstawie doustnego testu tolerancji glukozy: 140 – 199 mg/dl dwie godziny po doustnym obciążeniu glukozą.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie sprecyzowano.

W publikacji *Hydrie 2012* zawarto informację, iż wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem badania

podpisali pisemną zgodę na jego przeprowadzenie.

Spośród 5000 uczestników wyłonionych podczas akcji edukacyjnej dotyczącej przeciwdziałania cukrzycy, przeprowadzanej w ośrodkach na terenie Karaczi (Pakistan), 2300 wypełniło ankiety dotyczące ryzyka wystąpienia cukrzycy. Liczba pacjentów, u których na podstawie wyników kwestionariusza stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia choroby wynosiła 1825.

Ww. pacjentów poproszono o wykonanie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT). Wśród 1739 uczestników (95,3%), którzy wykonali badanie, u 317 stwierdzono nieprawidłową tolerancję glukozy, u 181 wykryto cukrzycę, natomiast u pozostałych uczestników test wskazał prawidłowy poziom glukozy. Następnie pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu, objęto randomizacją.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów poddanych randomizacji w analizowanym badaniu została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Hydrie 2012*)

Parametr	<i>Hydrie 2012 (II A)</i>		
	MET+LSM ¹	LSM	SMA ²
Liczebność populacji, N	95	114	108
Wiek w latach, średnia (SD)	43,5 (8,4)	43,1 (10,1)	44,2 (10,9)
Wskaźnik masy ciała BMI w kg/m ² (SD)	28,1 (4,3)	26,1 (4,7)	27,0 (5,7)
Ciśnienie skurczowe, średnia w mmHg (SD)	120 (14)	123 (19)	121 (17)
Ciśnienie rozkurczowe, średnia w mmHg (SD)	84 (9)	86 (12)	84 (11)
Poziom cholesterolu całkowitego, średnia w mg/dl (SD)	180,0 (36)	178,6 (34)	179,1 (37)
Poziom trójglicerydów, średnia w mg/dl (SD)	171,5 (119)	147,3 (86)	153,4 (109)
Poziom cholesterolu HDL, średnia w w mg/dl (SD)	37,8 (7,8)	37,4 (4,5)	37,8 (4,3)
Poziom cholesterolu LDL, średnia w w mg/dl (SD)	117,0 (24,6)	116,5 (22,7)	117,2 (25,1)

¹Intensywna terapia behawioralna polegająca na edukacji pacjentów odnośnie profilaktyki cukrzycy oraz monitorowanie stanu pacjenta oraz stopnia dyscypliny terapeutycznej. ²Standardowe poradnictwo medyczne w zakresie diety i aktywności fizycznej bez ścisłej kontroli wdrożonych zaleceń (ang. *standard medical advice*).

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Hydrie 2012* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 317 pacjentów powyżej 30 r.ż., z nieprawidłową tolerancją glukozy tj. stanie przedcukrzycowym, stwierdzonym na podstawie wyniku testu OGTT.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do analizowanego badania można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w poszczególnych grupach są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. Jedynie wyjściowy poziom trójglicerydów u pacjentów przydzielonych do grupy LSM+MET był wyraźnie wyższy w porównaniu z analogicznym poziomem w pozostałych grupach.

9.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu *Hydrie 2012*.

Tabela 19.
Charakterystyka interwencji (*Hydrie 2012*)

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podanie leku	Określenie leczenia
<i>Hydrie 2012 (II A)</i>	MET+LSM	Metformina w dawce 500 mg dwa razy dziennie, LSM: modyfikacja stylu życia obejmowała spersonalizowane poradnictwo z zakresu zdrowej diety oraz regularnej aktywności fizycznej (powtarzalność co dwa miesiące)	doustnie w postaci tabletek	18 msc
	LSM	LSM: modyfikacja stylu życia obejmowała spersonalizowane poradnictwo z zakresu zdrowej diety oraz regularnej aktywności fizycznej (powtarzalność co dwa miesiące)	-	
	SMA	SMA - standardowa opieka medyczna - pacjenci otrzymali odpowiednią wiedzę dotyczącą stosowania przez nich terapii behawioralnej obejmującej: odpowiednią dietę i aktywność fizyczną	-	

I - interwencja.

Pacjentom, którzy zgodnie z wynikiem randomizacji zostali przydzieleni do grup z modyfikacją stylu życia (LSM) zapewniono odpowiednie treningi fizyczne oraz poradnictwo, których celem było redukcja masy ciała o co najmniej 5% poprzez kontrolę diety oraz ćwiczenia fizyczne. Zalecenia zakładały: całkowite spożycie tłuszczu na poziomie <30% wartości energetycznej dziennej diety, spożycie błonnika na poziomie 15g/1000 kcal, umiarkowane ćwiczenia fizyczne przez minimum 30 minut dziennie. Ponadto zalecono częste spożywanie produktów razowych, owoców, warzyw, mleka o obniżonej zawartości tłuszczu, mięsa oraz olejów roślinnych bogatych w jednonienasycone kwasy tłuszczowe. Indywidualne spotkania z dietetykiem i trenerem odbywały się co dwa miesiące, a pacjentów każdorazowo zachęcano do zwiększenia poziomu aktywności fizycznej i motywowano do stosowania diety. Stopień dyscypliny terapeutycznej weryfikowano również co dwa miesiące podczas spotkań z lekarzem.

Pacjentom z grupy SMA natomiast udzielono jedynie standardowej porady dotyczącej adekwatnej diety i aktywności fizycznej przed rozpoczęciem badania oraz co dwa miesiące podczas spotkań z lekarzem, nie stosowano jednak indywidualnego intensywnego poradnictwa dotyczącego profilaktyki cukrzycy i nie weryfikowano zakresu stosowania się pacjentów do zaproponowanych porad.

9.4. Skuteczność kliniczna

Punkty końcowe skuteczności klinicznej oceniane w badaniu *Hydrie 2012* i sposoby oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocenę skuteczności klinicznej w zakresie wystąpienia nowych przypadków cukrzycy przedstawiono w oparciu o dane pacjentów, którzy ukończyli 18-miesięczny okres leczenia. Ze względu na fakt, iż w badaniu nie podano liczby pacjentów, dla których oceniano parametry związane z masą ciała założono, iż wyniki dla 18-miesięcznego okresu obserwacji również zostały zaprezentowane w oparciu o analogiczną próbę pacjentów.

Tabela 20.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Hydrie, 2012):

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników [†]
Nowe przypadki cukrzycy	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja do cukrzycy w 18-miesięcznym okresie leczenia. 	ARR*, RRR*, NNT*
Parametry dotyczące masy ciała	<ul style="list-style-type: none"> Średnie zmiany masy ciała oraz obwodu w pasie po 9 i 18 miesiącach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych; Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania dla różnicy średniej zmiany masy ciała po 18 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy LSM+MET a SMA. 	MD*, p*

† - sposób przedstawienia wyników w analizie klinicznej. *Parametry obliczone przez autorów badania.

Wystąpienie nowych przypadków cukrzycy stwierdzano na podstawie wyników doustnego testu obciążenia glukozą. Ponadto, każdemu z pacjentów oznaczano profil lipidowy, poziom glukozy na czczo oraz poziom hemoglobiny glikowanej przed rozpoczęciem badania (*baseline*) oraz po 9 i 18 miesiącach terapii. Przeprowadzono również pomiar ciśnienia krwi. Jednakże wyniki dotyczące wymienionych parametrów nie zostały przedstawione przez autorów badania Hydrie 2012.

9.4.1. Nowe przypadki cukrzycy

Według informacji przedstawionych w badaniu Hydrie 2012 w trakcie 18 miesięcy badania zarejestrowano łącznie 47 nowych przypadków cukrzycy (19 po 9 miesiącach i 28 do zakończenia badania), co daje 4 przypadki/1000 pacjento-miesiące. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego wraz z obliczeniami przeprowadzonymi przez autorów badania przedstawiono poniżej.

Tabela 21.
Wystąpienie nowych przypadków cukrzycy; MET+LSM vs SMA; LSM vs SMA (Hydrie 2012)

Badanie	I	N	n/1000 pacjento-miesiące*	ARR, %*	RRR, % (95% CI)*	NNT*	GRADE
Hydrie (II A)	MET+LSM	85	2,3	11,5	76,5 (19,7; 93,1)	8	średnia [#]
	SMA	82	8,6				
	LSM [^]	107 [^]	2,5	10,7	71 (13,7; 90,3)	9	średnia [#]
	SMA [*]	82	8,6				

*Obliczone przez autorów badania. [^]Rozbieżność między schematem a tekstem;

[#]Analiza ITT nie zachowana. ARR - bezwzględna redukcja ryzyka. RRR - względna redukcja ryzyka.

[%]Zdecydowano o przedstawieniu wyników dla dodatkowego porównania w kontekście różnicy w stopniu dyscypliny terapeutycznej pomiędzy grupami.

Wyniki przedstawione powyżej wskazują, iż nowe przypadki cukrzycy najczęściej rejestrowano w grupie pacjentów, którym zapewniono jedynie standardowe poradnictwo dotyczące terapii

behawioralnej. Pacjentów, u których wystąpiła cukrzyca wykluczano z badania zapewniając im poradnictwo odnośnie dalszego postępowania.

Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów badania wskazuje, iż zastosowanie kombinacji modyfikacji stylu życia i metforminy w prewencji cukrzycy nie wiąże się z większą korzyścią w postaci względnej i bezwzględnej redukcji ryzyka niż wprowadzenie jedynie terapii behawioralnej, w porównaniu do pacjentów, którym zapewniono standardowe poradnictwo w zakresie profilaktyki cukrzycy (mniej intensywne terapię behawioralną). Również wartość parametru NNT jest zbliżona w obu grupach interwencyjnych (LSM i MET+LSM) i oznacza, iż stosując modyfikację stylu życia lub terapię behawioralną wraz z metforminą w dawce 500 mg dwa razy dziennie zamiast standardowego poradnictwa w zakresie terapii behawioralnej przez okres 18 miesięcy odpowiednio u 9 i 8 osób można spodziewać się uniknięcia wystąpienia jednego nowego przypadku cukrzycy.

Należy jednak podkreślić, iż u pacjenci z obu grup (LSM, LSM+MET), w 2-miesięcznych odstępach, odbywali spersonalizowane sesje z dietetykiem oraz trenerem. Spotkania te poprzez zwiększenie świadomości pacjentów w zakresie profilaktyki cukrzycy oraz indywidualnie dobranemu schematowi postępowania każdorazowo przyczyniały się do poprawy stopnia dyscypliny terapeutycznej w zakresie diety i aktywności fizycznej, motywując do dalszych działań zmierzających do utraty masy ciała oraz poprawy kondycji fizycznej. W warunkach rutynowej praktyki klinicznej rezultaty stosowania diety oraz odpowiedniego poziomu aktywności fizycznej zależą zaś najczęściej wyłącznie od samokontroli pacjentów, co często prowadzi zaniechania wszelkiej profilaktyki i w konsekwencji do rozwoju cukrzycy typu 2.

9.4.2. Parametry dotyczące masa ciała

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące średnich końcowych wyników oceny masy ciała po 9 i 18 miesiącach leczenia. Brak miary rozrzutu uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń w zakresie różnicy średnich zmian pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 22.
Zmiana masy ciała w odniesieniu do wartości wyjściowych; MET+LSM vs LSM; LSM vs SMA
(Hydrie 2012)

Parametr	I	N ¹	Zmiana po 9 msc Względem wartości wyjściowych	Zmiana po 18 msc Względem wartości wyjściowych	p*	GRADE
Zmiana masy ciała (kg)	MET+LSM	85	-0,65	-1,37	p=0,003	średnia [#]
	SMA	82	0,5	0,93	-	
	LSM*	107	-0,05	-0,12	NS	średnia [#]
	SMA*	82	0,5	0,93	-	
Zmiana obwodu w pasie (cm)	MET+LSM	85	-1	-1,74	NS	średnia [#]
	SMA	82	0,4	0,79	-	
	LSM*	107	-0,09	-0,19	NS	średnia [#]
	SMA*	82	0,4	0,79	-	

I-Interwencja. *Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania dla różnicy średnich zmian po 18 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET+LSM lub LSM a SMA. [#]Zdecydowano o przedstawieniu wyników dla dodatkowego porównania w kontekście różnicy w stopniu dyscypliny terapeutycznej pomiędzy grupami.

[#]Autorzy badania nie przedstawili liczby pacjentów, dla których analizowano powyższe punkty końcowe. Przyjęto zatem, iż wyniki podano dla pacjentów, dla których analizowano częstość występowania nowych przypadków cukrzycy (liczba pacjentów (podana przez autorów badania), którzy ukończyli 18-miesięczny okres badania). Brak natomiast danych dot. wielkości populacji po 9 miesiącach terapii.

Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów badania statystycznie większą zmianę masy ciała w odniesieniu do wartości wyjściowej uzyskano w grupie pacjentów, u których oprócz modyfikacji stylu życia zastosowano również metforminę w porównaniu do pacjentów, którym zapewniono standardowe poradnictwo w zakresie terapii behawioralnej.

9.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Hydrie 2012* przedstawili informacje dotyczące zgonów oraz utraty z badania.

9.5.1. Zgony

Autorzy badania *Hydrie 2012* przedstawili informację dotyczącą zgonów zarejestrowanych w trakcie 18 miesięcy obserwacji. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonów, MET+LSM vs LSM, MET+LSM vs SMA, LSM vs SMA (Hydrie 2012)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
Hydrie 2012 (II A)	MET+LSM	95	0 (0)	-	wysoka
	LSM	114	0 (0)		
	MET+LSM	95	0 (0)	0,15 (0,01; 2,45)*	wysoka
	SMA	108	2 (2)*		
	LSM*	114	0 (0)	0,13 (0,01; 2,04)*	wysoka
	SMA*	108	2 (2)*		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ~W przypadku braku zdarzeń w obu grupach zaniechano obliczeń statystycznych. #Obliczono metodą Peto. §Zdecydowano o przedstawieniu wyników dla dodatkowego porównania w kontekście prawdopodobnej różnicy w stopniu dyscypliny terapeutycznej pomiędzy grupami.

Wyniki przedstawione powyżej wskazują, iż nie występuje statystycznie istotna różnica w szansie wystąpienia zgonu pomiędzy analizowanymi grupami w badaniu (MET+LSM vs SMA i LSM vs SMA)

9.5.2. Utrata z badania

W badaniu *Hydrie 2012* analizowano częstość utraty pacjentów z badania. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania, MET+LSM vs LSM, MET+LSM vs SMA (Hydrie 2012)

Badanie	I	N	n*(%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Hydrie 2012 (II A)	MET+LSM	95	10 (10)	1,56 (0,53; 4,75)	-	średnia#
	LSM	114	8 [†] (7)			
	MET+LSM	95	10 (10)	0,37 (0,15; 0,86)	8 (5; 32)	wysoka
	SMA	108	26 (24)			
	LSM*	114	8 [†] (7)	0,24 (0,09; 0,58)	6 (4; 13)	średnia#
	SMA*	108	26 (24)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. #Rozbieżność między schematem a tekstem badania w zakresie utraty pacjentów z grupy LSM; [†]Zdecydowano o przedstawieniu wyników dla dodatkowego porównania w kontekście prawdopodobnej różnicy w stopniu dyscypliny terapeutycznej pomiędzy grupami.

W grupie kontrolnej (SMA) utracono ogółem 26 pts, w tym 2 z powodu zgonu. Wśród pacjentów z grupy LSM, 8 odmówiło udziału w badaniu, natomiast powodem utraty pacjentów z grupy przyjmującej dodatkowo MET były: zdarzenia niepożądane (5 pts) oraz powody osobiste (5 pts). Wśród zdarzeń niepożądanych będących przyczyną utraty z badania autorzy wymieniają zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz osłabienie, prawdopodobnie związane z hipoglikemią.

Częstość utraty pacjentów z badania była najwyższa w grupie pacjentów z grupy SMA, w porównaniu z pozostałymi grupami. Istotną statystycznie różnicę w zakresie częstości wystąpienia ocenianego punktu końcowego uzyskano pomiędzy grupami: MET+LSM i SMA. Obliczony iloraz szans wynosi 0,37 (95% CI: 0,15; 0,86), co oznacza, że szansa wystąpienia utraty pacjentów badania w grupie pacjentów leczonych metforminą w połączeniu z intensywną

modyfikacją stylu życia stanowi 37% analogicznej szansy w grupie pacjentów, którym zapewniono jedynie standardowe poradnictwo w zakresie terapii behawioralnej.

Wartość obliczonego parametru NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 32), co oznacza, iż stosując u 8 pacjentów modyfikację stylu życia w połączeniu z metforminą zamiast standardowego poradnictwa w zakresie terapii behawioralnej przez okres 18 miesięcy można uniknąć jednego dodatkowego przypadku utraty z badania.

Ponadto zdecydowano o przedstawieniu wyników dotyczących porównania utraty pacjentów z grup LSM i SMA. Uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść grupy z modyfikacją stylu życia. Obliczony iloraz szans dla ww. porównania wynosi 0,24 (95% CI: 0,09; 0,58), co oznacza, iż szansa utraty pacjentów z badania w grupie LSM stanowi 24% analogicznej szansy w grupie pacjentów, którzy otrzymali jedynie standardowe poradnictwo w zakresie profilaktyki cukrzycy.

Wartość parametru NNT wskazuje, iż stosując u 6 pts intensywną modyfikację stylu życia zamiast standardowego poradnictwa w zakresie terapii behawioralnej przez okres 18 miesięcy można uniknąć jednego dodatkowego przypadku utraty z badania.

Uzyskane wyniki dotyczące zgonów oraz utraty pacjentów z badania mają duże znaczenie w kontekście wpływu poziomu świadomości pacjentów w zakresie profilaktyki cukrzycy na stopień dyscypliny terapeutycznej, a tym samym na poprawę jakości życia wynikającą z utraty masy ciała i unormowania poziomu glikemii. Istotnie wyższy odsetek pacjentów z grupy SMA, których utracono z badania, może świadczyć o tym, iż pacjenci nie dostrzegali korzyści z zastosowanej opcji terapeutycznej. Można wnioskować, iż wynika to z faktu braku motywacji pacjentów do wdrażania zaleceń, co przekładało się na niską samokontrolę i w efekcie brak dostrzegalnych efektów terapii behawioralnej.

10. DODATKOWE DANE Z ZAKRESU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano również dwa randomizowane badania kliniczne (podtyp II A) IDPP-1 [3, 4, 5] oraz Li 1999 [6], w których oceniano efektywność kliniczną metforminy (podawanej łącznie z postępowaniem behawioralnym⁴ tj. dieta, aktywność fizyczna) w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia farmakologicznego (podawanym łącznie z postępowaniem behawioralnym) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanem przedcukrzycowym).

Okres obserwacji przedstawiony w badaniu Li 1999 wynosi 12 miesięcy (1 rok), natomiast w badaniu IDPP-1 - 3 lata (mediana *follow-up* wynosząca 30 miesięcy). Z uwagi na znaczące rozbieżności w okresach obserwacji ww. badań klinicznych, odstąpiono od przeprowadzenia statystycznej agregacji danych (tj. meta-analizy).

Z uwagi na różnice w zakresie dawkowania ocenianej interwencji względem zaleceń zawartych w ChPL dla preparatu Metformax 500 (tj. 500 mg dwa razy dziennie), ww. badania kliniczne zostały wyłączone z analizy głównej niniejszego raportu (w badaniu IDPP-1 metformina podawana była w dawce 250 mg dwa razy dziennie, natomiast w badaniu Li 1999 metformina podawana była w dawce 250 mg 3 razy dziennie).

W związku z faktem, iż analizie głównej niniejszego raportu przedstawiono badania kliniczne obejmujące okres obserwacji wynoszący od 6 do 18 miesięcy przeprowadzone na stosunkowo małej populacji pacjentów, autorzy raportu uznali za zasadne włączenie dodatkowych danych. W ramach niniejszego rozdziału omówiono jedynie te badania, w których populacja pacjentów była zgodna z wnioskowaną (P), okres obserwacji wynosił minimum 12 miesięcy, dzienna dawka metforminy stanowiła pewną krotność ocenianej interwencji oraz przedstawiono wyniki (O) dla klinicznie istotnych punktów końcowych (tj. nowe przypadki cukrzycy).

Należy podkreślić, iż w badaniu IDPP-1 planowano zastosować 3-letnie leczenie metforminą w dawce 500 mg dwa razy dziennie, jednak z powodu wystąpienia hipoglikemii, wskazana powyżej dawka MET_{SMA} była stosowana jedynie przez 40 dni (mediana) w grupie pierwszych 50 pacjentów (26 pts z MET_{SMA} oraz 24 z MET+LSM). W związku z powyższym dawka metforminy została zmniejszona do 250 mg dwa razy dziennie (mediana okresu leczenia: 30 miesięcy).

Wyniki badania IDPP-1 zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów: Ramachandran 2006 [3], Snehalatha 2008 [4], Snehalatha 2009 [5], natomiast wyniki badania Li 1999 zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu w 1999 roku (Li 1999) [6].

⁴ Postępowanie behawioralne – opisane szerzej w APD obejmujące zastosowanie odpowiedniej diety oraz zastosowanie zwiększonej aktywności fizycznej. W ramach postępowania behawioralnego wchodzi zarówno tzw. modyfikacja stylu życia obejmująca nie tylko edukację w zakresie zasad prawidłowego odżywiania oraz stosowania określonej aktywności fizycznej, ale i pewna kontrola nabytych zachowań i ich motywacja, jak również tzw. standardowa opieka medyczna, która koncentruje się jedynie na edukacji pacjenta pod kątem diety, aktywności fizycznej, bez późniejszej weryfikacji wdrożonych zasad i zaleceń.

Tabela 25.
Charakterystyka badań: IDPP-1 oraz Li 1999

Badanie	IDPP-1 (II A)	Li 1999 (II A)
Ocena w skali Jadad	2/5^^	3/5^
Liczba ośrodków	Brak danych (ośrodek lub ośrodki rozmieszczone w Indiach)	Brak danych (ośrodek lub ośrodki rozmieszczone w Chinach)
Metodyka	Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM).
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1:1 do czterech grup: MET+LSM vs MET _{SMA} vs LSM vs SMA. Nie przedstawiono opisu randomizacji ani danych, które pozwoliły by stwierdzić, że utajnienie procesu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>) zostało zachowane.
	Zaślepienie	Brak zaślepienia – badanie typu <i>open-label</i> Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i>). Nie przedstawiono opisu zastosowanej metody podwójnego zaślepienia.
	Hipoteza badawcza	Nie przedstawiono danych dotyczących testowanej hipotezy badawczej. W celu wykazania mocy statystycznej badania na poziomie 80% (p=0,05) oszacowana wielkość próby wynosiła 134 pacjentów na grupę z 10% wskaźnikiem rezygnacji. Wskazana wielkość próby została oszacowana w celu wykazania różnic w ocenie głównego punktu końcowego tj. nowe przypadki cukrzycy dla 3-letniego okresu obserwacji. Nie przedstawiono danych dotyczących testowanej hipotezy badawczej.
	Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nowe przypadki cukrzycy; ▪ Kontrola glikemii (FPG, OGTT); ▪ Powrót do prawidłowej wartości glikemii (normalizacja poziomu glikemii); ▪ Parametry dotyczące masy ciała (BMI, obwód w pasie); ▪ Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (tj. profil lipidowy: cholesterol całkowity, frakcje HDL, LDL trójglicerydy, apolipoproteina B ciśnienie krwi); ▪ Nieprawidłowości parametrów lipidowych; ▪ Nadciśnienie oraz palenie papierosów ▪ Stopień dyscypliny terapeutycznej. <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony, ▪ Zdarzenia sercowo-naczyniowe, ▪ Zdarzenia niepożądane; ▪ Hipoglikemia; ▪ Utrata z badania
Informacje o utracie pacjentów z badania	Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.	Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.
Analiza ITT	Nie zachowana	Nie zachowana
Utrata pacjentów z badania	Randomizacji poddano 531 pacjentów (MET+LSM: 129 pts vs MET: 133 pts vs LSM: 133 pts vs SMA: 136 pts).	Randomizacji poddano 90 pacjentów (po 45 pts w grupie). Leczenie przerwano w przypadku 20 pacjentów: 12 pacjentów

Badanie	IDPP-1 (II A)	Li 1999 (II A)
	<p>Leczenie przerwano w przypadku 8 pacjentów (5,4%) z grupy MET+LSM, 5 pacjentów (4%) z MET, 13 pacjentów (9%) z LSM oraz 3 pacjentów (1,5%) z SMA.</p> <p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Grupa MET+LSM:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ zgony: 1 (0,8%*), ○ decyzja pacjenta: 2 (1,6%*), ○ utrata z okresu <i>follow-up</i>: 5 (3,9%*), ▪ <u>Grupa MET:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ zgony: 0 (0%), ○ decyzja pacjenta: 2 (1,5%*), ○ utrata z okresu <i>follow-up</i>: 3 (2,3%*), ▪ <u>Grupa LSM:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ zgony: 1 (0,8%*), ○ decyzja pacjenta: 5 (3,8%*), ○ utrata z okresu <i>follow-up</i>: 7 (5,3%*), ▪ <u>Grupa SMA:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ zgony: 1 (0,7%*), ○ decyzja pacjenta: 0 (0%), ○ utrata z okresu <i>follow-up</i>: 2 (1,5%*) 	<p>(26,7%*) z grupy MET i 8 z grupy PL (17,8%*).</p> <p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Grupa MET+LSM:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane: 2 (4,4%*), ○ <i>non-compliance</i>: 7 (15,6%*), ○ utrata z okresu <i>follow-up</i>: 3 (6,7%*), ▪ <u>Grupa PL+LSM:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ obecność enzymów wątrobowych: 1 (2,2%*), ○ <i>non-compliance</i>: 5 (11,1%*), ○ utrata z okresu <i>follow-up</i>: 2 (4,4%*)
Źródła finansowania	M. V. Hospital for Diabetes	Brak danych
Publikacje/inne źródła danych	Ramachandran 2006 [3], Snehalatha 2008 [4], Snehalatha 2009 [5],	Li 1999 [6]
Identyfikatory badania	NCT00279240	Brak danych

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ^Badanie uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje średnia wiarygodność. ^^Badanie uzyskało 2 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje niska wiarygodność.

MET – metformina; PL – placebo, LSM – modyfikacja stylu życia; SMA – standardowa opieka medyczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTM w skali Jadad, badanie IDPP-1 jest stosunkowo mało wiarygodnym źródłem danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (2 punktów na 5 możliwych – punktacja obniżona ze względu na brak zaślepienia oraz opisanej metody randomizacji). Natomiast badanie Li 1999 stanowi wiarygodne źródło danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (3 punkty na 5 możliwych – punktacja obniżona ze względu na brak opisu zastosowanej metody randomizacji oraz zaślepienia).

Zdaniem autorów przeglądu w ocenie efektywności klinicznej porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT (IDPP-1, Li 1999). Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*) – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

10.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania IDPP-1 [3, 4, 5] oraz Li 1999 [6], przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania IDPP-1 oraz Li 1999

	IDPP-1 (II A)	Li 1999 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni* w wieku 35-55 lat; którzy udzielili pisemnie świadomej zgody na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek związanych z nim procedur; Pacjenci z nieprawidłową tolerancją glukozy, określoną kryteriami WHO 1999 potwierdzoną przy pomocy dwukrotnego, doustnego testu tolerancji glukozy (w 120. minucie OGTT glikemia $\geq 7,8$ do $< 11,1$ mmol/l) 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjentów obu płci w wieku od 30. do 60 lat rasy azjatyckiej (Chińczycy) z nieprawidłową tolerancją glukozy według kryteriów WHO 1985; Pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca; Poważne choroby współistniejące: nowotwory, choroby serca, wątroby, Kobiety w ciąży 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z współistniejącą cukrzycą, wywiadem choroby niedokrwiennej serca lub nerek, zaburzeniami wątroby oraz uprzednio leczonych metforminą wyłączone z badania

* Pacjentów rekrutowano spośród ludności klasy średniej, pracującej w organizacjach usługowych łącznie z ich rodzinami na podstawie ulotek oraz ogłoszeń (community-based study);

W obu badaniach (Li 1999, IDPP-1) zawarto informację, iż wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem badania podpisali pisemną zgodę na jego przeprowadzenie.

Jeżeli w badaniu było wyraźnie oraz wprost napisane, że w danej grupie oprócz leczenia farmakologicznego (w postaci metforminy) stosowano np. modyfikację stylu życia (LSM) lub standardową opieką medyczną (SMA) to przyjmowano zapis MET+LSM lub MET+SMA. Jeżeli jednak autorzy badania sami nie wskazali takiego zapisu, a zidentyfikowano dane stanowiące o edukacji w zakresie postępowania behawioralnego przyjmowano zapis w postaci indeksu dolnego (tj. MET_{LSM} lub MET_{SMA} itd.).

Randomizacją w badaniu Li 1999 objęto 90 pacjentów spełniających powyższe kryteria (po 45 pts w grupie), z czego w analizie uwzględniono wyniki dla 70 chorych (MET_{SMA}: 33 pts vs PL_{SMA}: 37 pts). Natomiast w badaniu IDPP-1 randomizacją objęto 531 pacjentów spełniających powyższe kryteria (w okresie skryningu zidentyfikowano wstępnie 1 332 pacjentów, z czego 77% tj. 1 025 ponownie zbadało swój poziom glikemii w teście OGTT wyłaniając ostatecznie 531 pacjentów włączonych do analizy): 129 pacjentów do grupy MET+LSM; 133 pacjentów do grupy LSM; 133 pacjentów do grupy MET_{SMA}; 136 pacjentów do grupy SMA.

Charakterystykę wyjściową pacjentów omawianych badań przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 27.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Li 1999)

Parametr	Li 1999 (II A)	
	MET _{SMA}	PL _{SMA}
Liczebność populacji, N	33	37
Wiek w latach, średnia (SD)	49,0 (1,3)	50,0 (1,1)
Płeć męska, n (%)	24 (72,7*)	26 (70,3*)
Płeć żeńska, n (%)	9 (27,3*)	11 (29,7*)
Wskaźnik masy ciała BMI w kg/m ² (SD)	26,4 (2,4)	26,0 (2,3)
Poziom glukozy na czczo w mmol/l (SD)	6,9 (0,9)	7,3 (1,0)
Poziom glukozy po obciążeniu (OGTT w 120. min.) w mmol/l (SD)	9,1 (0,9)	9,0 (1,0)

Parametr	IDPP-1 (II A)	
	MET+SMA	PL+SMA
HbA _{1c} w %, średnia (SD)	7,3 (0,8)	7,4 (0,8)
Ciśnienie skurczowe, średnia w mmHg (SD)	134 (18)	132 (20)
Ciśnienie rozkurczowe, średnia w mmHg (SD)	89 (12)	88 (11)
Poziom cholesterolu, średnia mmol/l (SD)	5,27 (1,2)	5,22 (1,0)
Poziom trójglicerydów, średnia w mmol/l (SD)	1,93 (1,4)	1,79 (1,2)
Wskaźnik WHR, średnia (SD)	0,853 (0,05)	0,878 (0,07)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; SMA - wszyscy pacjenci zostali zobowiązani do stosowania terapii behawioralnej tzn. zdrowy tryb życia, dieta oraz aktywność fizyczna (nie kontrolowano ani nie motywowano pacjentów, aby faktycznie prowadzili wskazane zalecenia); WHR (ang. *waist-hip ratio*) – współczynnik powstały przez podzielenie obwodu talii przez obwód bioder (pomiaru dokonywane w dowolnej jednostce miar)

Tabela 28.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (IDPP-1)

Parametr	IDPP-1 (II A)			
	MET+LSM	LSM	MET+SMA	SMA
Liczebność populacji, N	129	133	133	136
Wiek w latach, średnia (SD)	46,3 (5,7)	46,1 (5,7)	45,9 (5,9)	45,2 (5,7)
Płeć męska, n (%)	105 (81,4*)	104 (78,2*)	107 (80,5*)	104 (76,5*)
Płeć żeńska, n (%)	24 (18,6*)	29 (21,8*)	26 (19,5*)	32 (23,5*)
Wskaźnik masy ciała BMI w kg/m ² (SD)	25,6 (3,3)	25,7 (3,3)	25,6 (3,7)	26,3 (3,7)
Obwód w pasie, średnia (SD)	Mężczyźni	90,2 (7,6)	89,0 (7,9)	89,7 (9,5)
	Kobiety	30,7 (6,0)	88,0 (9,7)	86,3 (9,8)
Obecność cukrzycy w rodzinie, n (%)	60 (46,5)	68 (51,1)	55 (41,4)	80 (58,8)
Pacjenci palący papierosy, n (%)	27 (20,9)	29 (21,8)	23 (17,3)	36 (26,5)
Pacjenci z nadciśnieniem, n (%)	48 (37,2)	42 (31,6)	35 (26,3)	44 (32,4)
Poziom glukozy na czczo w mmol/l (SD)	5,4 (0,8)	5,4 (0,7)	5,4 (0,8)	5,5 (0,8)
Poziom glukozy po obciążeniu (OGTT w 120. min.) w mmol/l (SD)	8,5 (0,7)	8,5 (0,7)	8,5 (0,7)	8,6 (0,7)
HbA _{1c} w %, średnia (SD)	6,2 (0,6)	6,1 (0,5)	6,2 (0,6)	6,2 (0,5)
Ciśnienie skurczowe, średnia w mmHg (SD)	122,4 (14,3)	121,5 (14,4)	120,7 (15,9)	124,1 (16,0)
Ciśnienie rozkurczowe, średnia w mmHg (SD)	74,9 (8,1)	74,4 (8,1)	74,4 (9,2)	76,2 (8,6)
Poziom cholesterolu całkowitego, średnia mmol/l (SD)	5,1 (0,9)	5,2 (0,9)	5,2 (1,0)	5,1 (0,9)
Poziom trójglicerydów, średnia w mmol/l (SD)	1,8 (0,9)	2,0 (1,4)	1,7 (0,9)	1,9 (1,2)
HOMA-IR	5,0 (3,2)	4,8 (2,5)	4,9 (3,1)	5,4 (2,9)
Dieta (kcal)	Mężczyźni	2141,9 (320)	2189,6 (399)	2151 (430,8)
	Kobiety	2010 (373)	1974,5 (353)	1835,6 (342,9)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; HOMA-IR – współczynnik insulinooporności. Wartość tego współczynnika w warunkach fizjologicznych wynosi 1,0. Wyższe wartości przemawiają za insulinoopornością obwodową lub pochodzenia wątrobowego;

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych *Li 1999* oraz *IDPP-1* zostały jasno określone. Do badania włączono pacjentów w średnim wieku (przedział od 30 - 60 lat) z nieprawidłową tolerancją glukozy tj. stanie przedcukrzycowym.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób (pochodzących z Indii) włączonych do badania *Li 1999* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. Ponad 70% uczestniczących w eksperymencie pacjentów to mężczyźni. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła około 50 lat. Nie odnotowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami w średnim poziomie glikemii na czczo, czy po obciążeniu 75 g glukozy (tj. teście OGTT), jak również czynnikach ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ciśnienie krwi, poziom lipidów). Średni wskaźnik BMI wynosił 26 kg/m².

Podobnie, w próbie klinicznej *IDPP-1* możemy stwierdzić, że populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych (MET+LSM vs LSM vs MET vs SMA) są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. Około 80% uczestniczących w eksperymencie pacjentów to mężczyźni, ze średnią wieku około 45 lat oraz BMI wynoszącym około 26 kg/m². Nie odnotowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami w średnim poziomie glikemii na czczo, czy po obciążeniu 75 g glukozy (tj. teście OGTT), jak również czynnikach ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ciśnienie krwi, poziom lipidów). Należy zauważyć, iż obecność cukrzycy w rodzinie odnotowano u 58,8% chorych z grupy kontrolnej (tj. SMA = standardowa opieka medyczna) oraz u 41,4% u pacjentów z grupy MET.

10.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach *Li 1999* (okres leczenia = 12 miesięcy) oraz *IDPP-1* (mediana okresu leczenia = 30 miesięcy). Należy zaznaczyć, iż autorzy raportu stosowali wymiennie sformułowania w zakresie terapii behawioralnej określonej jako SMA (ang. *standard medical advice*): standardowe poradnictwo medyczne lub standardowa opieka medyczna (oba pojęcia uznawano za swoje synonimy).

Tabela 29.
Charakterystyka interwencji (Li 1999, IDPP-1)

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
Li 1999 (II A)	MET _{SMA}	<u>Metformina w dawce 250 mg trzy razy dziennie;</u> SMA±: Pacjenci otrzymali odpowiednią wiedzę dotyczącą stosowania przez nich terapii behawioralnej obejmującej: dietę, ćwiczenia oraz zdrowy styl życia (sesje powtarzane co 3 miesiące)	doustnie w postaci tabletek	12 msc.
	PL _{SMA}	<u>Placebo imitujące interwencje;</u> SMA±: Pacjenci otrzymali odpowiednią wiedzę (edukację) dotyczącą stosowania przez nich terapii behawioralnej obejmującej: dietę, ćwiczenia oraz zdrowy styl życia (sesje powtarzane co 3 miesiące).		
IDPP-1 (II A)	MET+LSM	<u>Metformina w dawce 250 mg dwa razy* dziennie;</u> LSM - modyfikacja stylu życia obejmowała porady dotyczące zdrowej diety [^] oraz regularnej aktywności fizycznej ^{^^} . Stopień dyscypliny terapeutycznej w zakresie stosowanie diety oraz aktywności fizycznej pacjent określał samodzielnie raz na tydzień.	doustnie w postaci tabletek	3 lata (mediana: 30 miesięcy)
	LSM	LSM - modyfikacja stylu życia obejmowała porady dotyczące zdrowej diety [^] oraz regularnej aktywności fizycznej ^{^^} . Stopień dyscypliny terapeutycznej w zakresie stosowanie diety oraz aktywności fizycznej pacjent określał samodzielnie raz na tydzień.	-	
	MET _{SMA}	<u>Metformina w dawce 250 mg dwa razy* dziennie</u> Pacjenci najprawdopodobniej dodatkowo otrzymywali SMA.	-	
	SMA	SMA - standardowa opieka medyczna (brak szczegółowych danych)	-	

I – interwencja; MET – metformina; PL – placebo; LSM – modyfikacja stylu życia; SMA – standardowa opieka medyczna (*standard health care advice*);

±W związku z faktem, iż autorzy badania Li 1999 w dyskusji badania przedstawili fakt, iż nie oceniali (tj. monitorowali, nadzorowali) zaleceń dot. diety oraz aktywności fizycznej, a jedynie zapewnili edukację w tym zakresie, autorzy raportu przyporządkowali obecne postępowanie behawioralne jako standardowa opieka medyczna, a nie modyfikacja stylu życia, która zazwyczaj obejmuje kontrole założonych celów;

*Początkowa dawka metforminy wynosiła 250 mg dwa razy dziennie i po dwóch tygodniach u pierwszych 50 pacjentów (24 pts z grupy MET+LSM oraz 26 pts z grupy MET) została zwiększona do dawki 500 mg dwa razy dziennie. Jednak u 45% pacjentów odnotowano objawy hipoglikemii tj. nadmierne głód, uczucie zawrotów, nadmierne pocenie się w wyniku spożytego jedzenia. Mediana okresu leczenia metforminą w dawce 500 mg dwa razy dziennie wynosiła zaledwie 40 dni. Z uwagi na odnotowane zdarzenia niepożądane, wszyscy pacjenci stosowali obniżoną dawkę metforminy w postaci dawki 250 dwa razy dziennie.

[^]Dieta, w której zaleca się, aby równoważyć spożycie żywności i aktywności fizycznej celem utrzymania prawidłowej masy ciała; unikanie cukrów prostych i rafinowanych węglowodanów, zmniejszyć całkowite spożycie tłuszczu (nie przekraczające 20 g/dobę); ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych; dieta bogata w błonnik tj. produkty pełnoziarniste, rośliny strączkowe, warzywa i owoce.

^{^^}Aktywność fizyczna była dostosowana do potrzeb pacjentów oraz uwzględniała takie czynniki jak: wykonywany zawód, rodzaj transportu do pracy oraz spędzania wolnego czasu. Pacjenci, którzy pracowali fizycznie, chodzili do pracy na piechotę, regularnie ćwiczyli przez >30 min/dzień lub regularnie wykonywali ćwiczenia regularnie zostali poproszeni o kontynuowanie swojej aktywności fizycznej; pacjentom prowadzącym siedzący tryb życia zalecono i zmotywowano do regularnej aktywności w postaci intensywnego spaceru przez co najmniej 30 minut każdego dnia.

Jeżeli w badaniu było wyraźnie oraz wprost napisane, że w danej grupie oprócz leczenia farmakologicznego (w postaci metforminy) stosowano np. modyfikację stylu życia (LSM) lub standardową opieką medyczną (SMA) to przyjmowano zapis MET+LSM lub MET+SMA. Jeżeli jednak autorzy badania sami nie wskazali takiego zapisu, a zidentyfikowano dane stanowiące o edukacji

w zakresie postępowania behawioralnego przyjmowano zapis w postaci indeksu dolnego (tj. MET_{LSM} lub MET_{SMA} itd.)

W badaniu *Li 1999* pacjenci otrzymywali metforminę w dawce 250 mg 3 razy dziennie przez okres 12 miesięcy lub tabletki placebo w schemacie jak wyżej. Wszyscy pacjenci otrzymali ponadto wiedzę dotyczącą stosowania przez nich terapii behawioralnej obejmującej: dietę, ćwiczenia oraz zdrowy styl życia; cykle edukacyjne powtarzane co 3 miesiące. Autorzy badania stwierdzili, iż nie oceniali (tj. monitorowali, nadzorowali) zaleceń w zakresie zastosowanej przez pacjentów diety oraz aktywności fizycznej, a jedynie zapewnili im edukację w tym zakresie. Autorzy raportu przyporządkowali stosowanie w badaniu postępowanie behawioralne jako standardowa opieka medyczna, a nie modyfikacja stylu życia, która zazwyczaj obejmuje również kontrolę i motywację do trzymania się założonych celów.

Natomiast w badaniu *IDPP-1* pacjenci zostali poddani procesowi randomizacji do 4 grup: MET+LSM vs MET_{SMA} vs LSM vs SMA. Początkowa dawka metforminy zastosowana w badaniu wynosiła 250 mg dwa razy dziennie, po czym po dwóch tygodniach leczenia u pierwszych 50 pacjentów (tj. 24 pts z grupy MET+LSM oraz 26 pts z grupy MET_{SMA}) została zwiększona do dawki 500 mg dwa razy dziennie. Istotnym jest jednak fakt, iż u 45% pacjentów stosujących wyższą dawkę metforminy, odnotowano wystąpienie objawów hipoglikemii (tj. nadmierny głód, uczucie zawrotów, nadmierne pocenie się w wyniku spożytego jedzenia). Z uwagi na odnotowane zdarzenia niepożądane, wszyscy pacjenci stosowali obniżoną dawkę metforminy do dawki 250 mg dwa razy dziennie. Należy podkreślić, iż mediana okresu leczenia metforminą w dawce 500 mg dwa razy dziennie wynosiła zaledwie 40 dni. Pacjenci otrzymujący tzw. modyfikację stylu życia (ang. *lifestyle modification*, LSM) obejmującą porady dotyczące zdrowej diety oraz regularnej aktywności fizycznej. Personalne sesje były prowadzone co 6 miesięcy. Zalecenia dotyczące diety obejmowały: zrównoważone spożycie żywności i aktywności fizycznej celem utrzymania prawidłowej masy ciała; unikanie spożywania cukrów prostych i rafinowanych węglowodanów, zmniejszeniu całkowitego spożycia tłuszczu (nie przekraczającego 20 g/dobę); ograniczenia spożycia tłuszczów nasyconych; dietę bogatą w błonnik tj. produkty pełnoziarniste, rośliny strączkowe, warzywa i owoce. Aktywność fizyczna była dostosowana do potrzeb pacjentów oraz uwzględniała takie czynniki jak: wykonywany zawód, rodzaj transportu do pracy oraz spędzania wolnego czasu. Pacjenci, którzy pracowali fizycznie, chodzili do pracy na piechotę, regularnie ćwiczyli przez >30 min/dzień lub regularnie wykonywali ćwiczenia regularnie zostali poproszeni o kontynuowanie swojej aktywności fizycznej; pacjentom prowadzącym siedzący tryb życia zalecono i zmotywowano do regularnej aktywności w postaci intensywnego spaceru przez co najmniej 30 minut każdego dnia. Stopień dyscypliny terapeutycznej w zakresie stosowania diety oraz aktywności fizycznej określał samodzielnie pacjent raz na tydzień. Standardowa opieka medyczna w stanie przedcukrzycowym zakłada poinformowanie pacjenta o stosowaniu diety oraz aktywności fizycznej, lecz nie kontroluje tych zachowań. Także opiekę otrzymują na początku wszyscy pacjenci. A zatem zasadnym jest przedstawienie wyników dla dwóch porównań: MET+LSM vs LSM oraz dla MET_{SMA} vs SMA.

10.3. Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności ocenianych interwencji zarówno w badaniu *Li 1999*, jak i badaniu *IDPP-1* nie przeprowadzono dla wszystkich pacjentów, poddanych losowej alokacji do grup terapeutycznych (populacja ITT nie została zachowana). Wyniki obu badań zostały przedstawione na populację wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy ukończyli odpowiednio 12-miesięczny (*Li 1999*) lub 3-letni (*IDPP-1*) okres leczenia.

Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*) – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniach *Li 1999* oraz *IDPP-1* było wystąpienie w analizowanym okresie leczenia nowych przypadków cukrzycy (tj. progresja ze stanu przedcukrzycowego do cukrzycy). Wystąpienie nowych przypadków cukrzycy zostało zdefiniowane przez autorów badania *IDPP-1* jako obecność glikemii na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) i/lub glikemia w 120. minucie OGTT ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) w czasie 6-miesięcznej lub rocznej obserwacji.

W badaniu *IDPP-1* wyniki głównego punktu końcowego zostały przedstawione jako skumulowana częstość wystąpienia cukrzycy po 3 latach leczenia (założono, że wskazane wartości będą odpowiadać odsetkom pacjentów, u których w analizowanym okresie leczenia wystąpiły nowe przypadki cukrzycy).

Wykaz wszystkich punktów końcowych analizowanych w ramach oceny skuteczności klinicznej przedstawiono w tabeli *Charakterystyka badań: IDPP-1 oraz Li 1999*.

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych.

10.3.1. Nowe przypadki cukrzycy

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wystąpienia w analizowanym okresie leczenia (tj. 6 miesięcy) nowych przypadków cukrzycy, czyli progresja ze stanu przedcukrzycowego (tj. nieprawidłowej tolerancji glukozy) do cukrzycy typu 2.

Tabela 30.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia nowych przypadków cukrzycy; MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA (IDPP-1) oraz MET_{SMA} vs PL_{SMA} (Li 1999)

Badanie	Okres obserwacji	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RF (95% CI)	NNT (95% CI)
Li 1999 (II A)	12 msc	MET _{SMA}	33	1 (3,0)	0,16 (0,003; 1,48)	-	-
		PL _{SMA}	37	6 (16,2)			
GRADE			średnia# M(N)				
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	121	48* (39,5 [^])	1,02 (0,59; 1,77)	-	-
		LSM	120	47* (39,3 [^])			
		MET _{SMA}	128	52* (40,5 [^])	0,56 (0,33; 0,97)	0,74 (0,57; 0,95)	8 (4; 48)
		SMA	133	73* (55,0 [^])			
GRADE			średnia#				

*Obliczono na podstawie powyższych danych. #Analiza ITT nie zachowana; M(N)-ograniczenia; mała liczebność próby; ^% zostały przedstawione jako skumulowana częstość wystąpienia cukrzycy po 3 latach leczenia (założono, że wskazane wartości będą odpowiadać odsetkom pacjentów, u których w analizowanym okresie leczenia wystąpiły nowe przypadki cukrzycy).

Na podstawie wyników 12-miesięcznego badania Li 1999 możemy zaobserwować, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły nowe przypadki cukrzycy były mniejsze (3%) niż w grupie placebo (16,2%). Otrzymana różnica nie wykazuje jednak istotności statystycznej. Brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami jest podyktowany m.in. małą wielkością próby, wynikającym z małej wielkości próby.

Odsetki pacjentów, u których podczas 3-letniego okresu leczenia zastosowanego w badaniu IDPP-1 odnotowano wystąpienie nowych przypadków cukrzycy wynoszą odpowiednio 39,5% w MET+LSM; 39,3% w grupie LSM; 40,5% w grupie MET_{SMA} oraz 55,0% w grupie SMA. A zatem, zastosowanie standardowej opieki medycznej (SMA) skutkuje, iż u 55% pacjentów w okresie 3 lat wystąpi progresja ze stanu przedcukrzycowego do cukrzycy. W przypadku pacjentów stosujących intensywną modyfikację stylu życia (LSM) lub metforminę z lub bez LSM, częstość wystąpienia cukrzycy jest mniejsza i wynosi około 40%.

Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego dla porównania MET+LSM vs LSM wynosi 1,02 (95% CI: 0,59; 1,77) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Natomiast w przypadku porównania MET_{SMA} względem SMA obliczony iloraz szans wynosi 0,56 (95% CI: 0,33; 0,97) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść metforminy. A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego jest mniejsza w grupie MET_{SMA} i stanowi 56% analogicznej szansy w grupie kontrolnej (SMA).

Obliczone ryzyko względne wynosi 0,74 (95% CI: 0,57; 0,95), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy w grupie leczonej MET_{SMA} stanowi 74% tego prawdopodobieństwa w grupie otrzymującej jedynie standardową opiekę medyczną. Wartość parametru NNT wynosi 8 (95% CI: 4; 48), oznacza to, że lecząc 8 pacjentów MET_{SMA} zamiast SMA przez okres 3 lat, można uniknąć 1 dodatkowego przypadku cukrzycy.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego, wystąpienie nowych przypadków cukrzycy jest punktem końcowym istotnym z klinicznego punktu widzenia. Zatem, każda istotność statystyczna przekłada się na istotność kliniczną uzyskanego efektu.

Autorzy badania *IDPP-1* podkreślili, iż zarówno zastosowanie samej modyfikacji stylu życia (LSM), jak i metforminy z lub bez LSM skutkuje istotnie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia cukrzycy względem grupy kontrolnej (SMA).

Wnioski wypływające z badania są zbieżne z powszechnie przyjętą tezą mówiącą, że standardowa opieka medyczna koncentrująca się jedynie na uświadomieniu (edukacji) pacjentom o konieczności zastosowania diety oraz aktywności fizycznej jest nie przestrzegana przez pacjentów, doprowadzając tym samym do wystąpienia u nich cukrzycy. Natomiast stosowanie modyfikacji stylu życia i jak i postępowanie farmakologiczne w postaci podawania metforminy istotnie wpływają na opóźnienie rozwoju cukrzycy.

Poniżej przedstawiono również dodatkowe dane zawarte w badaniu *IDPP-1* odnoszące się do głównego punktu końcowego (tj. wystąpienie cukrzycy po 3 latach zastosowanego leczenia). Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego wraz z obliczeniami przeprowadzonymi przez autorów badania przedstawiono poniżej.

Tabela 31.
Wystąpienie nowych przypadków cukrzycy po 3 latach leczenia; MET+LSM vs SMA oraz MET_{SMA} vs SMA (*IDPP-1*)

Badanie	I	N	% [^] (95% CI)	ARR, %*	RRR, % (95% CI)*	NNT*	p*
<i>IDPP-1</i> (II A)	MET+LSM	121	39,5 (30,9; 48,9)	15,5	28,2 (20,3; 37,0)	6,5	0,022
	SMA	133	55,0 (46,0; 63,5)				
	MET _{SMA}	128	40,5 (32,0; 48,9)	14,5	26,4 (19,1; 35,1)	6,9	0,029
	SMA	133	55,0 (46,0; 63,5)				

*Obliczone przez autorów badania. [^] % przedstawione jako skumulowana częstość wystąpienia cukrzycy po 3 latach leczenia; ²Analiza ITT nie zachowana. ARR- bezwzględna redukcja ryzyka. RRR – względna redukcja ryzyka.

Wyniki przedstawione powyżej wskazują, iż nowe przypadki cukrzycy najczęściej rejestrowano w grupie pacjentów, którym zapewniono jedynie standardową opiekę medyczną.

10.3.2. Kontrola glikemii

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące średnich końcowych wyników stężenia glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) oraz glikemii w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) po 12 (*Li 1999*) oraz 30-36 miesiącach leczenia (*IDPP-1*). Dodatkowo, w badaniu *Li 1999* przedstawiono wyniki dotyczące oceny poziomu hemoglobiny glikowanej we krwi (HbA_{1c}).

Tabela 32.
Różnice średnich końcowych wyników oceny parametrów kontroli glikemii po 3 latach: MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA (IDPP-1) oraz po 12 miesiącach: MET_{SMA} vs PL_{SMA} (Li 1999)

Badanie	Okres obserwacji	I	N	Okres wyjściowy (SD)	Okres po zakończeniu leczenia [^] (SD)	Różnica średnich końcowych, (95% CI)	p*
FPG (mmol/l)							
Li 1999 (II A)	12 msc	MET _{SMA}	33	6,9 (0,9)	5,0 (1,1)	-1,2 (-1,77; -0,63)	<0,01
		PL _{SMA}	37	7,3 (1,0)	6,2 (1,3)		
		GRADE		średnia# ^{M(N)}			
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	5,4 (0,7)	6,2 (1,8)	0,1 (-0,32; 0,52)	-
		LSM	108	5,4 (0,7)	6,1 (1,4)		
		MET _{SMA}	123	5,4 (0,8)	6,1 (1,5)	-0,4 (-0,81; 0,01)	-
		SMA	124	5,5 (0,8)	6,5 (1,8)		
		GRADE		średnia#			
OGTT (mmol/l)							
Li 1999 (II A)	12 msc	MET _{SMA}	33	9,1 (0,9)	6,0 (2,0)	-1,4 (-2,47; -0,33)	<0,005
		PL _{SMA}	37	9,0 (1,0)	7,4 (2,5)		
		GRADE		średnia# ^{M(N)}			
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	8,5 (0,7)	10,0 (3,8)	0,3 (-0,6; 1,2)	-
		LSM	108	8,5 (0,7)	9,7 (3,0)		
		MET _{SMA}	123	8,6 (0,8)	9,8 (3,3)	-1,2 (-2,16; -0,24)	-
		SMA	124	8,6 (0,8)	11,0 (4,3)		
		GRADE		średnia#			
HbA_{1c} (%)							
Li 1999 (II A)	12 msc	MET _{SMA}	33	7,3 (0,8)	6,6 (1,3)	-0,7 (-1,22; -0,18)	<0,05
		PL _{SMA}	37	7,4 (0,8)	7,3 (0,9)		
		GRADE		średnia# ^{M(N)}			

*Poziom istotności statystycznej (p) pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi, obliczony przez autorów badania dla średniej zmiany danego parametru względem wartości wyjściowych. #Analiza ITT nie zachowana; M(N)-ograniczenia; mała liczebność próby;

[^]W badaniu Li 1999 jest to okres po 12 miesiącach leczenia, natomiast w badaniu IDPP-1 jest to okres po 3 latach leczenia (mediana follow-up = 30 miesięcy)

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż roczne leczenie metforminą istotnie poprawia kontrolę glikemii mierzoną stężeniem glikemii na czczo, po obciążeniu glukozą (tj. w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy OGTT) oraz glikemii na podstawie stężenia hemoglobiny glikowanej. Zarówno różnice średnich końcowych, jak i zmiany względem wartości wyjściowych (na podstawie istotności statystycznej p, podanej przez autorów badania) wykazują znamienności statystyczne pomiędzy porównywanymi grupami (MET_{SMA} vs PL_{SMA}) na korzyść ocenianej interwencji.

Po 3 latach leczenia (na podstawie badania IDPP-1) znamienność statystyczną uzyskano jedynie w przypadku oceny glikemii w 120. minucie po doustnym obciążeniu glukozą (OGTT) dla

porównania MET_{SMA} vs SMA. Obliczona różnica średnich końcowych wynosi -1,2 (95% CI: -2,16; -0,24). A zatem w grupie MET_{SMA} odnotowano istotną redukcję poziomu glikemii (mierzoną testem OGTT) o 1,2 mmol/l względem SMA. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść metforminy. W przypadku pozostałych porównań oraz parametrów, nie wykazano znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

10.3.3. Normalizacja poziomu glikemii

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wystąpienia w analizowanym okresie leczenia (tj. 12 miesięcy oraz 30-36 miesięcy) normoglikemii (regresja do prawidłowego poziomu glikemii).

Tabela 33.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia normoglikemii (NGT); MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA (IDPP-1) oraz MET_{SMA} vs PL_{SMA} (Li 1999)

Badanie	Okres obserwacji	I	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
Li 1999 (II A)	12 msc	MET _{SMA}	33	28 (84,9)	5,31 (1,52; 21,01)	1,65 (1,19; 2,41)	3 (2; 9)
		PL _{SMA}	37	19 (51,4)			
GRADE			średnia# ^{M(N)}				
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	121	38 (31,4)	1,11 (0,62; 2,0)	-	-
		LSM	120	35 (35,8)			
		MET _{SMA}	128	39 (30,5)	1,38 (0,77; 2,49)	-	-
		SMA	133	32 (24,1)			
GRADE			średnia#				

*Obliczono na podstawie powyższych danych. #Analiza ITT nie zachowana; M(N)-ograniczenia; mała liczebność próby

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić istotne rozbieżności pomiędzy wynikami z rocznego badania Li 1999, a 3-letniego badania IDPP-1.

Po rocznym okresie leczenia ponad 80% pacjentów z grupy metforminy oraz ponad połowa pacjentów z grupy placebo uzyskała normalizację poziomu glikemii. Obliczony iloraz szans wystąpienia normoglikemii dla analizowanego okresu leczenia wynosi 5,31 (95% CI: 1,52; 21,01) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Szansa wystąpienia NGT jest 5,31 razy większa w grupie MET_{SMA} niż w grupie PL_{SMA}. Obliczona korzyść względna wynosi 1,65 (95% CI: 1,19; 1,01), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie leczonej metforminą jest 1,65 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie placebo. NNT jest równe 3 (95% CI: 2; 9) co oznacza, iż podając 3 pacjentom MET_{SMA} przez 12 miesięcy zamiast PL_{SMA} należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku normoglikemii. Oszacowana wartość parametru NNT świadczy o istotności klinicznej uzyskanej różnicy.

Natomiast, przedstawione powyżej wyniki dla 3-letniego okresu leczenia w oparciu o badanie IDPP-1 nie wykazały różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (tj. dla MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA). Odsetki pacjentów, którzy uzyskali NGT były dużo niższe niż w badaniu Li 1999 i oscylowały w granicach od 21,4% do 35,8%. Należy podkreślić, iż częstość wystąpienia omawianego punktu końcowego była najwyższa w grupie MET+LSM (35,8%).

10.3.4. Parametry dotyczące masa ciała

W tabeli poniżej przedstawiono dane (na podstawie badań *Li 1999* oraz *IDPP-1*) dotyczące średnich końcowych wyników oceny parametrów masy ciała takich jak: BMI, obwód w pasie oraz współczynnik WHR (ang. *waist-hip ratio*).

Tabela 34.
Różnice średnich końcowych wyników oceny parametrów masy ciała: (BMI, obwód w pasie, współczynnik WHR) po 3 latach: MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA (*IDPP-1*) oraz po 12 miesiącach: MET_{SMA} vs PL_{SMA} (*Li 1999*)

Badanie	Okres obserwacji	I	N	Okres wyjściowy (SD)	Okres po zakończeniu leczenia [^] (SD)	Różnica średnich końcowych, (95% CI)	p*
BMI (kg/m²)							
<i>Li 1999</i> (II A)	12 msc	MET _{SMA}	33	26,4 (2,4)	25,0 (2,2)	-1,4 (-2,48; -0,32)	<0,05
		PL _{SMA}	37	26,0 (3,0)	26,4 (2,4)		
GRADE			średnia# ^{M(N)}				
<i>IDPP-1</i> (II A)	3 lata	MET+LSM	117	25,5 (3,3)	25,7 (3,1)	-0,2 (-1,05; 0,65)	-
		LSM	108	25,7 (3,4)	25,9 (3,4)		
		MET _{SMA}	123	25,5 (3,6)	25,6 (3,6)	-1,1 (-1,99; -0,21)	-
		SMA	124	26,3 (3,7)	26,7 (3,5)		
GRADE			średnia#				
Obwód w pasie (cm)							
<i>IDPP-1</i> (II A)	3 lata	MET+LSM	117	89,4 (7,8)	90,1 (8,2)	0,6 (-1,54; 2,74)	-
		LSM	108	88,9 (8,6)	89,5 (8,2)		
		MET _{SMA}	123	89,1 (9,4)	90,2 (9,0)	-0,5 (-2,62; 1,62)	-
		SMA	124	89,7 (8,2)	90,7 (8,0)		
GRADE			średnia#				
Wskaźnik WHR (ang. <i>waist-hip ratio</i>)							
<i>Li 1999</i> (II A)	12 msc	MET _{SMA}	33	0,853 (0,05)	0,840 (0,06)	-0,03 (-0,06; -0,002)	<0,05
		PL _{SMA}	37	0,878 (0,07)	0,873 (0,07)		
GRADE			średnia# ^{M(N)}				

*Poziom istotności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi, obliczony przez autorów badania dla średniej zmiany danego parametru względem wartości wyjściowych. #Analiza ITT nie zachowana; M(N)-ograniczenia; mała liczebność próby;

[^]W badaniu *Li 1999* jest to okres po 12 miesiącach leczenia, natomiast w badaniu *IDPP-1* jest to okres po 3 latach leczenia (mediana *follow-up* = 30 miesięcy).

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli powyżej można wnioskować, iż przyjmowanie MET_{SMA} przez okres 12 miesięcy wiąże się z statystycznie istotnie większą redukcją masy ciała w porównaniu do PL_{SMA} (p<0,05) na podstawie parametru BMI (redukcja o 1,4 kg/m²). Podobne wyniki dla porównania MET_{SMA} vs SMA uzyskano w badaniu *IDPP-1*, gdzie wartość współczynnika BMI spadała o 1,1 kg/m². Otrzymane różnice średnich końcowych wykazują znamienność statystyczną na korzyść metforminy podawanej łącznie z standardową opieką medyczną.

Różnice znamienne statystycznie na korzyść MET_{SMA} względem grupy kontrolnej placebo wykazano również w ocenie współczynnika WHR (na podstawie 12-miesięcznego badania Li 1999). Różnica średnich końcowych wyników współczynnika WHR wyniosła -0,03 (95% CI: -0,06; -0,002) i świadczy o istotności statystycznej otrzymanej różnicy.

Pozostałe parametry dotyczące masy ciała (tj. obwód w pasie) nie wykazują znamienności statystycznej pomiędzy grupą MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA.

10.3.1. Pomiar stężenia insuliny

W badaniu Li 1999 poddano ocenie punkty dotyczące insulinooporności tj. średnie końcowe wyniki poziomu insuliny na czczo oraz w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy po 12 miesiącach leczenia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Różnice średnich końcowych wyników stężenia insuliny na czczo oraz w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy po 12 miesiącach terapii; MET_{SMA} vs PL_{SMA} (Li 1999)

Parametr	I	N	Okres wyjściowy (SD)	Okres po 12 msc (SD)	Różnica średnich końcowych, (95% CI)	p*	GRADE
Insulina na czczo (pmol/l)	MET _{SMA}	33	4,6 (1,8)	4,5 (1,7)	-2,1 (-2,87; -1,33)	<0,05	średnia# ^{M(N)}
	PL _{SMA}	37	4,9 (2,0)	6,6 (1,6)			
Insulina po obciążeniu (pmol/l)	MET _{SMA}	33	24,6 (1,9)	19,1 (1,8)	-13,3 (-14,17; -12,43)	<0,01	średnia# ^{M(N)}
	PL _{SMA}	37	22,4 (1,9)	32,4 (1,9)			

M(N) – ograniczenia; mała liczebność próby; #Analiza ITT nie zachowana

*Istotność statystyczna (p) przedstawiona przez autorów badania dla różnicy średnich zmian po 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy MET_{SMA} a PL_{SMA}.

Na podstawie tabeli możemy stwierdzić, że w grupie ocenianej interwencji zaobserwowano spadek stężenia insuliny na czczo oraz po obciążeniu glukozą w porównaniu do wzrostu tego parametru w grupie PL_{SMA}. Różnice pomiędzy porównywanymi grupami (MET_{SMA} vs PL_{SMA}) wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji w ocenie zarówno stężenia insuliny na czczo, jaki i po obciążeniu glukozą. A zatem można stwierdzić, iż roczne leczenie metforminą znacząco poprawia markery czynności komórek beta.

10.3.2. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

W obu analizowanych badaniach (Li 1999, IDPP-1) oceniano wpływ zastosowanej terapii na parametry kardiometaboliczne. Autorzy analizy zdecydowali o przedstawieniu danych dotyczących średnich końcowych wyników dotyczących oceny stężenia lipidów oraz ciśnienia krwi dla 12-miesięcznego oraz 3-letniego okresu leczenia.

Wartości odcięcia (ang. *cut-off values*) dla prawidłowego poziomu parametrów lipidowych zastosowane w badaniu IDPP-1:

- Całkowity cholesterol: TC $\geq 5,2$ mmol/l;
- Trójglicerydy: TG $\geq 1,68$ mmol/l;
- Cholesterol LDL: LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l;
- Cholesterol HDL: HDL-C dla mężczyzn $< 1,0$ mmol/l oraz dla kobiet $< 1,3$ mmol/l;
- Ciśnienie krwi $\geq 130/ \geq 85$ mmHg;
- Apolipoproteina : ApoB >98 mg/dl (0,98 mmol/l).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Różnice średnich końcowych wyników oceny czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych po 3 latach: MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA (IDPP-1) oraz po 12 miesiącach: MET_{SMA} vs PL_{SMA} (Li 1999)

Badanie	Okres obserwacji	I	N	Okres wyjściowy (SD)	Okres po zakończeniu leczenia^ (SD)	Różnica średnich końcowych, (95% CI)	p
Ciśnienie skurczowe (mmHg)							
Li 1999 (II A)	12 msc	MET _{SMA}	33	134 (18)	124 (20)	-5,0 (-14,64; 4,64)	p>0,05
		PL _{SMA}	37	132 (20)	129 (21)		
		GRADE		średnia# ^{M(N)}			
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	122,0 (13,7)	118,4 (12,1)	-1,8 (-5,05; 1,45)	p>0,05
		LSM	108	121,2 (14,7)	120,2 (12,8)		
		MET _{SMA}	123	120,6 (15,8)	118,7 (11,6)	-1,4 (-4,34; 1,54)	p>0,05
		SMA	124	123,3 (14,9)	120,1 (12,0)		
		GRADE		średnia#			
Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)							
Li 1999 (II A)	12 msc	MET _{SMA}	33	89 (12)	84 (13)	0,0 (-6,01; 6,10)	p>0,05
		PL _{SMA}	37	88 (11)	84 (13)		
		GRADE		średnia# ^{M(N)}			
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	74,7 (8,1)	79,7 (9,2)	-1,9 (-4,31; 0,51)	p>0,05
		LSM	108	74,6 (8,4)	81,6 (9,2)		
		MET _{SMA}	123	74,3 (9,1)	80,5 (8,7)	-1,3 (-3,59; 0,99)	p>0,05
		SMA	124	75,6 (8,3)	81,8 (9,6)		
		GRADE		średnia#			
Cholesterol całkowity (mmol/l)							
Li 1999 (II A)	12 msc	MET _{SMA}	33	5,27 (1,2)	4,89 (0,9)	-0,13 (-0,51; 0,25)	p>0,05
		PL _{SMA}	37	5,22 (1,0)	5,02 (0,7)		
		GRADE		średnia# ^{M(N)}			
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	5,0 (0,9)	5,0 (0,9)	-0,2 (-0,48; 0,08)	p>0,05
		LSM	108	5,0 (0,9)	5,2 (1,2)		
		MET _{SMA}	123	5,2 (0,96)	5,0 (1,0)	-0,2	p>0,05

Badanie	Okres obserwacji	I	N	Okres wyjściowy (SD)	Okres po zakończeniu leczenia [^] (SD)	Różnica średnich końcowych, (95% CI)	p
		SMA	124	5,0 (0,8)	5,2 (1,1)	(-0,46; 0,06)	
GRADE			średnia#				
Trójglicerydy (mmol/l)							
Li 1999 (II A)	12 msc	MET _{SMA}	33	1,93 (1,4)	1,63 (1,4)	0,25 (-0,25; 0,75)	p>0,05
		PL _{SMA}	37	1,79 (1,2)	1,38 (0,6)		
GRADE			średnia# ^{M(N)}				
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	1,6 (0,5-5,6)†	1,6 (0,4-8,4)†	-	-
		LSM	108	1,7 (0,5-12,1)†	1,7 (0,7-6,7)†		
		MET _{SMA}	123	1,4 (0,5-5,4)†	1,5 (0,4 (6,0)†	-	-
		SMA	124	1,6 (0,6-10,0)†	1,7 (0,7-22,6)†		
GRADE			średnia#				
HDL (mmol/l)							
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	1,06 (0,2)	1,1 (0,3)	0,02 (-0,05; 0,09)	p>0,05
		LSM	108	1,05 (0,2)	1,08 (0,2)		
		MET _{SMA}	123	1,09 (0,2)	1,08 (0,2)	-0,02 (-0,07; 0,03)	p>0,05
		SMA	124	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)		
GRADE			średnia#				
LDL (mmol/l)							
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	3,2 (0,8)	2,9 (0,8)	0,0 (-0,21; 0,21)	p>0,05
		LSM	108	3,2 (0,8)	2,9 (0,8)		
		MET _{SMA}	123	3,4 (0,9)	3,1 (0,9)	0,1 (-0,32; 0,12)	p>0,05
		SMA	124	3,1 (0,8)	3,2 (0,9)		
GRADE			średnia#				
Apolipoproteina B (mg/dl)							
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	105,9 (21,8)	99,6 (21,6)	10,2 (-16,31; -4,09)	p>0,05
		LSM	108	107,2 (19,8)	109,8 (25,1)		
		MET _{SMA}	123	104,5 (22,3)	104,3 (27,2)	3,0 (-3,25; 9,25)	p>0,05
		SMA	124	104,0 (23,5)	101,3 (22,7)		
GRADE			średnia#				

#Analiza ITT nie zachowana; M(N)–ograniczenia; mała liczebność próby;

[^]W badaniu Li 1999 jest to okres po 12 miesiącach leczenia, natomiast w badaniu IDPP-1 jest to okres po 3 latach leczenia (mediana follow-up = 30 miesięcy). †Wyniki przedstawione jako średnia geometryczna wraz z zakresem. Brak możliwości przeprowadzenia dalszych obliczeń statystycznych

Przedstawione powyżej dane wskazują, że w przypadku oceny wszystkich analizowanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (tj. ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego, oceny stężenia lipidów) średnie wyniki końcowe (na podstawie różnicy średnich obliczonej przez

autorów raportu) zarówno po 12 miesiącach terapii, jak i po 30-36 miesiącach terapii są statystycznie nieistotne, a tym samym mówią o braku znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (tj. MET_{SMA} vs PL_{SMA}; MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA).

10.3.2.1. Nieprawidłowości parametrów lipidowych

W badaniach IDPP-1 analizowano także częstość wystąpienia w analizowanej populacji pacjentów nieprawidłowości parametrów lipidowych (całkowity cholesterol oraz frakcje: cholesterol HDL, trójglicerydy, cholesterol LDL). W okresie wyjściowym częstość wystąpienia całkowitego cholesterolu była równomiernie rozłożona pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi i znajdowała się w przedziale od 40,6% (w grupie SMA) do 43,3% (w grupie LSM). Częstość wystąpienia cholesterolu LDL, HDL oraz trójglicerydów w okresie wyjściowym wynosi odpowiednio: 75%, 56,2% oraz 48,8% w grupie MET+LSM; 77,5%, 58,3% oraz 50,8% w grupie LSM, 87,5%, 52,3% oraz 39,8% w grupie MET_{SMA} oraz 74,4%, 60,9% oraz 44,4% w grupie SMA. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego po 3 latach zastosowanego leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości parametrów lipidowych po 3 latach leczenia; MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA (IDPP-1)

Badanie	Okres obserwacji	I	N [^]	n* (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Cholesterol całkowity						
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	46 (39,7)	1,02 (0,58; 1,8)	-
		LSM	108	42 (39,2)		
		MET _{SMA}	123	52 (42,2)	0,98 (0,57; 1,68)	
		SMA	124	53 (42,9)		
GRADE			średnia#			
Cholesterol HDL						
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	66 (56,2)	1,07 (0,61; 1,88)	-
		LSM	108	59 (55)		
		MET _{SMA}	123	62 (50)	0,76 (0,45; 1,29)	
		SMA	124	71 (57)		
GRADE			średnia#			
Cholesterol LDL						
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	75 (64,2)	1,01 (0,56; 1,8)	-
		LSM	108	69 (64,2)		
		MET _{SMA}	123	86 (69,5)	0,68 (0,37; 1,25)	
		SMA	124	96 (77,4)		
GRADE			średnia#			
Trójglicerydy						
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	51 (43,8)	0,9 (0,51; 1,57)	-
		LSM	108	50 (45,8)		

		MET _{SMA}	123	-48 (39,1)	0,68 (0,4; 1,17)	-
		SMA	124	-60 (48,1)		
GRADE			średnia#			

^Populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy ukończyli 3-letni okres leczenia oraz dla których dostępne były analizowane dane; #Analiza ITT nie została zachowana; M(N)-ograniczenia; mała liczebność próby; *Obliczone na podstawie dostępnych danych;

Wyjściowa populacja pacjentów włączona do badania IDPP-1 znajdowała się w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Częstość wystąpienia w grupie MET+LSM nieprawidłowości parametrów lipidowych (całkowity cholesterol oraz frakcje: cholesterol HDL, trójglicerydy, cholesterol LDL) była porównywalna względem częstości ich wystąpienia w grupie LSM. Pomędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (MET+LSM vs LSM) nie wykazano znamienności statystycznej na podstawie obliczonych ilorazów szans.

Natomiast częstość wystąpienia ocenianych parametrów w grupie MET_{SMA} była wprawdzie niższa względem częstości ich wystąpienia w grupie SMA, jednak obliczona różnica w dalszym ciągu nie uzyskała znamienności statystycznej.

10.3.2.2. Nadciśnienie

W badaniach IDPP-1 analizowano także częstość wystąpienia w analizowanej populacji pacjentów nadciśnienia. W okresie wyjściowym częstość wystąpienia nadciśnienia wynosiła 36,4% w grupie MET+LSM; 30% w grupie LSM, 26,6% w grupie MET_{SMA} oraz 32,3% w grupie SMA. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego po 3 latach zastosowanego leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie po 3 latach leczenia; MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA (IDPP-1)

Badanie	Okres obserwacji	I	N [^]	n* (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	117	60 (51,2)	0,91 (0,52; 1,58)	-
		LSM	108	58 (53,3)		
		MET _{SMA}	123	58 (46,9)	0,64 (0,38; 1,1)	-
		SMA	124	72 (57,9)		
GRADE			średnia#			

^Populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy ukończyli 3-letni okres leczenia oraz dla których dostępne były analizowane dane. #Analiza ITT nie została zachowana; M(N)-ograniczenia; mała liczebność próby; *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek pacjentów, u których po 3 latach leczenia miało nadciśnienie był najwyższych w grupie kontrolnej otrzymującej standardową opiekę medyczną (57,9%), a najniższy w grupach stosujących metforminę (46,9% - 51,2%).

Obliczone ilorazy szans zarówno dla porównania MET+LSM vs LSM, jak i MET_{SMA} vs SMA nie wykazują znamienności statystycznej i wynoszą odpowiednio 0,91 (95% CI: 0,52; 1,58) oraz 0,64

(95% CI: 0,38; 1,1).

10.3.2.1. Palenia papierosów

Informacje w zakresie oceny uzależnienia pacjentów od papierosów przedstawiono jedynie w badaniu IDPP-1. W okresie wyjściowym palenie papierosów zadeklarowało 61 z 420 mężczyzn (14,5%). Po trzecim roku leczenia, łączna liczba 23 mężczyzn zmniejszyła ilość wypalanych papierosów o $\geq 50\%$, a dziewięciu badanych (14,8%) przestało palić.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano statystycznie istotnych różnic. Autorzy badania podkreślili, że odsetek pacjentów, którzy ograniczyli palenie papierosów był wyższy w grupach stosujących MET+LSM, LSM lub MET_{SMA} (17/37 pts, 46%) w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą SMA (6/24 pts, 25%). Natomiast, odsetki pacjentów, którzy rzucili palenie był podobny pomiędzy ww. grupami (16,6% vs 13,5%).

10.3.3. Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance, adherence*)

Poważnym problemem jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Jeśli pacjent nie przyjmuje regulamie leków, oczekiwany efekt terapeutyczny może nie zostać osiągnięty. Określenie „przestrzeganie zaleceń” (*compliance*) zazwyczaj zakłada pasywny udział leczonego, polegający wyłącznie na dostosowaniu się do zaleceń leczącego, co, jak praktyka pokazuje, szczególnie w leczeniu długoterminowym, często zawodzi. Chory musi być w tym procesie także stroną aktywną, a strategia leczenia powinna być wynikiem jego porozumienia z lekarzem (*concordance*). Dlatego preferowanym określeniem jest „trzymanie się planu terapeutycznego” (*adherence*). Zrozumienie przez chorego sensu działań diagnostycznych i leczniczych sprzyja ich akceptacji i zasadniczo poprawia efektywność terapii.

Autorzy badania Li 1999 przedstawili jedynie dane dotyczące stosowanie się do zaleceń w formie opisowej, wskazując, iż w populacji pacjentów poddanych ocenie w badaniu, *compliance* było dobre („good”).

W badaniu IDPP-1 przedstawiono bardziej szczegółowe dane dotyczące *adherence* w zakresie trzech obszarów: dieta, aktywność fizyczna oraz przyjmowanie leku (MET).

W grupie pacjentów stosujących LSM odnotowano poprawę w zakresie przestrzegania zalecanej diety (*adherence*) tj. wzrost *adherence* z 62,5% do 81,6%. Podobnie w grupie pacjentów otrzymujących metforminę łącznie z LSM zaobserwowano bardzo podobną poprawę tj. wzrost *adherence* z 62% do 81,9%.

Podobnie w przypadku przestrzegania zalecanej aktywności fizycznej, w obu grupach (tj. MET+LSM vs LSM) odnotowano zbliżone wartości tj.: poprawa aktywności fizycznej z 41,7% do 58,8% w LSM oraz z 45,9% do 62,9% w grupie MET+LSM.

Adherence w zakresie przyjmowania metforminy był wysoki i wynosił 90,9% w grupie MET_{SMA} oraz 95,1% w grupie MET+LSM.

10.4. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Li 1999* analizowali bezpieczeństwo porównywanych interwencji (MET_{SMA} vs PL_{SMA}) po 12 miesiącach leczenia w oparciu o takie punkty końcowe jak: zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz przerwania badania ogółem. Jedynie wyniki dla przerwania badania ogółem zostały przedstawione na populację wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, czyli na populację ITT.

Bezpieczeństwo ocenianych schematów (tj. MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA) na podstawie badania *IDPP-1* obejmowało okres 30 miesięcy dla takich punktów końcowych jak: zgony, hipoglikemia, zdarzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz przerwania badania ogółem.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie innych dostępnych danych. Należy podkreślić, że różnice dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

10.4.1. Zgony

Jedynie w badaniu *IDPP-1* analizowano częstość wystąpienia zgonów. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonów; MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA (*IDPP-1*)

Badanie	Okres obserwacji	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
<i>IDPP-1</i> (II A)	3 lata	MET+LSM	129	1 (0,8*)	1,03 (0,06; 16,58)^	-
		LSM	133	1 (0,8*)		
		MET _{SMA}	133	0 (0,0)	0,14 (0,003; 6,97)^	-
		SMA	136	1 (0,7*)		
GRADE			wysoka			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ^Obliczono metodą Peto; M(N)–ograniczenia; mała liczebność próby

Dla analizowanego okresu leczenia wynoszącego 3 lata odnotowano 3 przypadki zgonów, po jednym odpowiednio w grupie MET+LSM (zgon po operacji tarczycy; okres pooperacyjny), LSM (zgon z powodu encefalopatii wątrobowej) oraz SMA (udar naczyniowy mózgu). W czasie badania odnotowano ponadto 25 hospitalizacji z powodu różnych zabiegów/operacji.

Obliczone ilorazy szans dla omawianego punktu końcowego zarówno dla porównania MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA wynoszą odpowiednio 1,03 (95% CI: 0,06; 16,58) oraz 0,14 (95% CI: 0,003; 6,97).

10.4.1. Hipoglikemia

Jedynie w badaniu *IDPP-1* analizowano częstość wystąpienia epizodów hipoglikemii. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Epizody hipoglikemii; okres leczenia: 3 lata; MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA (*IDPP-1*)

Punkt końcowy	Wyniki
Hipoglikemia	U 22 pacjentów stosujących metforminę w dawce 500 mg dwa razy dziennie (przez okres zaledwie 40 dni) z grupy MET+LSM oraz MET _{SMA} odnotowano wystąpienie hipoglikemii tj. nadmierny głód, uczucie zawrotów, nadmierne pocenie się w wyniku spożytego jedzenia. Autorzy badania przedstawili jedynie łączną liczbą pacjentów, w których wystąpił omawiany punkt końcowy, bez doprecyzowania po ilu pacjentów na grupę doświadczyło epizodów hipoglikemii. W związku z powyższym, autorzy raportu nie mogli przeprowadzić dalszych obliczeń statystycznych.

Autorzy badania *Li 1999* nie przedstawili danych dotyczących częstości wystąpienia epizodów hipoglikemii dla 12-miesięcznego okresu leczenia.

10.4.1. Zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular disease, CVD*)

W badaniu *IDPP-1* analizowano częstość wystąpienia: zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń będących prawdopodobnie zdarzeniami CVD oraz nieprawidłowości sercowo-naczyniowych, definiowanych jako wystąpienie zdarzeń CVD lub zdarzeń będących prawdopodobnie zdarzeniami CVD (ang. *probable CVD*). W związku z faktem, iż w badaniu *IDPP-1* przedstawiono jedynie częstość zdarzeń, a nie liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły oceniane zdarzenia niepożądane, autorzy raportu nie przeprowadzili dalszych obliczeń statystycznych (tj. OR, NNT/NNH). Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli. Brak ocenianego punktu końcowego w próbie klinicznej *Li 1999* może być podyktowany zbyt krótkim okresem obserwacji (12 miesięcy).

Tabela 41.
Częstość wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVD), nieprawidłowości CVD oraz zdarzeń prawdopodobnie będących CVD; MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA (*IDPP-1*)

Badanie	Okres obserwacji	I	Zdarzenia CVD	Zdarzenia będące najprawdopodobniej CVD	Nieprawidłowości CVD
<i>IDPP-1</i> (II A)	3 lata	MET+LSM	5	13	18
		LSM	4	14	18
		MET _{SMA}	0	10	10
		SMA	2	24	26
GRADE			nd		

nd – nie dotyczy.

Częstość wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych była niska we wszystkich analizowanych grupach terapeutycznych. Jedynie w grupie pacjentów stosujących MET_{SMA} nie wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe w analizowanym 3-letnim okresie leczenia. W grupie kontrolnej (SMA) odnotowano największą częstość wystąpienia zdarzeń będących prawdopodobnie CVD (24 zdarzeń), jak również nieprawidłowości CVD. Łącznie po 3 latach zastosowanego w badaniu

IDPP-1 leczenia wystąpiło 11 zdarzeń CVD, 61 zdarzeń będących prawdopodobnie CVD oraz 72 nieprawidłowości CVD.

Autorzy badania stwierdzili, iż 3-letnie leczenie MET+LSM lub MET_{SMA} istotnie redukuje wystąpienia nieprawidłowości CVD ($p=0,013$) oraz zdarzeń będących prawdopodobnie CVD ($p=0,023$) w porównaniu do grupy SMA.

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, iż zastosowanie metforminy z lub bez LSM oraz samego LSM istotnie obniża wystąpienie epizodów sercowo-naczyniowych w porównaniu do grupy kontrolnej, w której pacjenci otrzymywali standardową opiekę medyczną.

10.4.1. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane

W badaniach IDPP-1 oraz Li 1999 analizowano częstości wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. W badaniu IDPP-1 przedstawiono jedynie dane, iż w analizowanym okresie obserwacji, odnotowano 5 przypadków zdarzeń żołądkowo-jelitowych (bez wskazania liczby w podziale na grupy terapeutyczne występujące w badaniu). Podkreślono, iż obecność ww. zdarzeń niepożądanych była związana z wyższą dawką MET (tj. 2x 500 mg), a po jej obniżeniu u pacjentów nie odnotowywano już ww. AEs.

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia w badaniu Li 1999 zdarzeń żołądkowo-jelitowych (tj. biegunki lub nudności) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia biegunki lub nudności; MET_{SMA} vs PL_{SMA} (Li 1999)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Li 1999 (II A)	MET _{SMA}	33	3 (9,1)	0,52 (0,08; 2,71)	-	średnia# ^{M(N)}
	PL _{SMA}	37	6 (16,2)			

#Analiza ITT nie zachowana; M(N)-ograniczenia; mała liczebność próby;

U trzech pacjentów z grupy metforminy po rozpoczęciu terapii odnotowano wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak: biegunka i nudności (o łagodnym stopniu nasilenia), które ustępowały samoistnie w miarę kontynuowania leczenia. Natomiast u sześciu pacjentów z grupy placebo odnotowano wystąpienie nudności, które również w miarę kontynuowania leczenia ustępowały samoistnie. Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 0,52 (95% CI: 0,08; 2,71) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Autorzy badania podkreślili, iż odnotowane zdarzenia niepożądane były o łagodnym stopniu nasilenia oraz nie wymagające przerwania badania.

10.4.2. Utrata z badania

Autorzy obu badań przedstawili dane dotyczące utraty z badania. Wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 43.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty z badania; MET+LSM vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA (IDPP-1) oraz MET_{SMA} vs PL_{SMA} (Li 1999)

Badanie	Okres obserwacji	I	N	n, (%)	OR, (95% CI)	NNI/NNH (95% CI)
Li 1999 (II A)	12 msc	MET _{SMA}	45	12 (26,7*)	1,68 (0,55; 5,35)	-
		PL _{SMA}	45	8 (17,8*)		
GRADE			średnia# M(N)			
IDPP-1 (II A)	3 lata	MET+LSM	129	8 (5,4*)	0,61 (0,21; 1,66)	-
		LSM	133	13 (9,0*)		
		MET _{SMA}	133	5 (4,0*)	1,73 (0,33; 11,36)	-
		SMA	136	3 (1,5*)		
GRADE			wysoka			

*Obliczono na podstawie powyższych danych; M(N)-ograniczenia; mała liczebność próby;

W badaniu Li 1999 procesowi randomizacji poddano 90 pacjentów (po 45 pts w grupie), z czego leczenie przerwało łącznie 20 pacjentów: 12 pacjentów (26,7%) z grupy MET i 8 z grupy PL (17,8%).

Natomiast w badaniu IDPP-1 procesowi randomizacji poddano 531 pacjentów (MET+LSM: 129 pts vs MET: 133 pts vs LSM: 133 pts vs SMA: 136 pts), z czego leczenie przerwało w przypadku 8 pacjentów (5,4%) z grupy MET+LSM, 5 pacjentów (4%) z MET, 13 pacjentów (9%) z LSM oraz 3 pacjentów (1,5%) z SMA.

Obliczony iloraz szans wystąpienia przerwania badania ogółem (MET_{SMA} vs PL_{SMA}) na podstawie wyników badania Li 1999 wynosi 1,68 (95% CI: 0,55; 5,35) i nie wykazuje znamienności statystycznej (12 miesięcy).

Podobnie, w przypadku badania IDPP-1 obliczone ilorazy szans dla omawianego punktu końcowego dla 30-miesięcznego okresu leczenia nie wykazują znamienności statystycznej zarówno w przypadku porównania MET_{LSM} vs LSM oraz MET_{SMA} vs SMA.

Szczegółowe dane dotyczące powodów przerwania badania, które odnotowano w omawianych badaniach przedstawiono w tabeli „Charakterystyka interwencji (Li 1999, IDPP-1)“.

11. POSZERZONA ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

11.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno kohortowe, retrospektywne badanie IV fazy – *Schmittziel 2014* [1]. Celem włączonego badania *Schmittziel 2014* było określenie częstości diagnozowania oraz sposobu leczenia stanu przedcukrzycowego w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej z wykorzystaniem danych pochodzących z elektronicznych kart zdrowia (ang. *electronic health record*, EHR).

Charakterystykę badania przedstawia poniższa tabela.

Tabela 44.
Charakterystyka włączonego badania (*Schmittziel 2014* [1])

Badanie	<i>Schmittziel 2014</i>
Liczba pacjentów	N = 358 120
Metodyka	Retrospektywne badanie kohortowe
Informacje o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono jedynie informacje dotyczące liczby pacjentów, u których przerwano/wycofano leczenie.
Utrata pacjentów z badania	Brak danych (nie analizowane w badaniu)
Źródła finansowania	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> , <i>S. Department of Health and Human Services</i> (kontrakt: HSA290-2005-00331), <i>Health Delivery Systems Center for Diabetes Translational Research</i> (<i>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases</i> grant 1P30-DK-092924).
Publikacje/inne źródła danych	<i>Schmittziel 2014</i> [1]
Identyfikatory badania	Brak danych

11.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Do udziału w badaniu *Schmittziel 2014* włączono pacjentów powyżej 18 r.ż. z potwierdzonym laboratoryjnie stanem przedcukrzycowym (FPG: 100-125mg/dl lub poziom hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} wynoszący 5,7 – 6,4% (39-46 mmol/mol) w okresie od 1 stycznia 2006 a 31 grudnia 2010. W badaniu wykorzystywano dane pochodzące z zintegrowanej bazy (*integrated health delivery system*) zawierającej ponad 3 miliony użytkowników. Z badania wyłączano pacjentów z cukrzycą oraz niewielki odsetek pacjentów (<1%), którzy podczas pierwszych 6 miesięcy od pierwszych przeprowadzonych badań laboratoryjnych zachorowali na cukrzycę. W badaniu wykorzystywano karty tylko takich pacjentów, którzy figurowali w systemie co najmniej 2 lata przed pierwszym incydentem podwyższonego poziomu FPG lub HbA_{1c} oraz przez 6 miesięcy po nim (*post-index date*).

W badaniu wzięło udział 368 053 pacjentów spełniających ww. kryteria, z czego 50,1% było płci żeńskiej, 57,1% rasy białej oraz 61,6% w wieku od 45-69 lat. 69% w okresie wyjściowym miało poziom FPG pomiędzy 100- a 109 mg/dl/

Szczegółową charakterystykę populacji włączonej do badania przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Schmittziel 2014 [1])

Parametr		Schmittziel 2014 [1]
Liczebność populacji, N		358 120
Kategorie wiekowe w latach, średnia (SD)	18-44 lat	70 855 (19,8)
	45-69 lat	220 634 (61,6)
	≥ 70 lat	66 631 (18,6)
Płeć żeńska, n (%)		179 543 (50,1)
Płeć męska, n (%)		178 577 (49,9)
Rasa/etniczność, n (%)	Biała	204 482 (57,1)
	Hiszpańska	49 976 (14,0)
	Azjatycka	51 506 (14,4)
	Afro-amerykańska	21 991 (6,1)
	Inne/ brak danych	30 165 (8,4)
Kategorie ze względu na poziom FPG (mg/dl), n (%)	100-109 mg/dl	247 329 (69,1)
	110-119 mg/dl	55 239 (15,4)
	120 – 125 mg/dl	10 789 (3,0)
Kategorie ze względu na poziom HbA _{1c} n (%)	5,7-5,9%	32 749 (9,1)
	6,0 – 6,2%	10 122 (2,8)
	6,3 – 6,4%	1 892 (0,5)
Kategorie BMI w kg/m ² , n (%)	<25	85 126 (23,8)
	25-29	136 240 (38,0)
	30-34	81 116 (22,7)
	35-39	33 451 (9,3)
	≥ 40	22 187 (6,2)

FPG – fasting plasma glucose.

11.3. Wyniki i wnioski

W okresie analizowanych 6 miesięcy po pierwszej identyfikacji stanu przedcukrzycowego u 43,5% pacjentów odnotowano kliniczną odpowiedź: 18% pacjentów miało ponownie badany poziom FPG i HbA_{1c}, 13% uzyskało diagnozę stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy. Mniej niż 1% pacjentów rozpoczęło terapię metforminą, natomiast postępowanie behawioralne (tj. modyfikacja stylu życia, dieta oraz zwiększona aktywność fizyczna) wszczęła <5% pacjentów.

Powyższe badanie pokazuje, że większość pacjentów ze stanem przedcukrzycowym nie są objęte właściwym leczeniem.

Odpowiedź kliniczna była większa u pacjentów z wyższymi wartościami FPG/HbA_{1c}. Najwyższe odpowiedzi uzyskano wśród pacjentów, których początkowa wartość FPG wynosiła 120-125 mg/dl.

Badanie *Schmittziel 2014* wykazało, że udokumentowane dane dotyczące rozpoznawania i leczenia stanu przedcukrzycowego są niskie. Należy zatem dążyć do poprawy, zarówno identyfikacji, jak i leczenia stanu przedcukrzycowego.

12. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

12.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest metformina (MET) w postaci produktu leczniczego Metformax 500 poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Metformax 500 (MET, metformina) stosowanego w leczeniu nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 24 września 2014 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

12.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń/działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem metforminy (produkt leczniczy Metformax 500).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Metformax 500 [3], raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [6], aktualnego PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) [7, 8].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie dot. bezpieczeństwa

produktu leczniczego (PSUR). Autorzy niniejszego raportu zwrócili się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie aktualnego raportu PSUR.

Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia np. o badania bez grupy kontrolnej, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika. Szczegółowe kryteria kwalifikacji badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 5.

Działania/zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [3].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest metformina stosowana w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym). Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed, Embase* oraz *Cochrane*.

12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Metformax 500

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące działań niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Metformax 500.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$, w tym pojedyncze przypadki), częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 46.
Częstość występowania działań niepożądanych w czasie leczenia produktem leczniczym Metformax 500 (metformina) w oparciu o informacje przedstawione w ChPL [3]

Układ narządów	AEs wraz z określoną częstością występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo rzadko</u> : kwasica mleczanowa, zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 i zmniejszenie jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. Zaleca się rozważenie takiej etiologii u pacjentów z występującą niedokrwistością megaloblastyczną.
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> : zaburzenia smaku.
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> : zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie, jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Bardzo rzadko</u> : pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujące po zaprzestaniu leczenia metforminą.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo rzadko</u> : reakcje skórne takie, jak rumień, świąd skóry, pokrzywka

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

W tabeli przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności oraz przeciwwskazania dotyczące stosowania metforminy (produkt leczniczy Metformax 500).

Tabela 47.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności oraz przeciwwskazania dotyczące stosowania MET [3]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
Kwasica mleczanowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kwasica mleczanowa jest rzadkim, ale ciężkim (z wysoką śmiertelnością w przypadku braku odpowiedniego leczenia) powikłaniem metabolicznym, mogącym powstać w wyniku kumulacji metforminy. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą występowały przede wszystkim u osób z cukrzycą i znaczną niewydolnością nerek. Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszyć również poprzez dokładną ocenę współistniejących czynników ryzyka, jak źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby i inne stany związane z niedotlenieniem. ▪ Rozpoznanie: należy podejrzewać kwasicę mleczanową w przypadku wystąpienia niespecyficzných objawów takich, jak kurczenie mięśni wraz z zaburzeniami trawienia takimi, jak ból brzucha oraz ciężka astenia. Charakterystyczne objawy kwasicy mleczanowej to: duszność kwasicza, ból brzucha i hipotermia, a następnie śpiączka. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, stężenie mleczanów we krwi powyżej 5 mmol/l, zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów we krwi. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać podawanie metforminy, a pacjenta natychmiast umieścić w szpitalu.
Czynność nerek	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w czasie leczenia należy oznaczać klirens kreatyniny (który może być szacowany na podstawie poziomów kreatyniny w surowicy z zastosowaniem wzoru Cockcroft-Gault'a): <ul style="list-style-type: none"> o co najmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, o co najmniej 2-4 razy w roku u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest w dolnej granicy normy oraz u osób w podeszłym wieku. ▪ Zmniejszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występuje często i jest bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. podczas rozpoczynania terapii przeciwnadciśnieniowej lub preparatami moczopędnymi oraz rozpoczynania terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).
Stosowanie środków kontrastujących zawierających jod	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod w trakcie badań radiologicznych może powodować niewydolność nerek, dlatego należy przerwać podawanie metforminy przed badaniem lub na czas badania. Leczenie można wznowić nie wcześniej, niż po 48 godzinach po badaniu i tylko po ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest prawidłowa.
Zabiegi chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podawanie metforminy chlorowodoru należy przerwać na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym wykonywanym w znieczuleniu ogólnym podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Podawanie leku można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od zabiegu lub wznowieniu odżywiania doustnego i tylko po stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa.
Inne ostrzeżenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii. ▪ Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne rutynowo stosowane w celu kontroli cukrzycy.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminy chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzycowy stan przedśpiączkowy;
- Niewydolność lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min);
- Ostre stany z ryzykiem zaburzeń zmiany czynności nerek, takie, jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs, donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod;
- Ostre lub przewlekłe choroby, które mogą powodować hipoksję tkanek, takie, jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przeżyty zawał serca, wstrząs;
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm;
- Karmienie piersią.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności oraz przeciwwskazania dotyczące stosowania MET [3]

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania	
Alkohol	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku ostrego zatrucia alkoholem istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku głodzenia lub niedożywienia oraz niewydolności wątroby. Należy unikać spożywania alkoholu oraz leków zawierających alkohol w składzie.
Środki kontrastujące zawierające jod	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, a w jej wyniku do kumulacji metforminy i zwiększenia ryzyka kwasicy mleczanowej. ▪ Należy przerwać podawanie metforminy przed badaniem lub w momencie wykonywania badania, i nie należy ponownie rozpoczynać leczenia przez 48 godzin po badaniu, i tylko po oznaczeniu parametrów czynnościowych nerek i potwierdzeniu, że są prawidłowe.
Jednoczesne podanie wymagające zachowania środków ostrożności	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produkty lecznicze wykazujące wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną, takie, jak glukokortykoidy (podawane ogólnie lub miejscowo) oraz sympatykomimetyki. Może być wówczas wymagana częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby należy dostosować dawkę metforminy podczas skojarzonej terapii z takim lekiem. ▪ Leki moczopędne, a zwłaszcza diuretyki pętlowe mogą zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej z uwagi na ich działanie zmniejszające czynność nerek. ▪ Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie potrzeby należy indywidualnie dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w czasie jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz po ich odstawieniu. 	

12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), Europejskiej Agencji Leków (EMA) *European Medicines Agency*

(<http://www.ema.europa.eu>) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>].

Na stronach URPL nie znaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Metformax 500 (tabletki, metformina). Natomiast na stronach EMA oraz FDA nie znaleziono żadnych nowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem metforminy (brak danych dla produktu leczniczego Metformax 500).

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Metformax 500, aktualne na dzień 24 września 2014 r.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text obscured by black bars]

Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza efektywności klinicznej



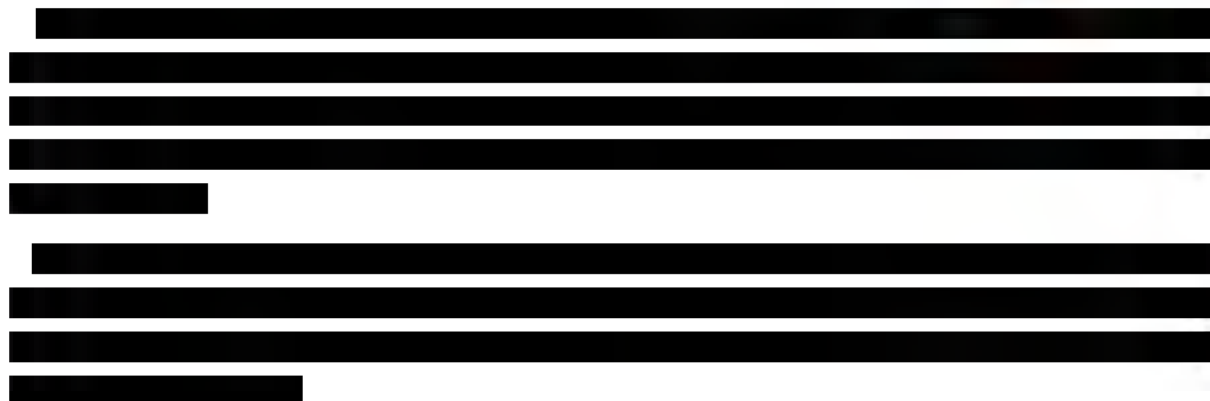
Instytut
Arcana

[Redacted text block]

Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza efektywności klinicznej

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza efektywności klinicznej



12.6. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTM, dane dotyczące poszerzonej oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań RCT, włączonych wcześniej do analizy skuteczności, często nie są wystarczające z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji lub zbyt małej liczby pacjentów do nich włączonych. A zatem, kryteria włączenia badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa można rozszerzyć o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji badań RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika.

Do poszerzonej oceny bezpieczeństwa włączono badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, a zawierające istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Do poszerzonej oceny bezpieczeństwa włączano również długoterminowe badanie DPPOS (kontynuacja badania DPP), przeprowadzone na dużej populacji pacjentów oraz z długim okresem obserwacji. Mając powyższe na uwadze, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

Badania RCT bezpośrednio porównujące MET z PL/brak leczenia/postępowanie behawioralne:

- DPP [9, 10, 11, 12, 13] oraz jego kontynuacja DPPOS [14, 15, 16, 17, 18];
- *Hadigan 2000* [19, 20];
- *Caballero 2004* [21];
- *LIMIT-1* [23, 24, 25, 26];
- *Wan 2010* [22];

Tabela 53.

Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa oceniające profil bezpieczeństwa metforminy (Caballero 2004, DPP; DPPOS; LIMIT-1, Wan 2010, Hadigan 2000)

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie
Caballero 2004 ² (II A) [21]	<p>Prospektywne badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A) oraz podwójnym zaślepieniem (double-blind) prowadzone w schemacie grup równoległych, kontrolowane placebo.</p> <p>Jadad: 5/5 pkt.</p> <p>Źródło finansowania: grant z <i>Silanes Laboratories</i> za pośrednictwem <i>FunSalud</i> (niekomercyjnej organizacji opieki zdrowotnej w Meksyku)</p>	<p>55 pacjentów włączono do badania i poddano procesowi randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> Metformina (MET): podawana doustnie w dawce 1000 mg dwa razy dziennie (29 pacjentów); Placebo (PL): tabletki imitujące interwencję (26 pacjentów). <p>W czasie badania wszyscy pacjenci zostali poproszeni o stosowanie diety izokalorycznej (skład: 50% węglowodany, 20% białka, 30% tłuszczu, 30 g/d białek) oraz o brak modyfikacji ich dotychczasowej aktywności fizycznej.</p>	<p>Czas leczenia oraz okresu obserwacji: 16 tygodni.</p>	<p>Do badania włączano pacjentów obu płci w wieku od 25 do 65 lat z nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT wg WHO 1998).</p> <p>Średni wiek: 48,4 (±9,6) lat oraz BMI: 31,4 (±5,6) kg/m²</p> <p>Z badania wyłączano pacjentów: palących dowolną ilość papierosów podczas ostatnich 6 miesięcy, z arytmią, zastoinową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, makromocem, ciężką dyslipidemią, ciężką chorobą przewlekłą, ostrymi lub zapalnymi; przyjmującymi jakiegokolwiek leki mające wpływ na metabolizm glukozy i lipoprotein, z przeciwwskazaniem do przyjmowania MET.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Autorzy badania przedstawili dane, świadczące o tym, iż ani jeden pacjent z grupy metforminy lub placebo nie przetrwał badania w okresie follow-up, ani nie zrezygnowała z przyjmowania ocenianych leków. Nie odnotowano także rezygnacji z badania z powodu ciężkich działań niepożądanych lub z powodu zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance) ocenianych leków oszacowano na około 90%.
Hadigan 2000 ² (II A) [19, 20]	<p>Prospektywne badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A) oraz podwójnym zaślepieniem (double-blind) prowadzone w schemacie grup</p>	<p>26 pacjentów włączono do badania i poddano procesowi randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> Metformina (MET): podawana doustnie w dawce 500 mg 	<p>Czas leczenia oraz okresu obserwacji: 3 miesiące.</p>	<p>Do badania włączano pacjentów z udokumentowanym HIV, w wieku od 18 do 60 lat z stabilną terapią antyretrowirusowej przez co najmniej 6 tyg., nieprawidłową tolerancją glukozy (140-200 mg/dl) i/lub insulinoopornością, nieprawidłowym wskaźnikiem</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przerwanie badania odnotowano jedynie u jednego pacjenta z grupy metforminy z powodu naruszenia protokołu (tj. pacjent zmienił dotychczasowe leczenie przeciwwirusowe); Zdaniem autorów badania Hadigan 2000 była dobrze tolerowana.

Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie
Dpp ³ (II A) [9, 10, 11, 12, 13]^	<p>równoległych, kontrolowane placebo.</p> <p><u>Jadąc:</u> 4/5 pkt.</p> <p>Źródło finansowania: National Institute of Health (granty o numerach: M01-RR300088, T32-DK07703, K23-DK02844)</p>	<p>dwa razy dziennie (14 pacjentów);</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo (PL): tabletki imitujące interwencję (11 pacjentów). <p>Wszyscy pacjenci stosowali dietę (wypełniali 4-dniowy zapis żywności) weryfikowaną przez dietetyków i analizowaną przy pomocy programu komputerowego (NDS version 2.92-NDS-R) celem określenia średniej dziennej dawki energii.</p>	<p>Czas leczenia oraz okresu obserwacji: 2,8 lat (zakres: 1,8 – 4,6 lat)</p>	<p>talia-biodra (dla mężczyzn >0,9 oraz dla kobiet >0,8) i dowodem obecności redestrybucji tłuszczu (zespół lipodystrofi HIV).</p> <p>Średni wiek: 45 lat oraz BMI: 27,2 kg/m²</p> <p>Z badania wyłączano pacjentów z: zastoinową niewydolnością serca, niewydolnością nerek, ALT oraz AST ≥2xULN, poziomem hemoglobiny Hb <8 g/dl, cukrzyczą w wywiadzie lub wynikiem IGT lub IFG wskazującym na cukrzycę, leczonych insuliną, stosujących leki przeciwcukrzycowe, glikokortykosteroidy, testosteron, octan megestrolu, hormony wzrostu, estrogeny, steroidy anaboliczne, zakażeniami oportunistycznymi w ciągu ostatnich 6 tyg., ciążą,</p>	<ul style="list-style-type: none"> Żaden pacjent nie zrezygnował z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zarówno w grupie pacjentów otrzymujących metforminę, jak i grupie osób przyjmujących placebo nie wystąpiły przypadki kwasicy mleczanowej. U 9 pacjentów (64%) z grupy metforminy odnotowano wystąpienie biegunki o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia lub wzrost częstotliwości oddawanego stolca. Natomiast w grupie placebo u 3 pacjentów (27%) odnotowano wystąpienie biegunki (nowe zdarzenie niepożądane lub nasilenie się już obecnego AEs). U większości pacjentów (tj. 5 na 9 pts w grupie MET oraz 2 z 3 pts w grupie PL) ww. AEs (biegunki) występowały na początku leczenia, tj. podczas pierwszych 4 tyg. Dodatkowo, 2 pacjentów z grupy metforminy oraz 1 pacjent z grupy placebo skarżył się na obecność gazów i/lub wzdęć. Nie odnotowano wzrostu poziomu (kwasu mlekowego) mleczanu związanego z leczeniem metforminą. W obu porównywanych grupach po 3 miesiącach leczenia odnotowano łagodny spadek poziomu mleczanu. <u>Nasilenie pojawiających się zdarzeń/ działań niepożądanych określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze.</u> W okresie wyjściowym u 30% pacjentów stwierdzono nadciśnienie tętnicze. W czasie badania odnotowano wzrost nadciśnienia zarówno w grupie placebo, jak i w grupie metforminy oraz jego istotny spadek w grupie LSM. Po 3 latach zastosowanego leczenia grupie LSM nadciśnienie tętnicze zmniejszyło

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie																																													
	<p>(double-blind) prowadzone w schemacie grup równoległych, kontrolowane placebo.</p> <p>Jadąc: 5/5 pkt.</p> <p>Źródło</p> <p>finansowania: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)</p> <p>Numer badania: NCT00004992</p>	<p>podawana doustnie, w dawce 850 mg dwa razy dziennie (1073 pts);</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo (PL): tabletki imitujące interwencję (1082 pts); ▪ Intensywna modyfikacja stylu życia (LSM): - podstawowe zalecenia obejmowały stosowanie diety o raz aktywności fizycznej, mającej na celu dążenie do trwałej redukcji masy ciała o 7% i wykonywanie umiarkowanego lub intensywnego wysiłku fizycznego przez min. 150 minut tygodniowo. <p><u>Pacjenci z MET i PL mieli stosować standardowe postępowanie behawioralne (tj. dieta, aktywność fizyczna celem uzyskania redukcji masy ciała).</u></p> 		<p>lub nieprawidłą glikemią na czczo (95-125 mg/dl) - za wyjątkiem ośrodków amerykańskich Indian.</p> <p>Średnia wieku pacjentów to 51 lat, średnie BMI wynosi 34 kg/m².</p> <p>Główne kryteria wyłączenia pacjentów z badania były następujące: obecność cukrzycy, choroby sercowo-naczyniowe, nowotwór wymagający leczenia w ciągu ostatnich 5 lat, choroby nerek, anemia, zapalenie wątroby, inne choroby przewodu pokarmowego (zapalenie trzustki, zapalną chorobę jelit), operacje jamy brzusznej (istotne lub niedawno odbyte), choroby płuc zależna od podawania tlenu lub wymagające stosowania leków rozszerzających oskrzela, aktywne zakażenia (HIV, gruźlica), kobiety w ciąży i karmiące piersią, zaburzenia psychiczne, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków.</p>	<p>się o 27%-28%, a hiperlipidemia o 25% w porównaniu z placebo i metforminą.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poziom całkowitego cholesterolu oraz cholesterol frakcji LDL był zbliżony we wszystkich porównywanych grupach terapeutycznych. ▪ W analizowanym okresie obserwacji u 64 pacjentów odnotowano 89 zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pomędzy grupami nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. <p>W tabeli poniżej przedstawiono profil bezpieczeństwa zaprezentowany w badaniu DPP.</p> <table border="1" data-bbox="683 208 1093 770"> <thead> <tr> <th colspan="3">Zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat)</th> </tr> <tr> <th>PL_{SMA}</th> <th>MET_{SMA}</th> <th>LSM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30,7</td> <td>77,8[^]</td> <td>12,9[^]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Mięśniowo – szkieletowe AEs^{**}</td> </tr> <tr> <td>21,1</td> <td>20,0</td> <td>24,1[^]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zgony</td> </tr> <tr> <td>0,16</td> <td>0,20</td> <td>0,10</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Hospitalizacje</td> </tr> <tr> <td>PL_{SMA}</td> <td>MET_{SMA}</td> <td>LSM</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Co najmniej 1 przyjęcie do szpitala (%)</td> </tr> <tr> <td>16,1</td> <td>15,9</td> <td>15,6</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Liczba przyjęć/100 pacjento-lat</td> </tr> <tr> <td>7,9</td> <td>8,4</td> <td>8,0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Mediana pobytu w szpitalu w dniach</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Włączając: biegunki, wzdęcia, nudności i wymioty; [^]p<0,0167 względem placebo;</p>	Zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat)			PL _{SMA}	MET _{SMA}	LSM	30,7	77,8 [^]	12,9 [^]	Mięśniowo – szkieletowe AEs^{**}			21,1	20,0	24,1 [^]	Zgony			0,16	0,20	0,10	Hospitalizacje			PL _{SMA}	MET _{SMA}	LSM	Co najmniej 1 przyjęcie do szpitala (%)			16,1	15,9	15,6	Liczba przyjęć/100 pacjento-lat			7,9	8,4	8,0	Mediana pobytu w szpitalu w dniach			3	3	3
Zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń/100 pacjento-lat)																																																		
PL _{SMA}	MET _{SMA}	LSM																																																
30,7	77,8 [^]	12,9 [^]																																																
Mięśniowo – szkieletowe AEs^{**}																																																		
21,1	20,0	24,1 [^]																																																
Zgony																																																		
0,16	0,20	0,10																																																
Hospitalizacje																																																		
PL _{SMA}	MET _{SMA}	LSM																																																
Co najmniej 1 przyjęcie do szpitala (%)																																																		
16,1	15,9	15,6																																																
Liczba przyjęć/100 pacjento-lat																																																		
7,9	8,4	8,0																																																
Mediana pobytu w szpitalu w dniach																																																		
3	3	3																																																

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i podsumowanie
<p>DPPOS³ (II A) [14, 15, 16, 17, 18]</p>	<p>Długoterminowe badanie kliniczne, będące kontynuacją badania DPP (open-label extension) Źródło finansowania: National Institute of Diabetes and Kidney Diseases (NIDDK) Numer badania: <u>NCT0003872Z</u></p>	<p>Pacjenci kontynuowali swoje leczenie z badania DPP (MET vs PL vs LSM).</p>	<p>Okres leczenia/ obserwacji: 10 lat (zakres: 9,0 – 10,5 lat)</p>	<p>Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniu DPP, którzy nie umarli lub nie wycofali zgody na udział w badaniu 01 września, 2002 r.</p>	<p>**Większość pacjentów doświadczyła bóle mięśniowe, zapalenia i bóle stawów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych, hospitalizacji oraz zgonów była zbliżona we wszystkich porównywanych grupach, za wyjątkiem częstości odnotowanych złożeńko-jelitowych zdarzeń niepożądanych (najwyższa częstość w MET) oraz częstości mięśniowo-szkieletowych AEs (najwyższa częstość w grupie LSM). • Częstość wystąpienia zgonów była niska oraz nie związana z zastosowanym leczeniem. • Wyniki fazy obserwacyjnej badania wykazały trwałość efektu zapobiegania cukrzycy w przypadku ocenianych metod. • Stosowanie porównywanych schematów leczenia wiązało się z poprawą czynników ryzyka chorób układu krążenia, odnotowano bowiem redukcję ciśnienia tętniczego (skurczowego o 2-3 mmHg, a rozkurczowego o 6-6,5 mmHg), zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL (o 19-23 mg/dl), trójglicerydów (o 20-21 mg/dl) oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (o 6 mg/dl); • Częstość wystąpienia zdarzeń złożeńko-jelitowych była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami w okresie 6-9 lat leczenia i okresu obserwacji (DPP – niespełna 3 lata + DPPOS). • Nie odnotowano wystąpienia niespodziewanych zdarzeń niepożądanych. • U 7 pacjentów z metforminy oraz u 8 pacjentów z grupy placebo wystąpiła hipoglikemia. Natomiast u 50 pacjentów z metforminy oraz u 38 pacjentów z placebo odnotowano wystąpienie anemii. • Ciężkie zdarzenia niepożądane związane

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki podsumowanie																														
LIMIT-1 ⁴ (II A) [23, 24, 25, 26]	<p>Prospektywne badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A) typu open label prowadzone w schemacie grup równoległych.</p> <p>Ładad: nie przeprowadzono (dane na podstawie abstraktów; brak dostępu do publikacji);</p> <p>Źródło finansowania: Erasmus Medical Centre (The Netherlands)</p>	<p>40 pacjentów włączono do badania i poddano procesowi randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> Metformina (MET): podawana doustnie w dawce 1 000 mg dwa razy dziennie (dawka początkowa: 500 mg dziennie); Brak leczenia farmakologicznego <p>Wszyscy pacjenci stosowali postępowanie behawioralne uwzględniające modyfikację stylu życia, a więc redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, prawidłowe odżywianie ze zmniejszeniem kaloryczności posiłków.</p>	<p>Czas leczenia oraz okres obserwacji: 3 miesiące.</p>	<p>Do badania włączano pacjentów obu płci powyżej 18 r.ż. z T1A lub niewielkim udarem niedokrwinnym mózgu (<3 pkt w skali Rankin Score) podczas ostatnich 6 msc oraz nieprawidłową glikemią na czczo i/lub nieprawidłową tolerancją glukozy.</p> <p>Z badania wyłączano pacjentów z: znaną lub nowo rozpoznana cukrzycą, przeciwwskazaniem do stosowania MET, zaburzeniami czynności nerek, chorobami wątroby, aktywnością enzymów wątrobowych 2xULN, kwasicą mleczanową w przeszłości, niewydolnością serca wymagającą leczenia farmakologicznego, przewlekłymi chorobami niedotlenienia płuc oraz kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</p>	<p>z zastosowanym leczeniem były rzadkie. Odnotowano 2 ciężkie przypadki anemii w grupie metforminy oraz 1 przypadek w grupie placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie odnotowano wystąpienia SAE takiego jak: kwasica mleczanowa czy hipoglikemia w czasie prawie 18 000 pacjento-lat follow-up. <p>Spośród 40 pacjentów włączonych do badania LIMIT-1, 19 zostało poddanych procesowi randomizacji do grupy otrzymującej MET (łącznie z postępowaniem behawioralnym), a 21 została przypisana do grupy gdzie pacjenci otrzymywali jedynie postępowanie behawioralne.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono profil bezpieczeństwa zaprezentowany w badaniu LIMIT-1.</p>																														
						<table border="1"> <thead> <tr> <th>AEs, n (%)</th> <th>MET</th> <th>Brak leczenia far.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zgon</td> <td>1* (5%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Kwasica mleczanowa</td> <td>0**</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hipoglikemia</td> <td>0**</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>3 (16,0)^</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nudności</td> <td>4 (21,0)^</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Anoreksja</td> <td>2 (11,0)^</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Bóle głowy</td> <td>2 (11,0)#</td> <td>2 (11,0)</td> </tr> <tr> <td>Zawroty głowy</td> <td>1 (5,0)#</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>1 (5,0)#</td> <td>1 (5,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Nie związane z zastosowanym leczeniem; ^Związane z zastosowanym leczeniem, #Miało prawdopodobne, aby było związane z zastosowanym leczeniem; **nie dotyczy</p> <ul style="list-style-type: none"> U 9 pacjentów z grupy metforminy 	AEs, n (%)	MET	Brak leczenia far.	Zgon	1* (5%)	0	Kwasica mleczanowa	0**	0	Hipoglikemia	0**	0	Biegunka	3 (16,0)^	0	Nudności	4 (21,0)^	0	Anoreksja	2 (11,0)^	0	Bóle głowy	2 (11,0)#	2 (11,0)	Zawroty głowy	1 (5,0)#	0	Zmęczenie	1 (5,0)#
AEs, n (%)	MET	Brak leczenia far.																																	
Zgon	1* (5%)	0																																	
Kwasica mleczanowa	0**	0																																	
Hipoglikemia	0**	0																																	
Biegunka	3 (16,0)^	0																																	
Nudności	4 (21,0)^	0																																	
Anoreksja	2 (11,0)^	0																																	
Bóle głowy	2 (11,0)#	2 (11,0)																																	
Zawroty głowy	1 (5,0)#	0																																	
Zmęczenie	1 (5,0)#	1 (5,0)																																	

Metformin® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestzeżonej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i odsumowanie
<p>Wan 2010^s (II A) [22]</p>	<p>Prospektywne badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A) typu open label prowadzone w schemacie grup równoległych. <u>Jadad: 3/5 pkt.</u></p> <p>Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China (30670994, 30940038), the Natural Science Foundation of Shandong Province (Y2005C03), Department of Health of Shandong (2005HZ061) of China</p>	<p>120 pacjentów włączono do badania i poddano procesowi randomizacji do czterech grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformina (MET): podawana doustnie w dawce 500 mg trzy razy dziennie; ▪ Fenofibrat (FEN): podawany w dawce 200 mg raz dziennie; ▪ Dieta – dokładne wytyczne diety podawane pacjentom w formie pisemnej (dieta zawierająca ograniczenie co do dziennego spożycia kalorii o 25 - 30 kcal/kg, tłuszcze oraz tłuszcze nasycone powinny stanowić odpowiednio mniej 	<p>Czas leczenia oraz okresu obserwacji: 6 miesięcy.</p>	<p>Do badania włączano pacjentów (rasy azjatyckiej tj. Chinczyków) w wieku 18-75 lat, z dowodząco zdiagnozowanym stanem przedcukrzycowym oraz BMI wynoszącym co najmniej 24 kg/m² oraz poziomem trójglicerydów na czczo wynoszącym 1,7-4,5 mmol/l.</p> <p>Stan przedcukrzycowy określono za pomocą kryteriów ADA jako obecność: IFG (5,6-6,9 mmol/l) lub IGT (7,8-11,0 mmol/l).</p> <p>Kryteria wyłączenia pacjentów z badania były następujące: obecność cukrzycy, przyjmowanie leków wpływających na poziom glukozy lub metabolizowanie tłuszczu, kobiety w ciąży lub karmiące, alergia na fibra ty i biguanidy, nadużywanie alkoholu lub narkotyków.</p>	<p>odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem leczenia (tj. zdarzeń żołądkowo-jelitowych). Z powodu ww. zdarzeń niepożądanych 5 pacjentów przerwało badanie w okresie od 3 do 10 tygodni od rozpoczęcia leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Autorzy badania LIMIT-1 podkreślają, iż nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jedynie w grupie MET wystąpił 1 przypadek zgonu, nie związanego z zastosowaniem leczeniem. ▪ Terapia metforminą zostaje określona jako bezpieczna. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Charakterystyka: wyjściowa: pacjentów była: zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami. (za wyjątkiem płci). Do badania zrandomizowano łącznie 120 pacjentów, z czego 26 przerwało badanie; 5 pacjentów z grupy kontrolnej, 10 pacjentów z grupy FEN, 6 pacjentów z grupy MET oraz 5 pacjentów z grupy stosującej dietę. Powody przerwania badania była następujące: uszkodzenie wątroby (8 pts), ciężkie zdarzenia żołądkowo-jelitowe lub inny dyskomfort (5 pts), brak kontaktu (7 pts) oraz przyczyny osobiste (6 pts). ▪ W analizowanym okresie leczenia (6 miesięcy) u pacjentów nie odnotowano wykpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. ▪ U 4 pacjentów z grupy metforminy odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń żołądkowo-jelitowych, natomiast u 6 pacjentów z grupy fenofibratu zaobserwowano wystąpienia uszkodzenia wątroby.

Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestzeżanej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka badania	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki i odsumowanie
		<p>niż 30% oraz 10% wartości energetycznej diety);</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontrola – brak diety i brak leczenia farmakologicznego. <p>Z opisu interwencji wynika, iż MET nie była podawana łącznie z terapią behawioralną.</p>			

TIA - przemijający atak niedokrwienny (ang. *transient ischemic attack*); **LSM** - intensywna modyfikacja stylu życia. (ang. *lifestyle modification*); **IFG** - nieprawidłowa glikemia na czczo; **IGT** - nieprawidłowa tolerancja glukozy - glikemia w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*);

*Wstępnie w badaniu miało wziąć udział łącznie 3819 pacjentów poddanych procesowi randomizacji do 4 grup: MET, LSM, PL oraz troglitazon. Finałnie grupa 585 pacjentów otrzymująca troglitazon została wyłączona z badania w 1998 r. z uwagi na doniesienia o potencjalnym wpływie leku na wystąpienie uszkodzeń wątroby;

^Wymieniono jedynie publikacje, z których korzystano przy analizie dotyczącej oceny odnotowanych zdarzeń niepożądanych; pozostałe publikacje dotyczące DPP, znajdują się w spisie publikacji wyłączonych;

1- powodem wykluczenia badania Caballero 2004 z analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych) była nieadekwatna dawka metforminy (1000 mg dwa razy dziennie) oraz zbyt krótki okres leczenia/obserwacji (tj. 16 tyg.);

2 - powodem wykluczenia badania Hadigan 2000 z analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych) był zbyt krótki okres leczenia/obserwacji (tj. 3 miesiące), nieadekwatna interwencja (wszyscy pacjenci z uwagi na zarzenie wirusem HIV przyjmowali leki antywirusowe, które zdaniem eksperta medycznego mogą mieć różny wpływ na ryzyko rozwoju cukrzycy, a tym samym mogą „zafalszowywać” efekt metforminy) oraz nieadekwatna populacja (pacjenci z HIV oraz zespołem lipodystrofii, nieprawidłową tolerancją glukozy lub insulinoopornością);

3 - powodem wykluczenia badania DPP oraz DPPOS (tj. jego kontynuacji) z analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych) była nieadekwatna interwencja (nieadekwatna dawka metforminy tj. 850 mg dwa razy dziennie);

4- powodem wykluczenia badania LIMI-1 z analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych) był zbyt krótki okres leczenia/obserwacji (tj. 3 miesiące), nieadekwatna interwencja (1000 mg dwa razy dziennie) oraz nieadekwatna populacja (pacjenci z TIA lub niewielkim udarem niedokrwiennym mózgu oraz nieprawidłową glikemią na czczo i/lub nieprawidłową tolerancją glukozy);

5 - powodem wykluczenia badania Wan 2010 z analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych) była nieadekwatna populacja (tj. pacjenci z nowodiagnozowanym stanem przedcukrzycowym).

13. WNIOSKI

13.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

Celem przeglądu była ocena efektywności klinicznej metforminy podawanej doustnie w dawce 2x500 mg (produkt leczniczy Metformax 500) w leczeniu pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz opinią eksperta medycznego, oceniana interwencja jest zawsze podawana łącznie z terapią behawioralną.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane, opublikowane badania kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), w których oceniano efektywność kliniczną metforminy stosowanej doustnie w dawce 500 mg dwa razy na dobę łącznie z postępowaniem behawioralnym w porównaniu z: placebo (*Lehtovirta 2001*) lub brakiem leczenia farmakologicznego (*Hydrie 2012*) podawanym łącznie z postępowaniem behawioralnym w populacji dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Okres obserwacji przedstawiony w badaniu *Lehtovirta 2001* wynosi 6 miesięcy (+dodatkowe 6 miesięcy okresu *follow-up*), natomiast w badaniu *Hydrie 2012* - 18 miesięcy. Z uwagi na znaczące rozbieżności w okresach obserwacji ww. badań klinicznych, odstąpiono od przeprowadzenia statystycznej agregacji danych (tj. metaanalizy).

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Jedynie badanie *Lehtovirta 2001* zostało przeprowadzone w warunkach próby podwójnie zaślepionej (*double blind*) otrzymując 3/5 pkt. w skali Jadad (punktacja obniżona ze względu na brak opisu przeprowadzonej metody podwójnego zaślepienia oraz informacji o utracie pacjentów z badania). Jakość badania *Hydrie 2012* została obniżona ze względu na brak opisu metody randomizacji oraz brak podwójnego zaślepienia, otrzymując 2/5 pkt. w skali Jadad, świadcząca o niskiej wiarygodności tego badania.

Chlorowodorek metforminy jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można stwierdzić, iż po 6 miesiącach leczenia (*Lehtovirta 2001*) nie wykazano, aby klinicznie istotne efekty leczenia metforminą (tj. wystąpienie nowych przypadków cukrzycy) różniły się w sposób znamieny statystycznie od tych raportowanych dla grupy kontrolnej. Brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami jest podyktowany zbyt krótkim okresem leczenia oraz małą wielkością próby. W ocenie drugorzędowych punktów końcowych tj.: stężenie glikemii na czczo (FPG) oraz zmiana masy ciała zastosowanie ocenianej interwencji wiązało się z statystycznie istotnie większą redukcją ww. parametrów

w porównaniu do PLSMA ($p < 0,05$). Należy również zaznaczyć, iż w okresie *follow-up* (dodatkowe 6 msc) jedynie pacjenci stosujący metforminę utrzymali efekt prawidłowej tolerancji glukozy. Podobne wyniki uzyskano po 18 miesiącach leczenia na podstawie badania *Hydrie 2012*.

Okres obserwacji przedstawiony w ww. wymienionych próbach klinicznych był głównym determinantem nie wykazania statystycznie znamiennych różnic w ocenie klinicznie istotnego punktu końcowego, jakim jest częstość wystąpienia nowych przypadków cukrzycy.

Fakt ten został potwierdzony wynikami przedstawionymi w badaniu *IDPP-1*, gdzie w okresie trzech lat trwania badania, leczenie metforminą w dawce 250 mg dwa razy na dobę w porównaniu z standardowym poradnictwem medycznym pozwala na uzyskanie istotnie lepszych wyników w zakresie zmniejszenia częstości wystąpienia nowych przypadków cukrzycy (MET_{SMA} vs SMA): $OR_{95\%CI} = 0,56 (0,33; 0,97)$; $NNT_{95\%CI} = 8 (4; 48)$.

Reasumując można stwierdzić, że przy wysokim stopniu dyscypliny terapeutycznej, zastosowanie metforminy łącznie z modyfikacją stylu życia (LSM) jest terapią równie skuteczną co sama modyfikacja stylu życia w ocenie zapobiegania wystąpienia nowych przypadków cukrzycy. Z kolei, leczenie metforminą łącznie z standardowym poradnictwem w zakresie modyfikacji stylu życia (SMA) wiąże się z istotną redukcją rozwoju ryzyka cukrzycy względem samego SMA.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia metforminą podawaną doustnie w dawce 500 mg dwa razy na dobę była w głównej mierze związana z wystąpieniem u pacjentów żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. Nasilenie pojawiających się zdarzeń niepożądanych określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze. Częstość odnotowanych zgonów w analizowanych okresach obserwacji (do 3 lat) była niska (pojedyncze przypadki nie związane z zastosowanym leczeniem). Dodatkowo, na podstawie stopnia utraty pacjentów z badania *Hydrie 2012* można wnioskować, iż poziom świadomości pacjentów w zakresie profilaktyki cukrzycy ma decydujący wpływ na stopień dyscypliny terapeutycznej, a tym samym na poprawę ich jakości życia wynikającą z utraty masy ciała i unormowania poziomu glikemii.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej metforminy (produkt leczniczy Metformax 500) w przedmiotowym wskazaniu jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego (APD). Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z wnioskami o refundację, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania metforminy był zgodny z założeniami analizy. Ocenę efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki można uogólnić na populację generalną.

13.2. Wnioski z poszerzonej analizy skuteczności praktycznej

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno kohortowe, retrospektywne badanie IV fazy – *Schmittziel 2014*, którego celem było określenie częstości diagnozowania oraz sposobu leczenia stanu przedcukrzycowego w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej z wykorzystaniem danych pochodzących z elektronicznych kart zdrowia (ang. *electronic health record*, EHR).

Do udziału w badaniu *Schmittziel 2014* włączono pacjentów powyżej 18 r.ż. z potwierdzonym laboratoryjnie stanem przedcukrzycowym w okresie od 1 stycznia 2006 a 31 grudnia 2010, wykorzystując dane pochodzące z zintegrowanej bazy (*Integrated Health Delivery System*) zawierającej ponad 3 miliony użytkowników.

W okresie analizowanych 6 miesięcy po pierwszej identyfikacji stanu przedcukrzycowego u 43,5% pacjentów odnotowano kliniczną odpowiedź: 18% pacjentów miało ponownie badany poziom FPG i HbA_{1c}, a 13% uzyskało diagnozę stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy. Mniej niż 1% pacjentów rozpoczęło terapię metforminą, natomiast postępowanie behawioralne (tj. modyfikacja stylu życia, dieta oraz zwiększona aktywność fizyczna) zastosowało <5% pacjentów.

Badanie *Schmittziel 2014* wykazało, że udokumentowane dane dotyczące rozpoznawania i leczenia stanu przedcukrzycowego są w dalszym ciągu na bardzo niskim poziomie. Większość pacjentów ze stanem przedcukrzycowym nie są objęci właściwym leczeniem. Zdaniem autorów badania, należy dążyć do poprawy, zarówno identyfikacji, jak i leczenia stanu przedcukrzycowego.

13.3. Wnioski z poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że metformina podawana łącznie z postępowaniem behawioralnym jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanem przedcukrzycowym).

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Metformax 500 do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie, jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, utrata apetytu. Wskazane zdarzenia niepożądane występują najczęściej na początku leczenia oraz w większości przypadków przemijają samoistnie. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) odnotowywano również wystąpienie zaburzeń smaku.

Należy dodatkowo nadmienić, iż przeciwwskazania do stosowania metforminy stanowią: niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, niewydolność oddechowa), alkoholizm, inne stany związane ze stanem kwasicy, ciąża, okres karmienia piersią. Ze względu na metabolizm nerkowy metformina nie powinna być stosowana przy przesączeniu kłębuszkowym poniżej 60 ml/min/1,73 m².

Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA oraz URPL nie zidentyfikowano dodatkowych, istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Metformax 500.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie krótkoterminowych (do 3-6 msc), badań klinicznych (*Hadigan 2000, Caballero 2004, LIMIT-1, Wan 2010*) możemy stwierdzić, że częstość wystąpienia obserwowanych zdarzeń niepożądanych była bardzo niska oraz o przemijającym charakterze. Do najczęściej występujących AEs zaliczono zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń żołądkowo-jelitowych (biegunka, nudności, anoreksja). Nie obserwowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, hipoglikemii, przypadków kwasicy mleczanowej czy podwyższonego poziomu kwasu mlekowego. Skala utraty pacjentów z ww. badań była bardzo niska (pojedyncze przypadki nie związane z zastosowanym leczeniem).

W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono również wyniki długoterminowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego (5/5 pkt. w skali Jadad) badania klinicznego (DPP) przeprowadzonego na bardzo dużej (N=3234 pts) populacji dorosłych pacjentów ze stanem przedcukrzycowym (IGT i/lub IFG), w którym bezpośrednio porównywano: MET+SMA (850 mg dwa razy dziennie; N=1073 pts) vs PL+SMA (N=1082 pts) vs LSM (N=1079 pts). Istotnym jest fakt, iż pomiędzy porównywanymi grupami nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (łącznie u 64 pts odnotowano 89 zdarzeń sercowo-naczyniowych). Również częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych, hospitalizacji oraz zgonów była zbliżone we wszystkich porównywanych grupach, z wyjątkiem częstości odnotowanych żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych (najwyższa częstość w grupie metforminy) oraz częstości mięśniowo-szkieletowych AEs (najwyższa częstość w grupie LSM). Częstość wystąpienia zgonów była niska oraz nie związana z zastosowanym leczeniem. A zatem, stosowanie metforminy łącznie z postępowaniem behawioralnym nie jest związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych względem grup kontrolnych (PL lub LSM).

Długoterminowe badanie kliniczne (DPPOS), będące kontynuacją badania DPP (*open-label extension*) z okresem obserwacji wynoszącym średnio 10 lat (zakres: 9,0 – 10,5 lat) wykazało trwałość efektu zapobiegania cukrzycy w przypadku ocenianych metod. Stosowanie

porównywanych schematów leczenia wiązało się z poprawą czynników ryzyka chorób układu krążenia, odnotowano bowiem redukcję ciśnienia tętniczego, zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL, trójglicerydów oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL. Częstość wystąpienia zdarzeń żołądkowo-jelitowych była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami, jak również nie odnotowano wystąpienia niespodziewanych AEs. U niskiego odsetka pacjentów z grupy metforminy oraz placebo odnotowano wystąpienia hipoglikemii oraz anemii. Rzadko obserwowano też wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądane związanych z zastosowanym leczeniem. Należy podkreślić, iż w czasie prawie 18 000 pacjento-lat *follow-up* nie odnotowano wystąpienia ciężkich przypadków kwasicy mleczanowej oraz hipoglikemii.

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe leczenie dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym) metforminą jest nie tylko bezpieczne oraz dobrze tolerowane, ale i wiąże się z poprawą czynników chorób sercowo-naczyniowych. Nasilenie pojawiających się zdarzeń/ działań niepożądanych (tj zaburzeń żołądkowo-jelitowych) określono jako łagodne oraz o przemijającym charakterze.

14. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (opisanego w APD) [1]. A zatem ograniczenia niniejszej analizy klinicznej wynikają głównie z ograniczeń dostępnych danych.

Autorzy raportu do analizy głównej raportu nie włączyli publikacji dostępnych, jako doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.), jak również publikacje typu list, komentarz, ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. Do przeglądu włączano badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, dostępne w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim (wytyczne AOTM).

W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy (PICOS).

Dodatkowo, w poszerzonej analizie bezpieczeństwa (POB) uwzględniano dane z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz danych pochodzących z okresowego raportu dot. bezpieczeństwa (PSUR). Do poszerzonej oceny bezpieczeństwa włączano również badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, a zawierające istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Odnaleziono ponadto 1 opublikowane kohortowe, retrospektywne badanie IV fazy, którego celem było określenie częstości diagnozowania oraz sposobu leczenia stanu przedcukrzycowego w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej z wykorzystaniem danych pochodzących z elektronicznych kart zdrowia (ang. *electronic health record*, EHR).

Wnioskowana populacja

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [1] przedstawionego w APD analizowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Wybrana populacja pokrywa się z populacją analizowaną w niniejszym przeglądzie oraz w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Metformax 500 [2].

Do badania *Lehtovirta 2001* włączano pacjentów, którzy pomimo stosowania (tj. 12 miesięcy przed randomizacją) terapii behawioralnej (dieta + ćwiczenia) w dalszym ciągu wykazywali nieprawidłową tolerancję glukozy potwierdzoną testem OGTT. Natomiast, autorzy badania *Hydrie 2011* nie przedstawili informacji mówiących wprost o stosowaniu przez pacjentów wcześniejszej terapii behawioralnej.

Z uwagi na specyfikę omawianego problemu zdrowotnego (stan przedcukrzycowy) oraz zasady przeprowadzanych badań, jeżeli w zidentyfikowanych badaniach klinicznych nie przedstawiono informacji mówiących wprost, że mamy do czynienia z populacją pacjentów z nowozdiagnozowanym stanem przedcukrzycowym (IGT) zakładano, że istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo ich wcześniejszego leczenia z udziałem postępowania behawioralnego i populacja jest zgodna z predefiniowaną.

A zatem, populacja pacjentów włączonych do randomizowanych badań klinicznych (Lehtovirta 2001, Hydrie 2012) pokrywa się z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku Metformax 500.

Wnioskowana interwencja

W niniejszym przeglądzie systematycznym uwzględniono dawkę metforminy zgodną z dawką rejestracyjną dla produktu leczniczego Metformax 500 wynoszącą 500 mg (1 tabletką) dwa razy na dobę. Według informacji znajdujących się w CHPL [2] dla produktu leczniczego Metformax 500, wszyscy pacjenci przyjmujący ww. preparat powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia oraz kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii. A zatem, w niniejszym przeglądzie uwzględniono tylko te badania, w których metformina podawana była łącznie z tzw. terapią behawioralną.

Autorzy niniejszego raportu założyli, że minimalny okres leczenia ocenianą interwencją nie powinien być krótszy niż 6 miesięcy. Ograniczenie dotyczące zastosowanego minimalnego okresu leczenia (6 miesięcy) wynika ze specyfiki ocenianej jednostki chorobowej, informacji zawartych w innych przeglądach systematycznych, jak również został potwierdzony przez eksperta medycznego [REDACTED]

W procesie wyszukiwania odnaleziono 2 badania RCT spełniające powyższe kryteria.

Autorzy niniejszego przeglądu systematycznego zdecydowali się również na przeprowadzenie dodatkowej analizy efektywności klinicznej (rozdział 10) uwzględniającej badania z niezgodną dawką rejestracyjną, zawierającą się w dawce zgodnej z dawką rejestracyjną (tj. 2x 250 mg/dobę oraz 3x250 mg/dobę) dla w celu przedstawienia pełnego obrazu skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Wyniki

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne. Za główne punkty końcowe na poszczególnych etapach prowadzonej analizy uznano: nowe przypadki cukrzycy, zgony, normalizacja glikemii, kontrola glikemii (glukoza na czczo, glukoza po obciążeniu testem doustnym), masa ciała (w tym np. zmiana masy, zmiana obwodu pasa w odniesieniu do wartości wyjściowych), czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (w tym ciśnienie tętnicze, profil lipidowy), poziom insuliny, jakość życia, utrata z badania, zdarzenia serowo-naczyniowe, inne zdarzenia niepożądane np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Za istotne z klinicznego punktu widzenia punkty końcowe uznano częstość wystąpienia cukrzycy *de novo* oraz zgony.

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej, odnalezione dokumenty w bazie *Cochrane Collaboration*, metodologicznych wytycznych EMA [15] oraz wyników badania ankietowego [10].

W próbach klinicznych włączonych do analizy głównej analizowano większość ww. punktów końcowych, w tym również punkty końcowe istotne z klinicznego punktu widzenia. Należy jednak podkreślić, iż w ocenie częstość wystąpienia cukrzycy *de novo* oraz zgonów, zastosowany w badaniach okres leczenia może okazać się zbyt krótkim, celem wykazania różnic w efekcie pomiędzy porównywanymi grupami. Z tego też powodu, w ramach dodatkowych danych przedstawiono próby kliniczne dla dłuższego okresu obserwacji (tj. 3 lata).

Należy podkreślić, iż w zakresie włączonych badań klinicznych, nie przedstawiono wyników oceniających wpływ leczenia metforminą na jakość życia pacjentów. Niemniej jednak na podstawie uzyskanych wyników dotyczących stopnia utraty pacjentów z włączonego badania *Hydrie 2012* można wnioskować, iż poziom świadomości pacjentów w zakresie profilaktyki cukrzycy ma decydujący wpływ na stopień dyscypliny terapeutycznej, a tym samym na poprawę ich jakości życia wynikającą z utraty masy ciała i unormowania poziomu glikemii.

Jakość dowodów naukowych

Jakość wyników została określona na poziomie średnim (patrz ocena wg GRADE). W opinii autorów raportu mała wielkość próby (badanie *Lehtovirta 2001*) oraz niezachowanie analizy ITT (*Hydrie 2011*) stanowią główne determinanty wpływające na jej obniżenie.

Należy podkreślić, że idea badań klinicznych polega na tym, aby o ile w rzeczywistości istnieje różnica o klinicznie istotnym rozmiarze uzyskać jej istotne statystycznie potwierdzenie dla jak najmniejszej liczby pacjentów. Ma to uzasadnienie zarówno etyczne jak i ekonomiczne – bardzo wątpliwe etycznie byłoby odmawianie terapii o skuteczności potwierdzonej na względnie niewielkiej próbie pacjentom z niepotrzebnie licznej grupy kontrolnej, a zwiększanie liczby pacjentów ponad niezbędną prowadziłoby do zbędnej eskalacji kosztów badania. Stosowanie opisanej zasady w praktyce prowadzi nawet do przerwania badań klinicznych lub umożliwienia pacjentom z grupy kontrolnej przejście do aktywnej, kiedy uzyskano istotne statystycznie potwierdzenie skuteczności na etapie wcześniejszym niż zakładano w protokole badania.

Istotnym jest również fakt, iż według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*) – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

Ponadto, badanie *Hydrie 2012* zostało przeprowadzone w warunkach otwartej próby, wydaje się jednak, że brak zaślepienia nie stanowi czynnika powodującego obciążenie wyników w ocenie klinicznie istotnych punktów końcowych, do których należy wystąpienie nowych przypadków cukrzycy czy ocena parametrów kontroli glikemii.

14.1. Ograniczenia wyników

We włączonych do analizy badaniach występują różnice w długości terapii, jakiej poddano pacjentów. Mając na uwadze możliwość wystąpienia różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych uwarunkowanych różnym okresem terapii podjęto decyzję o sporządzeniu odrębnych analiz dla wyników po 6 miesiącach (*Lehtovirta 2001*) oraz po 18 miesiącach (*Hydrie 2012*).

Autorzy włączonych badań (*Lehtovirta 2001*, *Hydrie 2012*) nie przedstawili informacji mówiących o zastosowaniu przez pacjentów leków dodatkowych.

W obu włączonych badaniach nie przedstawiono danych, które pozwoliły by stwierdzić, że utajnienie procesu randomizacji (ang. *allocation concealment*) zostało zachowane.

Analizując przedstawione w niniejszej analizie wyniki włączonych badań (*Lehtovirta 2001*, *Hydrie 2012*) należy mieć na uwadze następujące zastrzeżenia dotyczące ekstrakcji danych i oceny różnic pomiędzy grupami interwencyjnymi związane z ograniczeniami wynikającymi ze sposobu przedstawienia danych:

- Autorzy badania *Lehtovirta 2001* nie przedstawili danych na jaką populację pacjentów zostały przedstawione wyniki analizy. Autorzy raportu w przeprowadzonej analizie statystycznej zastosowali podejście konserwatywne i wszystkie wyniki przedstawiono na populację ITT (tj. wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji);
- Sposób prezentacji wyników dotyczący parametrów skuteczności przedstawiony w badaniu *Hydrie 2012* uniemożliwił autorom niniejszej analizy przeprowadzenie własnych obliczeń statystycznych (np. brak miary rozrzutu, częstość przedstawiona łącznie dla grup występujących w badaniu czy wyniki zaprezentowane w postaci n/1000 pacjento-miesiący). Dodatkowo, w ocenie skuteczności ww. badania nie została zachowana analiza ITT;
- Autorzy obu włączonych badań nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej;
- W badaniu *Lehtovirta 2001* w ocenie punktów końcowego przedstawionych w postaci ciągłej, autorzy raportu mogli przeprowadzić jedynie obliczenia statystyczne średnich wartości wyjściowych. Przeprowadzona przez autorów raportu analiza statystyczna wskazywała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w ocenie średnich wartości końcowych, podczas gdy różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych obliczone przez autorów badania wykazywały istotność statystyczną w ocenie: FPG, masa ciała oraz niektóre wyniki parametrów metabolicznych. Uznano, iż autorzy badania w ocenie statystycznej dysponowali dokładniejszymi danymi (dane z poziomu pacjenta, umożliwiające m.in. analizę rozkładu wyników i dobór odpowiedniego do rozkładu wyników testu statystycznego), dlatego też zdecydowano się na wnioskowanie zgodne z tym opisanym w badaniu.

Autorzy niniejszej analizy wzięli pod uwagę każde z wymienionych powyżej ograniczeń, występujących w referencyjnych badaniach klinicznych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie stanowią przeszkody w ich włączeniu do analizy klinicznej

15. DYSKUSJA

15.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dn. 19-22 września 2014 r.) dla produktu leczniczego Metformax 500 nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co mogłyby umożliwić identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. Z uwagi na znaczącą liczbę odnalezionych rekordów (dotyczy wyszukiwania dla ocenianej interwencji) zastosowano limit w postaci jednostki chorobowej tj.: stan przedcukrzycowy⁵.

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono pod kątem analizowanej interwencji. Pominięcie w strategii słów kluczowych dla punktów końcowych oraz rodzaju badania pozwoliło zachować wysoką czułość wyszukiwania. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (zgodnie z wytycznymi AOTM [11]). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych), które po selekcji analizowano w postaci pełnych tekstów. Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Zamawiającym analizę.

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono 2 (*Hydrie 2012, Lehtovirta 2001*) randomizowane, opublikowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną metforminy podawanej w dawce 500 mg dwa razy na dobę (MET) z placebo lub brakiem leczenia. Zarówno oceniana interwencja, jak i technologia alternatywna są podawane łącznie z postępowaniem behawioralnym. Postępowanie behawioralne opisane szerzej w APD, obejmuje zastosowanie odpowiedniej diety oraz zastosowanie zwiększonej aktywności fizycznej; w ramach postępowania behawioralnego wchodzi zarówno tzw. modyfikacja stylu życia obejmująca nie tylko edukację

⁵ Z uwagi na fakt, iż oceniana jednostka chorobowa tj. nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy) jest szeroko rozumianym stanem chorobowym w momencie projektowania strategii posiłowano się strategią wyszukiwania zawartą w protokole przeglądu *Cochrane: Lü 2010*

w zakresie zasad prawidłowego odżywiania oraz stosowania określonej aktywności fizycznej, ale i pewna kontrola nabytych zachowań i ich motywacja, jak również tzw. standardowe poradnictwo medyczne, które koncentruje się jedynie na edukacji pacjenta pod kątem diety, aktywności fizycznej, bez późniejszej weryfikacji wdrożonych zasad i zaleceń.

W procesie wyszukiwania odnaleziono również dwa badania kliniczne (podtyp II A) – *Li 1999* oraz *IDPP-1*, w których oceniano efektywność kliniczną metforminy (*IDPP-1*: MET w dawce 250 dwa razy dziennie; *Li 1999*: MET w dawce 250 mg 3 razy dziennie) podawanej łącznie z postępowaniem behawioralnym względem placebo (*Li 1999*) lub braku leczenia farmakologicznego (*IDPP-1*) również podawanego łącznie z postępowaniem behawioralnym w leczeniu dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym). Badania *Li 1999* oraz *IDPP-1* nie zostały włączone do analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na nieadekwatną interwencję (zbyt mała dawka ocenianej interwencji względem zaleceń zawartych w ChPL dla preparatu Metformax 500). Wnioski z odnalezionych prób klinicznych przedstawiono w rozdziale 10 („Dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej”).

Należy zaznaczyć, iż na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również randomizowane, chińskie badanie kliniczne *Wenyang 2001*, wyłączone z niniejszego przeglądu z powodu nieadekwatnej interwencji (zbyt mała dawka ocenianej interwencji względem zaleceń zawartych w ChPL dla preparatu Metformax 500). Z uwagi na fakt, iż pełnotekstowa publikacja *Wenyang 2001* jest w języku chińskim, wyniki z ww. badanie nie zostały przedstawione w rozdziale 10 („Dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej”).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 18 opublikowanych badań wtórnych najwyższej jakości, tj. innych przeglądów systematycznych oraz 1 protokół przeglądu *Cochrane*. Wnioski płynące z najbardziej aktualnych analiz (trzy ostatnie lata tj. 2012 r. - 2014 r.) odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 6 (*Opublikowane przeglądy systematyczne*).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL, PSUR oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez URPL, EMA i FDA. W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono także wyniki pochodzące z krótkoterminowych lub długoterminowych badań RCT (*Hadigan 2000*, *Caballero 2004*, *LIMIT-1*, *Wan 2010*, *DPP*) oraz 1 długoterminowego badania klinicznego *DPPOS* będącego kontynuacją badania *DPP* (*open-label extension*) z okresem obserwacji wynoszącym średnio 10 lat (zakres: 9,0 – 10,5 lat).

Ponadto, odnaleziono 1 jedno kohortowe, retrospektywne badanie IV fazy – *Schmittziel 2014*, którego celem było określenie częstości diagnozowania oraz sposobu leczenia stanu przedcukrzycowego w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej (uwzględnione w rozdziale 11: „Poszerzona analiza skuteczności praktycznej”).

15.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora (tj. placebo lub brak leczenia w połączeniu z terapią behawioralną) do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [12, 14] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [11].

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną [11].

Oceniana interwencja, preparat Metformax 500 występuje w postaci tabletek zawierających 500 mg chlorowodoru metforminy, leku przeciwcukrzycowego z grupy pochodnych biguanidów zmniejszającego stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Metformax 500 jest oprócz leczenia cukrzycy typu 2, nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą modyfikacji trybu życia (ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych) nie uda się uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi [2].

Zatem w celu oceny efektywności klinicznej, preparat Metformax 500 powinien zostać porównany z opcjami terapeutycznymi w ww. wskazaniu (stan przedcukrzycowy), zidentyfikowanymi na podstawie wytycznych postępowania klinicznego oraz rutynowej praktyki klinicznej (opinia eksperta medycznego).

Według najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2014) „stan przedcukrzycowy” (ang. *prediabetes*) określa nieprawidłową glikemię na czczo (IFG) i/lub nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT) [3].

Zgodnie z rekomendacją organów opiniotwórczych w zakresie praktyki klinicznej najskuteczniejszym sposobem leczenia stanów przedcukrzycowych jest intensywna modyfikacja stylu życia. Regularna aktywność fizyczna nie tylko polepsza i utrwala efekty leczenia dietetycznego, ale również powoduje większą redukcję masy tłuszczu trzewnego, co skutkuje poprawą parametrów metabolicznych. Zmiana nawyków żywieniowych i zwiększenie aktywności fizycznej są czynnikami, które niezależnie od redukcji masy ciała przyczyniają się do regresji stanów przedcukrzycowych. Dlatego u wszystkich osób ze stanem przedcukrzycowym należy wprowadzić intensywną edukację zmierzającą do modyfikacji stylu życia przez pacjenta [3, 4, 6, 7, 8].

Ponadto zarówno Polskie Towarzystwo Diabetologiczne jak i stowarzyszenia zagraniczne (ADA, AACE, NICE) zalecają w swoich najnowszych wytycznych oprócz terapii behawioralnej zastosowanie leczenia farmakologicznego w postaci metforminy, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 [3, 4, 6, 8]. Niewątpliwą zaletą leku jest oprócz działania obniżającego glikemię jej korzystny wpływ na masę ciała poprzez redukcję trzewnej tkanki tłuszczowej. Jest to szczególnie istotne u pacjentów wyjściowo otyłych lub z nadwagą [5].

Oprócz metforminy, lekiem rekomendowanym przez *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) w leczeniu pacjentów ze stanem przedcukrzycowym jest akarboza. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w warunkach polskich lek ten nie może stanowić adekwatnego komparatora. Preparaty zawierające akarbozę (Adeksa, Glucobay) zostały zarejestrowane jedynie we wskazaniu „Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna), zwłaszcza u osób otyłych, u których stosowanie samej diety i wysiłku fizycznego okazało się nieskuteczne” i są refundowane w ramach grupy limitowej 17.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy we wskazaniu „cukrzyca” [16]. Nie ma więc przesłanek do stosowania ww. preparatów w ramach profilaktyki progresji do cukrzycy typu 2.

Można zatem przyjąć, iż metformina jest jedynym lekiem na rynku polskim rekomendowanym i refundowanym w analizowanym wskazaniu. Nie ma zatem możliwości przeprowadzenia porównania efektywności klinicznej metforminy (Metformax 500) z inną lekową technologią opcjonalną.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz brak lekowej technologii opcjonalnej zasadne wydaje się przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej metforminy (Metformax 500) z placebo lub brakiem leczenia farmakologicznego w połączeniu z terapią behawioralną, prowadzoną zarówno w postaci intensywnej edukacji pacjenta i monitorowania stopnia dyscypliny terapeutycznej (ang. *life style modification*, LSM) jak i standardowego poradnictwa medycznego (ang. *standard medical advice*, SMA) w zakresie diety i aktywności fizycznej bez późniejszej weryfikacji wdrożonych zasad i zaleceń.

Jak już zaznaczono wcześniej, terapia behawioralna jest powszechnie rekomendowanym podejściem w przypadku zdiagnozowania nieprawidłowej tolerancji glukozy lub nieprawidłowej glikemii na czczo. Podejście to wydaje się jednak zasadne tylko wówczas jeśli chorzy objęci są stałą opieką lekarza lub dietetyka, sprawdzających stopień dyscypliny terapeutycznej w długim okresie obserwacji oraz mobilizujących do dalszych działań w zakresie terapii behawioralnej. Niestety bowiem, w przypadku większości pacjentów, mimo pełnej świadomości ryzyka rozwoju przewlekłej choroby – cukrzycy typu 2, utrzymanie na stałe odpowiedniego stylu życia jest nieosiągalne [17].

Dlatego zasadne wydaje się uwzględnienie terapii behawioralnej w rozumieniu programów edukacyjnych zmierzających do zmiany nawyków żywieniowych i zwiększenia aktywności fizycznej wraz ze ścisłym monitorowaniem stanu pacjenta i motywacją do dalszych działań jak również standardowego poradnictwa w zakresie modyfikacji stylu życia.

Wybór komparatora został przeprowadzony zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (zwanego dalej Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych) [14].

Należy nadmienić, że zgodnie z § 3 pkt 9 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych przez technologię opcjonalną rozumieć należy „*procedurę medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków*

publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku” [14]. Natomiast zgodnie z Ustawą o świadczeniach zdrowotnych przez procedurę medyczną rozumieć należy „postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych” [13]. W związku z powyższym wizytę w poradni specjalistycznej albo w poradni POZ, składającą się na postępowanie zarówno lecznicze (leczenia nieprawidłowej tolerancji glukozy) jak i profilaktyczne (zapobieganie rozwojowi cukrzycy typu 2) należy zakwalifikować jako procedurę medyczną w rozumieniu Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [13].

Podsumowując, za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano: placebo lub brak leczenia w połączeniu z terapią behawioralną (LSM lub SMA). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [12, 13], jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) [11] oraz został potwierdzony przez eksperta klinicznego [10, rozdz. 16.6].

15.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [1] analizowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Wnioskowane wskazanie jest zgodne: ze wskazaniem rejestracyjnym [2] oraz z wnioskiem o refundację, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego (Metformax 500).

Z uwagi na specyfikę omawianego problemu zdrowotnego (stan przedcukrzycowy) oraz zasady przeprowadzanych badań, jeżeli w zidentyfikowanych badaniach klinicznych nie przedstawiono informacji mówiących wprost, że mamy do czynienia z populacją pacjentów z nowozdiagnozowanym stanem przedcukrzycowym (IGT) zakładano, że istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo ich wcześniejszego leczenia z udziałem postępowania behawioralnego i populacja jest zgodna z predefiniowaną.

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach (*Hydrie 2012*, *Lehtovirta 2001*) można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane w powyższych eksperymentach są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych. Populacje uwzględnione we włączonych badaniach są zgodne z populacją docelową niniejszego raportu. Wszystkie badania włączone do niniejszej analizy spełniają kryterium nieprawidłowej tolerancji glukozy (poziom glukozy na podstawie doustnego testu tolerancji glukozy: 140 – 199 mg/dl dwie godziny po doustnym obciążeniu glukozą), mimo zastosowanej uprzednio terapii behawioralnej.

Zarejestrowany okres obserwacji w analizowanych badaniach wynosił: 6 miesięcy w przypadku badania *Lehtovirta 2001* (plus dodatkowe 6 miesięcy okresu *follow-up*) oraz 18 miesięcy w przypadku badania *Hydrie 2012*. Okres obserwacji w analizowanych badaniach klinicznych uznano za wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku, jak również zgodne z zaleceniami EMA [15].

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

Należy podkreślić, iż w rozdziale 10 („Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej”) przedstawiono dane dla okresu obserwacji wynoszącego 3 lata, celem uzupełnienia danych zawartych w analizie głównej.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili zalecenia *European Medicines Agency* zawarte w dokumencie: „*Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus*” [15]. Rekomendują one ocenę częstość występowania cukrzycy (tj. częstość cukrzycy *de novo*) oraz czasu do zdiagnozowania choroby, jako jednego z czynników mających istotny wpływ na przebieg choroby. Natomiast kontrola glikemii w oparciu o pomiar glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) czy w ocenie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*), ocena parametrów sercowo-naczyniowych (ciśnienie krwi, profil lipidowy), masa ciała oraz ocena funkcji komórek β stanowią dodatkowe rozpatrywane punkty końcowe służące do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii.

We włączonych próbach klinicznych analizowano m.in. takie punkty końcowe jak: nowe przypadki cukrzycy, zgony, kontrola glikemiczną mierzona FPG, OGTT lub HbA_{1c} , normalizacja glikemii (uzyskanie prawidłowego poziomu glikemii tj. normoglikemii), czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (w tym ciśnienie tętnicze, profil lipidowy), poziom insuliny; parametry metaboliczne (w tym np. oksydacja glukozy, lipidów i białek; wydatek energetyczny), stopień dyscypliny terapeutycznej, utraty pacjentów z badania oraz zdarzenia niepożądane.

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostały poddane ocenie, podjęto w oparciu o opinię eksperta medycznego [redacted] odnalezione zalecenia, doniesienia literaturowe (tj. przeglądy systematyczne *Cochrane* (Lu 2010, van de Laar 2009) oraz rekomendacje.

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Metformax 500 (substancja czynna: metformina; tabletki) [2]. Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) metformina należy do grupy farmakoterapeutycznej: *Doustne leki przeciwcukrzycowe; pochodne biguanidu*; kod ATC: A10BA02. Zgodnie z ChPL w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym) Metformax 500 stosuje się w dawce 500 mg (1 tabletką) 2 razy na dobę łącznie z postępowaniem behawioralnym.

Zastosowane dawki oraz długość stosowania ocenianej interwencji (tj. co najmniej 6 miesięcy), jak również technologii alternatywnych (tj. placebo lub brak leczenia farmakologicznego łącznie z postępowaniem behawioralnym) we włączonych badaniach były zgodne z predefiniowanymi kryteriami włączenia PICOS określonymi na etapie APD.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej metforminy (produkt leczniczy Metformax 500) w przedmiotowym wskazaniu jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego (APD). Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z wnioskami o refundację, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania metforminy (Metformax 500) był zgodny z założeniami analizy. Ocenę efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki można uogólnić na populację generalną.

Należy jednak pamiętać, iż niektóre działania niepożądane mogą pojawić się w dłuższym okresie obserwacji, dlatego w niniejszym przeglądzie umieszczono dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa pochodzące z okresowego rejestru działań niepożądanych PSUR.

15.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTM) wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne (*Hydrie 2012, Lehtovirta 2001*) zakwalifikowano jako badania o podtypie II A, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM).

Jedynie badanie *Lehtovirta 2001* zostało przeprowadzone w warunkach próby podwójnie

zaślepionej (*double blind*). Eksperyment *Lehtovirta 2001* stanowi wiarygodne źródło danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii i otrzymał 3 punktów na 5 możliwych w skali Jadad – punktacja obniżona ze względu na brak opisu przeprowadzonej metody podwójnego zaślepienia oraz informacji o utracie pacjentów z badania.

Jakość badania *Hydrie 2012* została obniżona ze względu na brak opisu metody randomizacji oraz brak podwójnego zaślepienia, otrzymując 2/5 pkt. w skali Jadad, świadcząca o niskiej wiarygodności tego badania.

W obu włączonych badaniach nie przedstawiono danych, które pozwoliłyby stwierdzić, że utajnienie procesu randomizacji (ang. *allocation concealment*) zostało zachowane.

Autorzy obu badań nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. Badanie zaprojektowano *Lehtovirta 2001* tak, aby testem dwustronnym ($p=0,05$) z mocą statystyczną 80% wykryć 20% różnice pomiędzy porównywanymi grupami. Natomiast głównym celem badania *Hydrie 2012* była ocena wpływu modyfikacji stylu życia oraz kombinacji modyfikacji stylu życia z metforminą w porównaniu do standardowego poradnictwa dotyczącego terapii behawioralnej na rozwój cukrzycy u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy.

Autorzy badania *Lehtovirta 2001* nie przedstawili danych na jaka populację pacjentów zostały przedstawione wyniki analizy. A zatem autorzy raportu zastosowali podejście konserwatywne i wszystkie wyniki przedstawili na populację ITT (czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji).

Natomiast zdaniem autorów przeglądu, w przypadku badania *Hydrie 2012* analiza ITT nie została zachowana w ocenie skuteczności terapii. Wyniki na populację ITT przedstawiono natomiast w ocenie bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania, zgony).

Należy podkreślić, iż według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*) – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

15.5. Dyskusja z przeglądami

Wynik wyszukiwania odnalezionych przeglądów systematycznych wraz z ich szczegółowym omówieniem znajduje się w rozdziale 5 („Opublikowane przeglądy systematyczne”).

16. ZAŁĄCZNIKI

16.1. Wynik wyszukiwania

Tabela 54.
Wynik wyszukiwania (PubMed, Cochrane Library, Embase CRD, ClinicalTrials.gov.)

Lp.	Baza	Wyniki wyszukiwania
1.	Medline (baza PubMed)	1 723
2.	Cochrane Library	328
3.	Embase (embase.com)	5 824
4.	CRD	80
5.	ClinicalTrials.gov.	46
SUMA		8 001

16.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 55.
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search metformin	11167
2.	Search "Metformin"[Mesh]	7089
3.	Search melformin	1
4.	Search Metformine	52
5.	Search methformin	0
6.	Search Glucophage	11182
7.	Search Dimethylbiguanidine	11167
8.	Search Dimethylguanylguanidine	11169
9.	Search Dimethyldiguanide	9
10.	Search Metformax	2
11.	Search avamina OR apophage OR benofomin OR dabex OR dextrin OR diabetformin OR diabetmin OR diabetosan OR diabex OR diafat OR diaformin* OR diametin OR diamin OR diformin OR dimefor OR dmgg OR dybis OR eraphage OR espa-formin OR etform OR euform OR fluamine OR flumamine OR fornidd OR fortamet OR formetic OR glafornil OR glibudon OR glifage OR gliguanid OR glucaminol OR glucophage OR glucofago OR glucoform OR glucoformin OR glucohexal OR glucoless OR glucomet OR glucomin* OR gluconil OR glucoatika OR gludepatic OR glufor OR gluformin OR glumeformin OR glumet OR glumetza OR glupa OR glustress OR glyciphage OR glycomet OR glycon OR glycoran OR glyformin OR glymet OR haurymellin OR hipoglucin OR islotin OR juformin OR 'la 6023' OR la6023 OR maformin OR meglucon OR meguan OR melbin OR mellittin OR mescorit OR metaformin OR metfogamma OR metforal OR	6565

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	metiguanide OR metifor OR metomin OR metphormin OR miformin OR biguanidine OR neofom OR nndg OR 'régulus-500' OR riomét OR siamformet OR siofor OR thiaabet OR vimetrol OR walaphage OR orabet	
12.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11)	17666
13.	Search impaired glucose tolerance	20471
14.	Search IGT	3726
15.	Search impaired fasting glucose	7255
16.	Search IFG	2271
17.	Search Prediabetic State	3960
18.	Search "Prediabetic State"[Mesh]	3698
19.	Search Prediabetic States	4252
20.	Search Prediabetes	4984
21.	Search Pre-diabet*	1339
22.	Search Prediabet*	5938
23.	Search prediabetic stage	264
24.	Search pre diabet*	1339
25.	Search potential glucose tolerance impairment	87
26.	Search "Glucose Intolerance"[Mesh]	6145
27.	Search Glucose Intolerance	12808
28.	Search Glucose Intolerances	12814
29.	(#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) OR (#20) OR (#21) OR (#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25) OR (#26) OR (#27) OR (#28)	29899
30.	Search "Diabetes Mellitus, Type 2/prevention and control"[Mesh]	4903
31.	Search prevention*	1278136
32.	Search prophylax*	80098
33.	(#31) OR (#32)	1312278
34.	Search "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	84758
35.	Search Diabetes Mellitus, Type 2	92371
36.	Search NIDDM	93395
37.	Search MODY	93741
38.	Type 2 Diabetes	110194

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
39.	Search (diabetes AND (type 2 or type II or Maturity Onset or Stable or Slow Onset or Non Insulin Dependent or Ketosis Resistant or Adult Onset or Maturity))	172354
40.	(#34) OR (#35) OR (#36) OR (#37) OR (#38) OR (#39)	174101
41.	(#33) AND (#40)	22450
42.	(#41) OR (#30)	22450
43.	(#42) OR (#29)	50035
44.	(#43) AND (#12)	1723

Data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2014 r.

Tabela 56.
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – *Cochrane Library*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	metformin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2722
2.	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	1593
3.	melformin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4.	Metformine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
5.	methformin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
6.	Glucophage:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24
7.	Dimethylbiguanidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
8.	Dimethylguanylguanidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
9.	Dimethyldiguanide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
10.	Metformax:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
11.	avamina or apophage or benofomin or dabex or dextin or diabetformin or diabetmin or diabetosan or diabex or diafat or diaformin* or diametin or diamin or diformin or dimefor or drgg or dybis or eraphage or espa-formin or etform or euforn or fluamine or flumamine or fornidd or fortamet or formetic or glaformil or glibudon or glifage or gliguanid or glucaminol or glucofage or glucofago or glucoform or glucoformin or glucohexal or glucoless or glucomet or glucomin* or gluconil or glucotika or gludepatic or glufor or gluformin or glumefornin or glumet or glumetza or glupa or glustress or glyciphage or glycomet or glycon or glycoran or glyformin or glymet or haurymellin or hipoglucin or islotin or juformin or "la 6023" or la6023 or maformin or meglucon or meguan or melbin or mellittin or mesorit or metaformin or metfogamma or metforal or metiguanide or metifor or metomin or metphormin or miformin or biguanidine or neoform or nndg or "reglus-500" or riomet or siamformet or siofor or thiabet or vimetrol or walaphage or orabet:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
12.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11)	2725
13.	impaired glucose tolerance:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1157

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
14.	"IGT":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	391
15.	impaired fasting glucose:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	723
16.	"IFG":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	126
17.	Prediabetic State:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	172
18.	MeSH descriptor: [Prediabetic State] explode all trees	161
19.	Prediabetic States:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	172
20.	Prediabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	128
21.	Pre-diabet*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	80
22.	Prediabet*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	268
23.	prediabetic stage:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
24.	pre diabet*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1093
25.	potential glucose tolerance impairment:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
26.	Glucose Intolerance:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	802
27.	MeSH descriptor: [Glucose Intolerance] explode all trees	472
28.	Glucose Intolerances:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	802
29.	(#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) OR (#20) OR (#21) OR (#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25) OR (#26) OR (#27) OR (#28)	3025
30.	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control - PC]	575
31.	prevention*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43128
32.	prophylax*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13743
33.	(#31) OR (#32)	53443
34.	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	8908
35.	Diabetes Mellitus, Type 2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13263
36.	NIDDM:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	958
37.	MODY:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
38.	Type 2 Diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14480
39.	(diabetes and (type 2 or type II or Maturity Onset or Stable or Slow Onset or Non Insulin Dependent or Ketosis Resistant or Adult Onset or Maturity)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16094
40.	(#34) OR (#35) OR (#36) OR (#37) OR (#38) OR (#39)	16214
41.	(#33) AND (#40)	1137

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
42.	(#41) OR (#30)	1481
43.	(#42) OR (#29)	4157
44.	(#43) AND (#12)	328

Data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2014 r.

Tabela 57.
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Embase:

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'metformin'/exp OR metformin	36636
2.	melformin	5
3.	metformine	333
4.	methformin	5
5.	glucophage	1525
6.	dimethylbiguanidine	2
7.	dimethylguanylguanidine	2
8.	dimethyldiguanide	11
9.	metformax	14
10.	avamina or apophage or benofomin or dabex or dextin or diabetformin or diabetmin or diabetosan or diabex or diafat or diaformin or diametin or diamin or diformin or dimefor or dmgg or dybis or eraphage or espa-formin or etform or euform or fluamine or flumamine or fornidd or fortamet or formetic or glaformil or glibudon or glifage or gliguanid or glucaminol or glucofage or glucofago or glucoform or glucoformin or glucohexal or glucoless or glucomet or glucomin or gluconil or glucotika or gludepatic or glufor or gluformin or glumeformin or glumet or glumetza or glupa or gustgtress or glyciphage or glycomet or glycon or glycoran or glyformin or glymet or haurymellin or hipoglucin or islotin or juformin or la 6023 or la6023 or maformin or meglucon or meguan or melbin or mellittin or mescorit or metaformin or metfogamma or metforal or metiguanide or metifor or metomin or metphormin or miformin or biguanidine or neoform or nndg or reglus-500 or riomet or siamformet or siofor or thiabet or vimetrol or walaphage or orabet	364
11.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10)	36869
12.	'impaired glucose tolerance'	23528
13.	IGT	5727
14.	'impaired fasting glucose'	3964
15.	IFG	3619
16.	'prediabetic state'/exp OR 'prediabetic state'	19243
17.	'prediabetic states'	127

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
18.	prediabetes	5749
19.	'pre diabet'	1
20.	prediabet	10
21.	'prediabetic stage'	121
22.	'potential glucose tolerance impairment'	0
23.	'glucose intolerance'/exp OR 'glucose intolerance'	15346
24.	'Glucose Intolerance'	15346
25.	'Glucose Intolerances'	6
26.	(#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) OR (#20) OR (#21) OR (#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25)	40870
27.	diabetes AND 'prevention'/lnk	51463
28.	prevention	1516411
29.	prophylax	49
30.	(#28) OR (#29)	1516436
31.	'diabetes mellitus, type 2'/exp OR 'diabetes mellitus, type 2'	147260
32.	'Diabetes Mellitus, Type 2'	3448
33.	NIDDM	7938
34.	MODY	3012
35.	'Type 2 Diabetes'	101182
36.	diabetes AND (type AND 2 OR type AND ii OR maturity AND onset OR stable OR slow AND onset OR non AND insulin AND dependent OR ketosis AND resistant OR adult AND onset OR maturity)	15503
37.	(#31) OR (#32) OR (#33) OR (#34) OR (#35) OR (#36)	181378
38.	(#30) AND (#37)	24195
39.	(#38) OR (#27)	59760
40.	(#39) OR (#26)	96432
41.	(#40) AND (#11)	6065
42.	#41 AND [embase]/lim	5824

Data ostatniego wyszukiwania: 19.09.2014 r.

Tabela 58.
Strategia wyszukiwania badań wtórnych: baza CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(metformin)	337
2.	MeSH DESCRIPTOR Metformin EXPLODE ALL TREES	173
3.	(melformin)	0
4.	(Metformine)	2
5.	(methformin)	0
6.	(Glucophage)	0
7.	(Dimethylbiguanidine)	0
8.	(Dimethylguanylguanidine)	0
9.	(Dimethyldiguanide)	0
10.	(Metformax)	0
11.	(avamina OR apophage OR benofomin OR dabex OR dextin OR diabetformin OR diabetmin OR diabetosan OR diabex OR diafat OR diaformin* OR diametin OR diamin OR diformin OR dimefor OR dmgg OR dybis OR eraphage OR espa-formin OR etform OR euform OR fluamine OR flumamine OR fornidd OR fortamet OR formetic OR glaformil OR glibudon OR glifage OR gliguanid OR glucaminol OR glucofage OR glucofago OR glucoform OR glucoformin OR glucohexal OR glucoless OR glucomet OR glucomin* OR gluconil OR glucotika OR gludepatic OR glufor OR gluformin OR glumeformin OR glumet OR glumetza OR glupa OR glustress OR glyciphage OR glycomet OR glycon OR glycoran OR glyformin OR glymet OR haury mellin OR hipoglucin OR islotin OR juformin OR 'la 6023' OR la6023 OR maformin OR meglucon OR meguan OR melbin OR mellittin OR mescorit OR metaformin OR metfogamma OR metforal OR metiguanide OR metifor OR metomin OR metphormin OR miformin OR biguanidine OR neoform OR nndg OR 'reglus-500' OR riomet OR siamformet OR siofor OR thiabet OR vimetrol OR walaphage OR orabet)	2
12.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11)	338
13.	(impaired glucose tolerance)	84
14.	(IGT)	23
15.	(impaired fasting glucose)	29
16.	(IFG)	8
17.	(Prediabetic State)	24
18.	MeSH DESCRIPTOR Prediabetic State EXPLODE ALL TREES	23
19.	(Prediabetic States)	0
20.	(Prediabetes)	15

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
21.	(Pre-diabet*)	21
22.	(Prediabet*)	32
23.	(prediabetic stage)	0
24.	(pre diabet*)	21
25.	(potential glucose tolerance impairment)	0
26.	MeSH DESCRIPTOR Glucose Intolerance EXPLODE ALL TREES	31
27.	(Glucose Intolerance)	40
28.	Glucose Intolerances	0
29.	(#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) OR (#20) OR (#21) OR (#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25) OR (#26) OR (#27) OR (#28)	138
30.	MeSH DESCRIPTOR Diabetes Mellitus, Type 2 EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER PC	95
31.	(prevention*)	13185
32.	(prophylax*)	1682
33.	(#31) OR (#32)	13691
34.	MeSH DESCRIPTOR Diabetes Mellitus, Type 2 EXPLODE ALL TREES	1085
35.	(Diabetes Mellitus, Type 2)	0
36.	(NIDDM)	32
37.	(MODY)	15
38.	(Type 2 Diabetes)	1090
39.	((diabetes AND (type 2 or type II or Maturity Onset or Stable or Slow Onset or Non Insulin Dependent or Ketosis Resistant or Adult Onset or Maturity)))	1543
40.	(#34) OR (#35) OR (#36) OR (#37) OR (#38)	1559
41.	(#33) AND (#40)	423
42.	(#41) OR (#30)	428
43.	(#42) OR (#29)	502
44.	(#43) AND (#12)	80

Data ostatniego wyszukiwania: 22.09.2014 r.

Tabela 59

Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: www.clinicaltrials.gov

Nazwa serwisu internetowego	Słowa kluczowe, deskryptory	Wyniki
www.clinicaltrials.gov	(„metformin” OR „glucophage” OR „metformax”) AND („impaired glucose tolerance” OR „prediabetic state” OR „Pre-diabetes” OR „glucose intolerance”)	46

Data ostatniego wyszukiwania: 23.09.2014 r.

16.3. Badania niepublikowane

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (metformina) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Strategię wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych w dniu 23-09-2014 r. Z uwagi na znaczącą liczbę odnalezionych rekordów dotyczących nieopublikowanych badań z użyciem metforminy (1492 rekordów) zastosowano limit w postaci jednostki chorobowej tj.: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy).

Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: („metformin” OR „glucophage” OR „metformax”) AND („impaired glucose tolerance” OR „prediabetic state” OR „Pre-diabetes” OR „glucose intolerance”).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 46 rekordów, w tym 19 odnoszących się do badań zamkniętych (*closed studies*) oraz 27 do badań trwających (*open studies*). Wśród badań zamkniętych wymieniono: 9 zakończonych prób klinicznych bez przedstawionych wyników (*completed, no results available*), 6 zakończonych prób klinicznych z przedstawionymi wynikami (*completed, has results*), 2 badania przerwane (*terminated*), 1 badanie o nieznanym statusie (*unknown*) oraz 1 badanie z zakończonym procesem rekrutacji.

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Charakterystyka nieopublikowanych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego (PICOS) (data ostatniego wyszukiwania: 23.09.2014 r.)

Numer badania	Nazwa badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00510588	Chronic Inflammatory Activation in Fat Tissue: an Atherogenic Factor in Stable Coronary Artery Disease (KFO)	IFG lub IGT +choroba tętnic wieńcowych	MET + AF vs AF vs AF+GLI vs kontrola	RCT, grupy równoległe, open-label	rekrutacja

AF - aktywność fizyczna (trening); D - dieta; PL - placebo, MET - metformina; GLI - glitazon; IFG - nieprawidłowa glikemia na czczo ; IGT - nieprawidłowa tolerancja glukozy

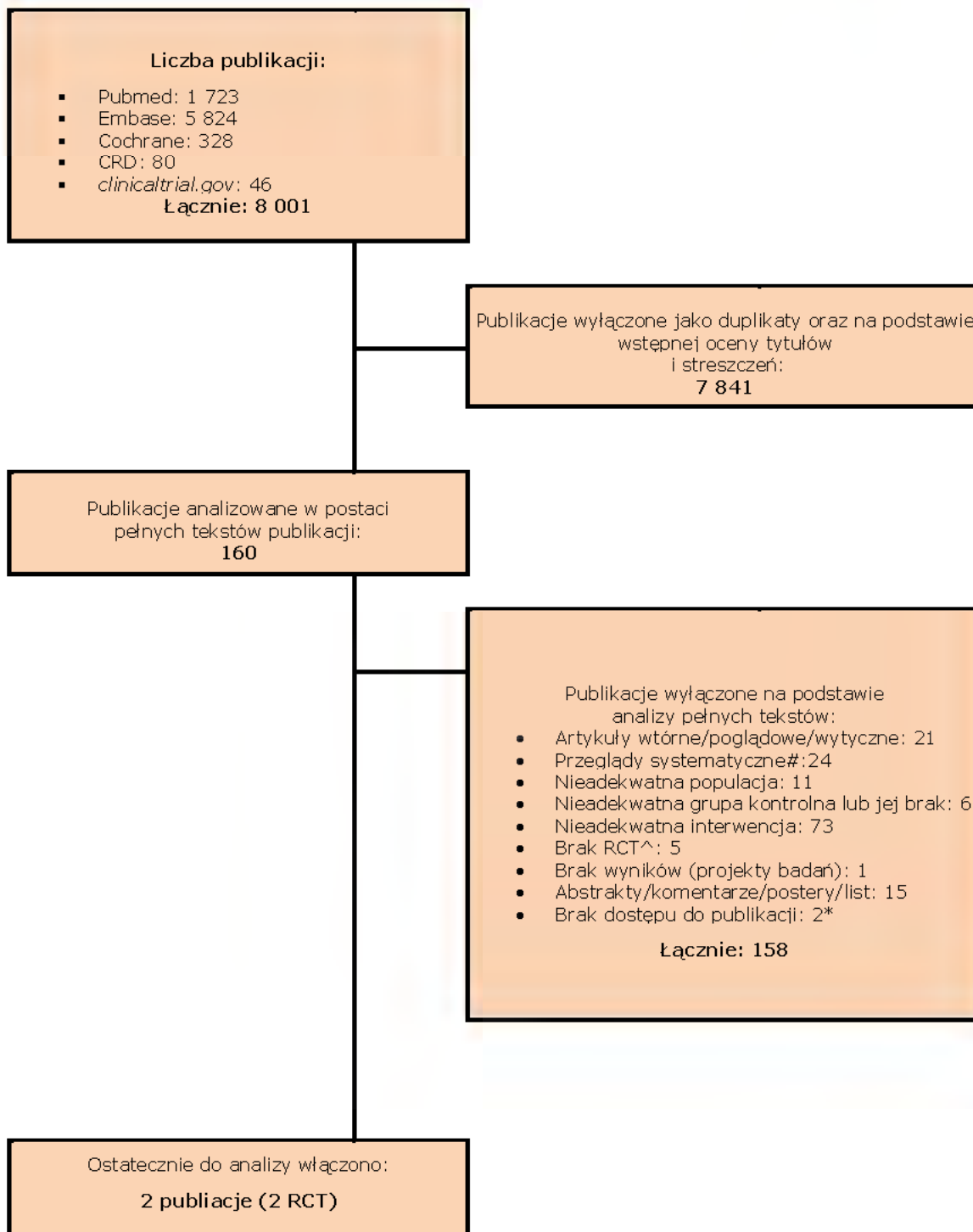
Nie zidentyfikowano żadnych ukończonych badań zgodnych z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), których wyniki nie zostały opublikowane.

Ponadto w rejestrze zidentyfikowano 2 ukończone badania, w których stosowano ocenianą interwencję w wnioskowanej populacji pacjentów, dla których wyniki zostały już opublikowane: NCT00279240 (IDPP-1: Ramachandran 2006), NCT00038727 (DPPOS: m.in. Knowler 2009⁶) Badania te zostały wyłączone z analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na nieadekwatną interwencję. Należy jednak podkreślić, iż badanie IDPP-1 zostało przedstawione w rozdziale 10. niniejszej analizy: „Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej”, z kolei badanie DPPOS w rozdziale 12 „Poszerzona analiza bezpieczeństwa”.

⁶ Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009 Nov 14;374(9702):1677-86. Epub 2009 Oct 29.

16.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM).



w tym również przeglądy nie spełniające kryteriów PICO/protokoły; [^]W tym badania obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe lub gdy w badaniu nie było napisane wprost, że zastosowali randomizację; *W tym jedno badanie z nieadekwatną interwencją oraz 1 przegląd systematyczny niespełniający kryterium aktualności

16.5. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Tabela 60.
Ocena wiarygodności badania *Lehtovirta 2001*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	3/5

Tabela 61.
Ocena wiarygodności badania *Hydrie 2012*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	2/5

Tabela 62.
Ocena wiarygodności badania Li 1999

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3/5

Tabela 63.
Ocena wiarygodności badania IDPP-1

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	2/5

Tabela 64.
Ocena wiarygodności badania Caballero 2004

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5/5

Tabela 65.
Ocena wiarygodności badania Hadigan 2000

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4/5

Tabela 66.
Ocena wiarygodności badania Wan 2010

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3/5

Tabela 67.
Ocena wiarygodności badania DPP

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5/5

[Redacted text block]

Pytanie 1.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza efektywności klinicznej

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza efektywności klinicznej

16.7. Formularze ekstrakcji danych

16.7.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....		Interwencja		Populacja	Interwencja	Populacja końcowe
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna		

Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza efektywności klinicznej

16.7.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

16.7.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza efektywności klinicznej

16.7.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Testowanie statystyczne różnic (p)
		N	n	%	N	n	n/n ₀	



Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza efektywności klinicznej

16.7.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza efektywności klinicznej

16.7.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względni wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnic między grupami (p)

16.8. Skale

16.8.1. Skale oceny jakości badań

Tabela 68.
Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	Tak / Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 69.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
MAX	5

Tabela 70.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania
<ul style="list-style-type: none"> • badanie z randomizacją = jakość wysoka • badanie obserwacyjne = jakość niska • jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> • poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania • ważna niezgodność wyników (-1) • umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych • nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) • duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> • silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo $<0,5$) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) • bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo $<0,2$) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) • wykazanie zależności efektu od dawki (+1) • wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)
Przypisy uwzględnione w analizie
<p>¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki</p>

17. PIŚMIENICTWO

17.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM z dnia 4.01.2010
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.

17.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

1. Anderson DC, Jr. Pharmacologic prevention or delay of type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2005 Jan;39(1):102-9.
2. Curtis J, Wilson C. Preventing type 2 diabetes mellitus. J Am Board Fam Pract 2005;18(1):37-43.
3. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of beta-cell function: the key to diabetes prevention. J Clin Endocrinol Metab 2011 Aug;96(8):2354-66.
4. Emini-Sadiku M, Car N, Metelko Z, Bajraktari G, Morina N, Devolli D. Prevention or delay of type 2 diabetes by pharmacological or lifestyle interventions. Diabetol Croat 2008;37(1):23-30.
5. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007;334:299.
6. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2011 Mar;13(3):221-8.

7. Liberopoulos EN, Tsouli S, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Preventing type 2 diabetes in high risk patients: An overview of lifestyle and pharmacological measures. *Curr Drug Targets* 2006;7(2):211-28.
8. Lilly [Lily] M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Phys* 2009;55(4):363-9.
9. Lü Q, Ke L, Tong N, Cao L, Wu T, Zhang J. Metformin for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
10. Merlotti C, Morabito A, Ceriani V, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes in obese at-risk subjects: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2014.
11. Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(8):719-27.
12. Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R. Screening adults for type 2 diabetes: A review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2008;148(11):855-68.
13. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(3):736-44.
14. Phung OJ, Sood NA, Sill BE, Coleman CI. Oral anti-diabetic drugs for the prevention of Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28(8):948-64.
15. Phung OJ, Baker WL, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Oral antidiabetic drugs and regression from prediabetes to normoglycemia: A meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2012;46(4):469-76.
16. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med* 2008 Feb;121(2):149-57.
17. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005 Aug;(128):1-11.
18. Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: Literature review and economic modelling. *Health Technol Assess* 2007;11(17):iii-106.
19. Yuen A, Sugeng Y, Weiland TJ, Jelinek GA. Lifestyle and medication interventions for the prevention or delay of type 2 diabetes mellitus in prediabetes: a systematic review of randomised controlled trials. *Aust N Z J Public Health* 2010 Apr;34(2):172-8.

17.3. Badania włączone do analizy głównej

1. Lehtovirta M, Forsen B, Gullstrom M, Hagglom M, Eriksson JG, Taskinen M-R, et al. Metabolic effects of metformin in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2001;18(7):578-83.
2. Iqbal Hydrie MZ, Basit A, Shera AS, Hussain A. Effect of intervention in subjects with high risk of diabetes mellitus in pakistan. *J Nutr Metab* 2012;2012:867604.

17.4. Dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej MET

3. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49(2):289-97.
4. Snehalatha C, Mary S, Joshi VV, Ramachandran A. Beneficial effects of strategies for primary prevention of diabetes on cardiovascular risk factors: results of the Indian Diabetes Prevention Programme. *Diab Vasc Dis Res* 2008 Mar;5(1):25-9.
5. Snehalatha C, Mary S, Selvam S, Sathish Kumar CK, Shetty SB, Nanditha A, et al. Changes in insulin secretion and insulin sensitivity in relation to the glycemic outcomes in subjects with impaired glucose tolerance in the Indian Diabetes Prevention Programme-1 (IDPP-1). *Diabetes Care* 2009 Oct;32(10):1796-801.
6. Li CL, Pan CY, Lu JM, Zhu Y, Wang JH, Deng XX, et al. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 1999;16(6):477-81.

17.5. Poszerzona skuteczność praktyczna

1. Schmittziel JA1, Adams SR, Segal J, Griffin MR, Roumie CL, Ohnsorg K, Grant RW, O'Connor PJ. Novel use and utility of integrated electronic health records to assess rates of prediabetes recognition and treatment: brief report from an integrated electronic health records pilot study. *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):565-8. doi: 10.2337/dc13-1223. Epub 2013 Nov 22.

17.6. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Metformax® 500, 500 mg, tabletki (materiały otrzymane od Zleceńodawcy).
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 24-09-2014 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 24-09-2014 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 24-09-2014 r.]

9. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
10. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005;28(4):888-94.
11. Florez H, Pan Q, Ackermann RT, Marrero DG, Barrett-Connor E, Delahanty L, et al. Impact of lifestyle intervention and metformin on health-related quality of life: the diabetes prevention program randomized trial. *J Gen Intern Med* 2012 Dec;27(12):1594-601.
12. Bray GA, Culbert IW, Champagne CM, Dawson L, Eberhardt B, Greenway FL, et al. The diabetes prevention program: Baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care* 2000;23(11):1619-29.
13. Bray GA, Polonsky KS, Watson PG, Goldberg RB, Haffner SM, Hamman RF, et al. The Diabetes Prevention Program: Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(4):623-34.
14. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009 Nov 14;374(9702):1677-86.
15. Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012 Jun 16;379(9833):2243-51.
16. Orchard TJ, Temprosa M, Barrett-Connor E, Fowler SE, Goldberg RB, Mather KJ, et al. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. *Diabet Med* 2013 Jan;30(1):46-55.
17. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2012 Apr;35(4):731-7.
18. Perreault L, Kahn SE, Christophi CA, Knowler WC, Hamman RF. Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2009;32(9):1583-8.
19. Hadigan C1, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 Jul 26;284(4):472-7.
20. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, D'Agostino RB, Wilson PW, Lipinska I, et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Feb;86(2):939-43.
21. Caballero AE, Delgado A, Aguilar-Salinas CA, Herrera AN, Castillo JL, Cabrera T, et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: A placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3943-8.
22. Wan Q, Wang F, Wang F, Guan Q, Liu Y, Wang C, et al. Regression to normoglycaemia by fenofibrate in pre-diabetic subjects complicated with hypertriglyceridaemia: A prospective randomized controlled trial. *Diabet Med* 2010;27(11):1312-7.
23. den Hertog HM1, Vermeer SE, Zandbergen AA, Achterberg S, Dippel DW, Algra A, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Safety and feasibility of Metformin in patients with Impaired glucose Tolerance and a recent TIA or minor ischemic stroke (LIMIT) trial - a multicenter, randomized, open-label phase II trial. *Int J Stroke*. 2013 Mar 15. doi: 10.1111/ijs.12023. [Epub ahead of print].

24. Den Hertog HM, Vermeer SE, Achterberg S, Algra A, Kappelle LJ, Dippel DWJ, et al. Safety and feasibility of treatment with metformin in patients with TIA or minor ischemic stroke and impaired glucose tolerance: A randomized, open-label phase II trial. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:151.
25. Vermeer SE. LIMIT-1: Lowering the Incidence of vascular complications with Metformin in patients with Impaired glucose tolerance and a recent TIA or minor ischemic stroke: a phase 2, randomized, controlled trial. *Nederlands Trial Register* 2007.
26. Vermeer SE, Achterberg S, Hertog MH, Dippel DWJ, Algra A, Bootsma AH. Safety and feasibility of metformin in patients with impaired glucose tolerance and a TIA or minor ischemic stroke. LIMIT-1: a multicenter, randomized, open-label pilot study. *17th European Stroke Conference* 2008.

17.7. Ograniczenia i dyskusja

2. Charakterystyka produktu leczniczego Metformax® 500, 500 mg, tabletki (materiały otrzymane od Zleceniodawcy).
3. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2014, *Diabetologia Kliniczna* 2014, tom 3, supl. A.
4. Standards of medical care in diabetes – 2014, American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2014, 37 (1):14-80
5. Strojek K, Wróbel M, Szymborska-Kajane A, Rokicka D. Metformina — nowe wskazania refundacyjne. *Diabetologia kliniczna* Tom 2, Nr 4 (2013), s. 120-124.
6. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013, Consensus Statement, *Endocrine Practice* 2013; 19 (Suppl 2):1-48
7. Wytyczne ESC dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo- -naczyniowego opracowane we współpracy z EASD *Kardiologia Polska* 2013, 71 (suppl. XI): 319-394
8. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk, NICE public health guidance 38, 2012 (<http://www.nice.org.uk/guidance/ph38>)
9. International Diabetes Federation. 2013. *IDF Diabetes Atlas*, 6th edition. Brussels, Belgium <http://www.idf.org/diabetesatlas> (dostęp 16.09.2014)
10. Wyniki badania ankietowego. Badanie niepublikowane, 2014.
11. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
12. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
13. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zmianami.
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny

zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

15. EMA. 14 May 2012 CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. European Medicines Agency, 2012.
16. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
17. Czupryniak Leszek. Stan przedcukrzycowy — czas na niefarmakologiczną i farmakologiczną prewencję cukrzycy. Diabetologia kliniczna Tom 2, Nr 4 (2013), s. 144-149.

17.8. Badania wyłączone z analizy głównej

Przedstawiono powody wykluczenia z analizy głównej dla badań analizowanych w postaci pełnych tekstów. Nie zamieszczono badań odrzuconych, jako duplikaty lub na podstawie analizy tytułów i streszczeń

Artykuły wtórne, poglądowe, wytyczne

1. Andujar-Plata P, Pi-Sunyer X, Laferrere B. Metformin effects revisited. Diabetes Res Clin Pract 2012;95(1):1-9.
2. Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. Endocrine 2013 Jun;43(3):504-13.
3. Cefalu WT. Steps toward the meaningful translation of prevention strategies for type 2 diabetes. Diabetes Care 2012 Apr;35(4):663-5.
4. Chatterton H, Younger T, Fischer A, Khunti K. Risk identification and interventions to prevent type 2 diabetes in adults at high risk: summary of NICE guidance. BMJ 2012;345:e4624.
5. Chiasson JL. Pharmacological and surgical intervention for the prevention of diabetes. Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme 2006;11:31-9.
6. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Type 2 diabetes can be prevented with early pharmacological intervention. Diabetes Care 2011 May;34 Suppl 2:S202-S209.
7. Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Griffin SJ, Narayan KM. Screening for type 2 diabetes and dysglycemia. Epidemiol Rev 2011 Jul;33(1):63-87.
8. Hess AM, Sullivan DL. Metformin for prevention of type 2 diabetes. Ann Pharmacother 2004 Jul;38 (7-8):1283-5.
9. Jonathan E. Shaw and Richard W. Simpson. Prevention of Type 2 Diabetes. Contemporary Diabetes: Diabetes and Exercise. Edited by: J. G. Regensteiner et al. (eds.) 2009, XIV, 322 p 2. DOI: 10.1007/978-1-59745-260-1_2.
10. Linday LA. Trivalent chromium and the diabetes prevention program. MED HYPOTHESES 1997;49(1):47-9.
11. Petersen JL, McGuire DK. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose--a review of diagnosis, clinical implications and management. Diab Vasc Dis Res 2005 Feb;2(1):9-15.
12. Shin JA, Lee JH, Kim HS, Choi YH, Cho JH, Yoon KH. Prevention of diabetes: a strategic approach for individual patients. Diabetes Metab Res Rev 2012 Dec;28 Suppl 2:79-84.

13. Stiegler RS, Zimmet PZ, Cameron AJ, Shaw JE. Lifestyle management: Preventing Type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Therapy* 2009;6(4):489-96.
14. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002 Sep;19(9):708-23.
15. Zimmet P, Shaw J, Alberti KG. Preventing Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet Med* 2003 Sep;20(9):693-702.
16. Rao SS, Disraeli P, McGregor T. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am Fam Physician* 2004 Apr 15;69(8):1961-8.
17. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Metabolic syndrome does not increase the risk of conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians-Result of Indian diabetes prevention programme. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76(2):215-8.
18. Ramachandran A, Arun N, Shetty AS, Snehalatha C. Efficacy of primary prevention interventions when fasting and postglucose dysglycemia coexist: Analysis of the Indian Diabetes Prevention Programmes (IDPP-1 and IDPP-2). *Diabetes Care* 2010;33(10):2164-8.
19. Ramachandran A, Snehalatha C, Samith SA, Nanditha A. Predictive value of HbA1c for incident diabetes among subjects with impaired glucose tolerance--analysis of the Indian Diabetes Prevention Programmes. *Diabet Med* 2012 Jan;29(1):94-8.
20. Kucharska E. [Diabetes type 2--criteria concerning the recognition and prevention, as well as therapeutic targets in the light of research results and guidelines formulated by the American Diabetes Association in 2012]. *Przegl Lek* 2013;70(6):404-6.
21. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42(SUPPL. 1):S3-S36.

Przeglądy systematyczne (w tym również przeglądy nie spełniające kryteriów PICO/protokoły)

1. Anderson DC, Jr. Pharmacologic prevention or delay of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2005 Jan;39(1):102-9.
2. Brufani C, Crino A, Fintini D, Patera PI, Cappa M, Manco M. Systematic review of metformin use in obese nondiabetic children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2013;80(2):78-85.
3. Curtis J, Wilson C. Preventing type 2 diabetes mellitus. *J Am Board Fam Pract* 2005;18(1):37-43.
4. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of beta-cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Aug;96(8):2354-66.
5. Emini-Sadiku M, Car N, Metelko Z, Bajraktari G, Morina N, Devolli D. Prevention or delay of type 2 diabetes by pharmacological or lifestyle interventions. *Diabetol Croat* 2008;37(1):23-30.
6. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299.
7. Gillett M, Royle P, Snaith A, Scotland G, Poobalan A, Imamura M, et al. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012;16(33):1-235.
8. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011 Mar;13(3):221-8.
9. Liberopoulos EN, Tsouli S, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Preventing type 2 diabetes in high risk patients: An overview of lifestyle and pharmacological measures. *Curr Drug Targets* 2006;7(2):211-28.

10. Lilly [Lily] M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Phys* 2009;55(4):363-9.
11. Lü Q, Ke L, Tong N, Cao L, Wu T, Zhang J. Metformin for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 DOI: 10.1002/14651858.CD008558.
12. Madden SG, Loeb SJ, Smith CA. An integrative literature review of lifestyle interventions for the prevention of type II diabetes mellitus. *Journal of Clinical Nursing* 2008;17(17):2243-56. Merlotti C, Morabito A, Ceriani V, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes in obese at-risk subjects: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2014.
13. Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(8):719-27.
14. Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R. Screening adults for type 2 diabetes: A review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2008;148(11):855-68.
15. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(3):736-44.
16. Phung OJ, Sood NA, Sill BE, Coleman CI. Oral anti-diabetic drugs for the prevention of Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28(8):948-64.
17. Phung OJ, Baker WL, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Oral antidiabetic drugs and regression from prediabetes to normoglycemia: A meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2012;46(4):469-76.
18. Quinn SM, Baur LA, Garnett SP, Cowell CT. Treatment of clinical insulin resistance in children: a systematic review. *Obesity Reviews* 2010;11(10):722-30.
19. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med* 2008 Feb;121(2):149-57.
20. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005 Aug;(128):1-11.
21. Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: Literature review and economic modelling. *Health Technol Assess* 2007;11(17):iii-106.
22. Van de Laar FA, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJC. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose (Review). *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group*. Published Online: 18 OCT 2006 Assessed as up-to-date: 27 FEB 2006 DOI: 10.1002/14651858.CD005061.pub2.
23. Yoon U, Kwok LL, Magkidis A. Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials. *Metab Clin Exp* 2013;62(2):303-14.
24. Yuen A, Sugeng Y, Weiland TJ, Jelinek GA. Lifestyle and medication interventions for the prevention or delay of type 2 diabetes mellitus in prediabetes: a systematic review of randomised controlled trials. *Aust N Z J Public Health* 2010 Apr;34(2):172-8.

Nieadekwatna populacja

1. Gomez-Diaz RA, Talavera JO, Pool EC, Ortiz-Navarrete FV, Solorzano-Santos F, Mondragon-Gonzalez R, et al. Metformin decreases plasma resistin concentrations in pediatric patients with impaired glucose tolerance: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Metab Clin Exp* 2012;61(9):1247-55.
2. Silic A, Janez A, Tomazic J, Karner P, Vidmar L, Sharma P, et al. Effect of rosiglitazone and metformin on insulin resistance in patients infected with human immunodeficiency virus receiving highly active antiretroviral therapy containing protease inhibitor: Randomized prospective controlled clinical trial. *Croat Med J* 2007;48(6):791-9.
3. Tomazic J, Karner P, Vidmar L, Maticic M, Sharma PM, Janez A. Effect of metformin and rosiglitazone on lipid metabolism in HIV infected patients receiving protease inhibitor containing HAART. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2005;14(3):99-105.
4. Wan Q, Wang F, Wang F, Guan Q, Liu Y, Wang C, et al. Regression to normoglycaemia by fenofibrate in pre-diabetic subjects complicated with hypertriglyceridaemia: A prospective randomized controlled trial. *Diabet Med* 2010;27(11):1312-7.
5. Sivitz WI, Wayson SM, Bayless ML, Larson LF, Sinkey C, Bar RS, et al. Leptin and body fat in type 2 diabetes and monodrug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1543-53.
6. Garnett SP, Gow M, Ho M, Baur LA, Noakes M, Woodhead HJ, et al. Optimal macronutrient content of the diet for adolescents with prediabetes; RESIST a randomised control trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):2116-25.
7. Numbenjapon N, Nakavachara P, Santiprabhob J, Kiattisakthavee P, Wongarn R, Likitmaskul S. Successful strategy to improve glucose tolerance in Thai obese youth. *J Med Assoc Thai* 2010 Nov;93 Suppl 6:S131-S138.
8. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001 Apr;107(4):E55.
9. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, D'Agostino RB, Wilson PW, Lipinska I, et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Feb;86(2):939-43.
10. Hadigan C1, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 Jul 26;284(4):472-7.
11. Kendall D, Vail A, Amin R, Barrett T, Dimitri P, Ivison F, et al. Metformin in obese children and adolescents: The MOCA trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(1):322-9.

Nieadekwatna grupa kontrolna lub jej brak

12. Rasouli N, Raue U, Miles LM, Lu T, Di Gregorio GB, Elbein SC, et al. Pioglitazone improves insulin sensitivity through reduction in muscle lipid and redistribution of lipid into adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005 May;288(5):E930-E934.
13. Rasouli N, Yao-Borengasser A, Miles LM, Elbein SC, Kern PA. Increased plasma adiponectin in response to pioglitazone does not result from increased gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006 Jan;290(1):E42-E46.

14. Rasouli N1, Kern PA, Reece EA, Elbein SC. Effects of pioglitazone and metformin on beta-cell function in nondiabetic subjects at high risk for type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Jan;292(1):E359-65. Epub 2006 Sep 12.
15. Kelly AS, Bergenstal RM, Gonzalez-Campoy JM, Katz H, Bank AJ. Effects of exenatide vs. metformin on endothelial function in obese patients with pre-diabetes: a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:64.
16. Unal R, Yao-Borengasser A, Varma V, Rasouli N, Labbate C, Kern PA, et al. Matrix metalloproteinase-9 is increased in obese subjects and decreases in response to pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2993-3001.
17. Celik O, Acbay O. Effects of metformin plus rosuvastatin on hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome patients with hyperlipidemia and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest* 2012 Nov;35(10):905-10.

Brak RCT (np. badania obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe)

18. Schmittziel JA, Adams SR, Segal J, Griffin MR, Roumie CL, Ohnsorg K, et al. Novel use and utility of integrated electronic health records to assess rates of prediabetes recognition and treatment: brief report from an integrated electronic health records pilot study. *Diabetes Care* 2014 Feb;37(2):565-8.
19. Rhee MK, Herrick K, Ziemer DC, Vaccarino V, Weintraub WS, Narayan KM, et al. Many Americans have pre-diabetes and should be considered for metformin therapy. *Diabetes Care* 2010 Jan;33(1):49-54.
20. Garcia GV, Freeman RV, Supiano MA, Smith MJ, Galecki AT, Halter JB. Glucose metabolism in older adults: a study including subjects more than 80 years of age. *J Am Geriatr Soc* 1997 Jul;45(7):813-7.
21. Adam Strus, Barbara Szepietowska, Anna Zonenberg, Agnieszka Nikolajuk, Maria Górska, Małgorzata Szelachowska. Możliwości prewencji cukrzycy typu 2 (The possibility of prevention of type 2 diabetes). *Pol J Endocrinol* 2008; 59 (1): 6–12.
22. Alibasic E, Ramic E, Alic A. Prevention of diabetes in family medicine. *Mater Sociomed* 2013;25(2): 80-2.

Nieadekwatna interwencja lub brak ocenianej interwencji

DPP oraz DPPOS (2x850 mg)

23. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
24. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005;28(4):888-94.
25. Bray GA, Polonsky KS, Watson PG, Goldberg RB, Haffner SM, Hamman RF, et al. The Diabetes Prevention Program: Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(4):623-34.
26. The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort. The Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes Care* 2000 Nov;23(11):1619-29.
27. Florez H, Pan Q, Ackermann RT, Marrero DG, Barrett-Connor E, Delahanty L, et al. Impact of lifestyle intervention and metformin on health-related quality of life: the diabetes prevention program randomized trial. *J Gen Intern Med* 2012 Dec;27(12):1594-601.

28. Ratner RE. An update on the diabetes prevention program. *Endocr Pract* 2006;12(SUPPL. 1):20-4.
29. Price DW, Ma Y, Rubin RR, Perreault L, Bray GA, Marrero D, et al. Depression as a predictor of weight regain among successful weight losers in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2013;36(2):216-21.
30. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005;54(4):1150-6.
31. Kitabchi AE. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: Effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes* 2005;54(8):2404-14.
32. Maruthur NM, Ma Y, Delahanty LM, Nelson JA, Aroda V, White NH, et al. Early response to preventive strategies in the diabetes prevention program. *J Gen Intern Med* 2013;28(12):1629-36.
33. Fujimoto WY, Jablonski KA, Bray GA, Kriska A, Barrett-Connor E, Haffner S, et al. Body size and shape changes and the risk of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2007;56(6):1680-5.
34. Crandall J, Schade D, Ma Y, Fujimoto WY, Barrett-Connor E, Fowler S, et al. The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006 Oct;61(10):1075-81.
35. Crandall JP, Polsky S, Howard AA, Perreault L, Bray GA, Barrett-Connor E, et al. Alcohol consumption and diabetes risk in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr* 2009;90(3):595-601.
36. Walker EA, Molitch M, Kramer MK, Kahn S, Ma Y, Edelstein S, et al. Adherence to preventive medications: Predictors and outcomes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2006;29(9):1997-2002.
37. Within-trial cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for the primary prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003 Sep;26(9):2518-23.
38. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005;54(5):1566-72.
39. Relationship of body size and shape to the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Obesity (Silver Spring)* 2006 Nov;14(11):2107-17.
40. Molitch ME. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2003;26(4):977-80.
41. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005 May;54(5):1566-72.
42. Goldberg RB, Temprosa M, Haffner S, Orchard TJ, Ratner RE, Fowler SE, et al. Effect of progression from impaired glucose tolerance to diabetes on cardiovascular risk factors and its amelioration by lifestyle and metformin intervention. *Diabetes Care* 2009;32(4):726-32.
43. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, Zhang ZM, Uwaifo G, Molitch ME. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2006 Apr;29(4):914-9.
44. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: Effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4774-9.

45. Fujimoto WY. Background and recruitment data for the U.S. Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2000 Apr;23 Suppl 2:B11-B13.
46. Perreault L, Kahn SE, Christophi CA, Knowler WC, Hamman RF. Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2009;32(9):1583-8.
47. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2012 Apr;35(4):731-7.
48. Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012 Jun 16;379(9833):2243-51.
49. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009 Nov 14;374(9702):1677-86.
50. Orchard TJ, Temprosa M, Barrett-Connor E, Fowler SE, Goldberg RB, Mather KJ, et al. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. *Diabet Med* 2013 Jan;30(1):46-55.
51. Bray GA, Culbert IW, Champagne CM, Dawson L, Eberhardt B, Greenway FL, et al. The diabetes prevention program: Baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care* 2000;23(11):1619-29.
52. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, Zhang ZM, Uwaifo G, Molitch ME. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2006 Apr;29(4):914-9.
53. Crandall JP, Polsky S, Howard AA, Perreault L, Bray GA, Barrett-Connor E, et al. Alcohol consumption and diabetes risk in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr* 2009;90(3):595-601.
54. Kim C, Edelstein SL, Crandall JP, Dabelea D, Kitabchi AE, Hamman RF, et al. Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Menopause* 2011 Aug;18(8):857-68.
55. Kim C, Golden SH, Mather KJ, Laughlin GA, Kong S, Nan B, et al. Racial/ethnic differences in sex hormone levels among postmenopausal women in the diabetes prevention program. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):4051-60.
56. Kim C, Pi S, X, Barrett CE, Stentz FB, Murphy MB, Kong S, et al. Sex hormone binding globulin and sex steroids among premenopausal women in the diabetes prevention program. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;98:3049-57.
57. Kim C, Pi-Sunyer X, Barrett-Connor E, Stentz FB, Murphy MB, Kong S, et al. Sex hormone binding globulin and sex steroids among premenopausal women in the diabetes prevention program. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Jul;98(7):3049-57.
58. Krakoff J, Clark JM, Crandall JP, Wilson C, Molitch ME, Brancati FL, et al. Effects of metformin and weight loss on serum alanine aminotransferase activity in the diabetes prevention program. *Obesity (Silver Spring)* 2010 Sep;18(9):1762-7.
59. Krakoff J, Clark JM, Crandall JP, Wilson C, Molitch ME, Brancati FL, et al. Effects of metformin and weight loss on serum alanine aminotransferase activity in the diabetes prevention program. *Obesity (Silver Spring)* 2010 Sep;18(9):1762-7.

60. Lachin JM, Christophi CA, Edelstein SL, Ehrmann DA, Hamman RF, Kahn SE, et al. Factors associated with diabetes onset during metformin versus placebo therapy in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2007;56(4):1153-9.
61. Majithia AR, Jablonski KA, McAteer JB, Mather KJ, Goldberg RB, Kahn SE, et al. Association of the SLC30A8 missense polymorphism R325W with proinsulin levels at baseline and after lifestyle, metformin or troglitazone intervention in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia* 2011 Oct;54(10):2570-4.
62. Molitch ME, Fujimoto W, Hamman RF, Knowler WC. The diabetes prevention program and its global implications. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(SUPPL. 2):S103-S107.
63. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The diabetes prevention program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142(8):611-9.

CARMOS Study (1x850 mg):

64. Andreadis EA, Katsanou PM, Georgiopoulos DX, Tsourous GI, Yfanti GK, Gouveri ET, et al. The effect of metformin on the incidence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese subjects--the Carmos study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 Apr;117(4):175-80.

IDPP-1:

65. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49(2):289-97.
66. Snehalatha C, Mary S, Joshi VV, Ramachandran A. Beneficial effects of strategies for primary prevention of diabetes on cardiovascular risk factors: results of the Indian Diabetes Prevention Programme. *Diab Vasc Dis Res* 2008 Mar;5(1):25-9.
67. Snehalatha C, Mary S, Selvam S, Sathish Kumar CK, Shetty SB, Nanditha A, et al. Changes in insulin secretion and insulin sensitivity in relation to the glycemic outcomes in subjects with impaired glucose tolerance in the Indian Diabetes Prevention Programme-1 (IDPP-1). *Diabetes Care* 2009 Oct;32(10):1796-801.

CANOE:

68. Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): A double-blind randomised controlled study. *Lancet* 2010;376(9735):103-11.
69. Zinman B, Harris SB, Gerstein HC, Young TK, Raboud JM, Neuman J, et al. Preventing type 2 diabetes using combination therapy: Design and methods of the Canadian Normoglycaemia Outcomes Evaluation (CANOE) trial. *Diabetes Obes Metab* 2006;8(5):531-7.
70. Retnakaran R, Qi Y, Harris SB, Hanley AJ, Zinman B. Changes over time in glycemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in response to low-dose metformin and thiazolidinedione combination therapy in patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2011 Jul;34(7):1601-4.

BIGPRO1:

71. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, Andre P, Isnard F, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 1996 Sep;19(9):920-6.
72. Fontbonne A, Diouf I, Baccara-Dinet M, Eschwege E, Charles M-A. Effects of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with mild glucose anomalies: A post-hoc analysis of the BIGPRO1 trial. *Diabetes Metab* 2009;35(5):385-91.
73. Charles MA, Morange P, Eschwege E, Andre P, Vague P, Juhan-Vague I. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPRO1 Study. *Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity. Diabetes Care* 1998 Nov;21(11):1967-72.

LIMIT

74. den Hertog HM1, Vermeer SE, Zandbergen AA, Achterberg S, Dippel DW, Algra A, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Safety and feasibility of Metformin in patients with Impaired glucose Tolerance and a recent TIA or minor ischemic stroke (LIMIT) trial - a multicenter, randomized, open-label phase II trial. *Int J Stroke*. 2013 Mar 15. doi: 10.1111/ijs.12023. [Epub ahead of print]

Inne badania:

75. Bulcao C, Giuffrida FMA, Ribeiro-Filho FF, Ferreira SRG. Are the beneficial cardiovascular effects of simvastatin and metformin also associated with a hormone-dependent mechanism improving insulin sensitivity? *Braz J Med Biol Res* 2007;40(2):229-35.
76. Biarnes J, Fernandez-Real JM, Fernandez-Castaner M, Garcia MDM, Soler J, Ricart W. Differential regulation of insulin action and tumor necrosis factor (alpha) system activity by metformin. *Metab Clin Exp* 2005;54(2):235-9.
77. Krysiak R, Okopien B. Haemostatic effects of metformin in simvastatin-treated volunteers with impaired fasting glucose. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012 Dec;111(6):380-4.
78. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Okopien B. Monocyte-suppressing effect of high-dose metformin in fenofibrate-treated patients with impaired glucose tolerance. *Pharmacol Rep* 2013;65(5):1311-6.
79. Krysiak R, Okopien B. The effect of metformin on monocyte secretory function in simvastatin-treated patients with impaired fasting glucose. *Metab Clin Exp* 2013;62(1):39-43.
80. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Okopien B. Lymphocyte-suppressing, endothelial-protective and systemic anti-inflammatory effects of metformin in fenofibrate-treated patients with impaired glucose tolerance. *Pharmacol Rep* 2013;65(2):429-34.
81. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Okopien B. Effect of metformin on selected parameters of hemostasis in fenofibrate-treated patients with impaired glucose tolerance. *Pharmacol Rep* 2013;65(1):208-13.
82. Morel Y, Golay A, Perneger T, Lehmann T, Vadas L, Pasik C, et al. Metformin treatment leads to an increase in basal, but not insulin-stimulated, glucose disposal in obese patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 1999;16(8):650-5.
83. Flores-Saenz JL, Trujillo-Arriaga HM, Rivas-Vilchis JF, Mendez-Francisco JD, Alarcon-Aguilar FJ, Roman-Ramos R. Crossover and Double Blind Study with Metformin and Rosiglitazone in Impaired Glucose Tolerance Subjects. *Proc West Pharmacol Soc* 2003;46:143-7.

84. Eguchi K, Tomizawa H, Ishikawa J, Hoshide S, Numao T, Fukuda T, et al. Comparison of the effects of pioglitazone and metformin on insulin resistance and hormonal markers in patients with impaired glucose tolerance and early diabetes. *Hypertens Res* 2007;30(1):23-30.
85. Li CL, Pan CY, Lu JM, Zhu Y, Wang JH, Deng XX, et al. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 1999;16(6):477-81.
86. Li X, Zhang N, Li Y, Shi Y, Li D, Xie Y, et al. Effects of metformin and rosiglitazone on peripheral insulin resistance and (beta)-cell function in obesity: A double-blind, randomized, controlled study. *J Int Med Res* 2011;39(2):358-65.
87. Castro CM, van Wijk JP, Elte JW, Klop B. Effects of metformin on the regulation of free Fatty acids in insulin resistance: a double-blind, placebo-controlled study. *J Nutr Metab* 2012;2012:394623.
88. John Armato, Ralph A. DeFronzo, Muhammad Abdul-Ghani, PhD, Ron Ruby. Successful Treatment of Prediabetes in Clinical Practice Targeting Insulin Resistance and Beta-Cell Dysfunction. *Endocr Pract*. 2012;18(3):342-35.
89. Weber MB, Ranjani H, Meyers GC, Mohan V, Narayan KMV. A model of translational research for diabetes prevention in low and middle-income countries: The Diabetes Community Lifestyle Improvement Program (D-CLIP) trial. *Prim Care Diabetes* 2012;6(1):3-9. **(brak MET)**.
90. Zhao X, Li Y, Chen M, Chen Y, Dai Y, Wang Y, et al. Effects of different doses of metformin treatment for 6 months on aberrant crypt foci in Chinese patients with impaired glucose tolerance. *Eur J Cancer Prev* 2014 Aug 26.
91. Yang Wenying, Lin L, Qi J, et al. The preventive effect of Acarbose and Metformin on the progression to diabetes mellitus in the IGT population: a 3-year multicenter prospective study. *Chin J Endocrinol Metab*. 2001;17(3):131-136 **(po chińsku)**
92. Caballero AE, Delgado A, Aguilar-Salinas CA, Herrera AN, Castillo JL, Cabrera T, et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: A placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3943-8.
93. Malin SK, Gerber R, Chipkin SR, Braun B. Independent and combined effects of exercise training and metformin on insulin sensitivity in individuals with prediabetes. *Diabetes Care* 2012;35(1):131-6.
94. Malin SK, Braun B. Effect of metformin on substrate utilization after exercise training in adults with impaired glucose tolerance. *Appl Physiol Nutr Metab* 2013 Apr;38(4):427-30.
95. Malin SK, Nightingale J, Choi SE, Chipkin SR, Braun B. Metformin modifies the exercise training effects on risk factors for cardiovascular disease in impaired glucose tolerant adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013 Jan;21(1):93-100.

Brak wyników (protokoły badań)

96. Restoring Insulin Secretion (RISE): design of studies of beta-cell preservation in prediabetes and early type 2 diabetes across the life span. *Diabetes Care* 2014 Mar;37(3):780-8.

Abstrakty, komentarze, postery, listy

97. Ferrante G, Zavalloni D, Corrada E, Presbitero P. Rosiglitazone plus metformin to prevent type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2010 Oct 23;376(9750):1387-8.
98. Morabito A, Merlotti C, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes* 2013;62:A409.

99. Siegmund T, Schumm-Draeger P-M, Traore K, Von BH. Insulin glargine as well as metformin therapy improves myocardial function in patients with coronary artery disease and impaired glucose tolerance or early type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:S430.
100. Ceriani E, Costantino G, Casazza G, Podda GM. Rosiglitazone plus metformin to prevent type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2010 Oct 23;376(9750):1387.
101. Bhagra S, Smith SA. Review: Lifestyle or pharmacological interventions prevent or delay type 2 diabetes in impaired glucose tolerance. *Evid -Based Med* 2007;12(4):108.
102. Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE Trial): A double-blind randomized controlled study. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65(12):771-2.
103. Schuster D, Gaillard T, Rhinesmith S, Habash D, Osei K. Impact of metformin on glucose metabolism in nondiabetic, obese African Americans: A placebo-controlled, 24-month randomized study. *Diabetes Care* 2004;27(11):2768-9.
104. Holman RR, Blackwell L, Manley SE, Tucker L, Frighi V, Stratton IM. Six-year results from the Early Diabetes Intervention Trial. *Diabetes* 2003;20(Suppl. 2):A15.
105. Holman RR, North BV, Tunbridge FKE. Early diabetes intervention trial. *Diabetologia* 1997; Vol. 40, issue Suppl. 1:A17; *Diabetes* 1997;46(Suppl 1):157A.
106. Holman RR, North BV, Tunbridge FKE. Possible prevention of type 2 diabetes with acarbose or metformin. *Diabetes YR* 2000;49(Suppl. 1):450-P.
107. Den Hertog HM, Vermeer SE, Achterberg S, Algra A, Kappelle LJ, Dippel DWJ, et al. Safety and feasibility of treatment with metformin in patients with TIA or minor ischemic stroke and impaired glucose tolerance: A randomized, open-label phase II trial. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:151
108. Vermeer SE. LIMIT-1: Lowering the Incidence of vascular complications with Metformin in patients with Impaired glucose tolerance and a recent TIA or minor ischemic stroke: a phase 2, randomized, controlled trial. *Nederlands Trial Register* 2007.
109. Vermeer SE, Achterberg S, Hertog MH, Dippel DWJ, Algra A, Bootsma AH. Safety and feasibility of metformin in patients with impaired glucose tolerance and a TIA or minor ischemic stroke. LIMIT-1: a multicenter, randomized, open-label pilot study. *17th European Stroke Conference* 2008.
110. Heijden E. Lowering the Incidence of vascular complications with Metformin in patients with Impaired glucose tolerance and a recent transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a phase II, randomized, controlled trial. *Current Controlled Trials* 2007.
111. Lilly-[Lily]-M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis (Structured abstract). *Canadian Family Physician* 2009;55:363-9.

Brak dostępu do publikacji

112. Maji D1, Roy RU, Das S. Prevention of type 2 diabetes in the prediabetic population. *J Indian Med Assoc.* 2005 Nov;103(11):609-11 **(brak dostępu do publikacji/nieadekwatna interwencja)**⁷
113. Hopper I1, Billah B, Skiba M, Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials.

⁷ Należy jednak zauważyć, iż na podstawie informacji zawartych na stronie: http://www.andeal.org/worksheet.cfm?worksheet_id=252194 wynika, iż dawka metforminy zastosowana w badaniu wynosi 500 mg na dzień, a zatem niniejsze badanie byłoby wykluczone z powodu nieadekwatnej interwencji i nie spełnia predefiniowanych kryteriów włączenia

Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011 Dec;18(6):813-23. doi: 10.1177/1741826711421687. Epub 2011 Aug 30. **(przegląd systematyczny).**⁸

⁸ Wskazana publikacja jest przeglądem systematycznym opublikowanym w 2011. Autorzy raportu mając na uwadze wytyczne AOTM, analizowali szczegółowe jedynie aktualne przeglądy tj. z ostatnich 3 lat.

18. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego (analiza główna).....	26
Tabela 2. Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną MET w leczeniu dorosłych pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (Merlotti 2014a [11], Merlotti 2014b [10], Phung 2012 [15]).....	32
Tabela 3. Charakterystyka badania włączonego do analizy: Lehtovirta 2001.....	36
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Lehtovirta 2001.....	38
Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Lehtovirta 2001).....	38
Tabela 6. Charakterystyka interwencji (Lehtovirta 2001).....	39
Tabela 7. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Lehtovirta 2001).....	40
Tabela 8. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia nowych przypadków cukrzycy; MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Lehtovirta 2001).....	41
Tabela 9. Różnice średnich końcowych wyników oceny parametrów kontroli glikemii (FPG, OGTT) po 6 miesiącach terapii; MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Lehtovirta 2001).....	41
Tabela 10. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia normoglikemii; MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Lehtovirta 2001).....	42
Tabela 11. Różnice średnich końcowych wyników dotyczących parametrów masy ciała oceny po 6 miesiącach terapii; MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Lehtovirta 2001).....	43
Tabela 12. Różnice średnich końcowych wyników oceny czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych po 6 miesiącach terapii; MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Lehtovirta 2001).....	44
Tabela 13. Różnice średnich końcowych wyników stężenia insuliny na czczo oraz w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy po 6 miesiącach terapii; MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Lehtovirta 2001).....	45
Tabela 14. Różnice średnich końcowych wyników analizowanych parametrów metabolicznych; MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Lehtovirta 2001).....	46
Tabela 15. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych; MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Lehtovirta 2001).....	48
Tabela 16. Charakterystyka badania włączonego do analizy: Hydrie 2012.....	49
Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Hydrie 2012.....	50
Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Hydrie 2012).....	51
Tabela 19. Charakterystyka interwencji (Hydrie 2012).....	52
Tabela 20. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Hydrie 2012).....	53
Tabela 21. Wystąpienie nowych przypadków cukrzycy; MET+LSM vs SMA; LSM vs SMA (Hydrie 2012).....	53
Tabela 22. Zmiana masy ciała w odniesieniu do wartości wyjściowych; MET+LSM vs LSM; LSM vs SMA (Hydrie 2012).....	55
Tabela 23. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonów, MET+LSM vs LSM, MET+LSM vs SMA, LSM vs SMA (Hydrie 2012).....	56
Tabela 24. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania, MET+LSM vs LSM, MET+LSM vs SMA (Hydrie 2012).....	56
Tabela 25. Charakterystyka badań: IDPP-1 oraz Li 1999.....	59

Tabela 26. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania IDPP-1 oraz Li 1999	61
Tabela 27. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Li 1999).....	61
Tabela 28. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (IDDP-1).....	62
Tabela 29. Charakterystyka interwencji (Li 1999, IDPP-1).....	64
Tabela 30. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia nowych przypadków cukrzycy; MET+LSM vs LSM oraz MET _{SMA} vs SMA (IDPP-1) oraz MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Li 1999).....	67
Tabela 31. Wystąpienie nowych przypadków cukrzycy po 3 latach leczenia; MET+LSM vs SMA oraz MET _{SMA} vs SMA (IDPP-1)	68
Tabela 32. Różnice średnich końcowych wyników oceny parametrów kontroli glikemii po 3 latach: MET+LSM vs LSM oraz MET _{SMA} vs SMA (IDPP-1) oraz po 12 miesiącach: MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Li 1999).....	69
Tabela 33. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia normoglikemii (NGT); MET+LSM vs LSM oraz MET _{SMA} vs SMA (IDPP-1) oraz MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Li 1999)	70
Tabela 34. Różnice średnich końcowych wyników oceny parametrów masy ciała (BMI, obwód w pasie, współczynnik WHR) po 3 latach: MET+LSM vs LSM oraz MET _{SMA} vs SMA (IDPP-1) oraz po 12 miesiącach: MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Li 1999).....	71
Tabela 35. Różnice średnich końcowych wyników stężenia insuliny na czczo oraz w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy po 12 miesiącach terapii; MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Li 1999) ...	72
Tabela 36. Różnice średnich końcowych wyników oceny czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych po 3 latach: MET+LSM vs LSM oraz MET _{SMA} vs SMA (IDPP-1) oraz po 12 miesiącach: MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Li 1999)	73
Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów , u których wystąpiły nieprawidłowości parametrów lipidowych po 3 latach leczenia; MET+LSM vs LSM oraz MET _{SMA} vs SMA (IDPP-1).....	75
Tabela 38. Liczby i odsetki pacjentów , u których wystąpiło nadciśnienie po 3 latach leczenia; MET+LSM vs LSM oraz MET _{SMA} vs SMA (IDPP-1).....	76
Tabela 39. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonów; MET+LSM vs LSM oraz MET _{SMA} vs SMA (IDPP-1)	78
Tabela 40. Epizody hipoglikemii; okres leczenia: 3 lata; MET+LSM vs LSM oraz MET _{SMA} vs SMA (IDPP-1).....	79
Tabela 41. Częstość wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVD), nieprawidłowości CVD oraz zdarzeń prawdopodobnie będących CVD; MET+LSM vs LSM oraz MET _{SMA} vs SMA (IDPP-1)	79
Tabela 42. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia biegunki lub nudności; MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Li 1999).....	80
Tabela 43. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia utraty z badania; MET+LSM vs LSM oraz MET _{SMA} vs SMA (IDPP-1) oraz MET _{SMA} vs PL _{SMA} (Li 1999).....	81
Tabela 44. Charakterystyka włączonego badania (Schmittziel 2014 [1]).....	82
Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Schmittziel 2014 [1]).....	83
Tabela 46. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie leczenia produktem leczniczym Metformax 500 (metformina) w oparciu o informacje przedstawione w ChPL [3]	86
Tabela 47. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności oraz przeciwwskazania dotyczące stosowania MET [3].....	87
Tabela 48. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności oraz przeciwwskazania dotyczące stosowania MET [3].....	88
Tabela 49. Podstawowe dane dotyczące raportów PSUR	89

Tabela 50. Całkowita liczba działań niepożądane w okresie analizowanego PSUR (od 01.05.09 do 30.04.12 r.)	90
Tabela 51. Całkowita liczba zgonów odnotowana w okresie analizowanego PSUR (od 01.05.09 do 30.04.12 r.)	91
Tabela 52. Liczba działań niepożądane (ADR) w okresie analizowanego PSUR nr 13 (od 01.01.08 do 28.02.13 r.) oraz w okresie od pierwszej rejestracji leku do dn. 28.02.2013 (całkowity skumulowany okres ekspozycji na produkt leczniczy) sklasyfikowanych zgodnie z systemem SOC (<i>System Organ Class</i>) oraz pogrupowanych pod kątem źródła informacji []	93
Tabela 53. Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa oceniające profil bezpieczeństwa metforminy (<i>Caballero 2004, DPP, DPPOS, LIMIT-1, Wan 2010, Hadigan 2000</i>)	97
Tabela 54. Wynik wyszukiwania (<i>PubMed, Cochrane Library, Embase CRD, ClinicalTrials.gov.</i>)	121
Tabela 55. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza <i>PubMed</i>)	121
Tabela 56. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – <i>Cochrane Library</i>	123
Tabela 57. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – <i>Embase</i>	125
Tabela 58. Strategia wyszukiwania badań wtórnych: baza <i>CRD</i>	127
Tabela 59 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: <i>www.clinicaltrials.gov</i>	129
Tabela 60. Ocena wiarygodności badania <i>Lehtovirta 2001</i>	132
Tabela 61. Ocena wiarygodności badania <i>Hydrie 2012</i>	132
Tabela 62. Ocena wiarygodności badania <i>Li 1999</i>	133
Tabela 63. Ocena wiarygodności badania <i>IDPP-1</i>	133
Tabela 64. Ocena wiarygodności badania <i>Caballero 2004</i>	134
Tabela 65. Ocena wiarygodności badania <i>Hadigan 2000</i>	134
Tabela 66. Ocena wiarygodności badania <i>Wan 2010</i>	135
Tabela 67. Ocena wiarygodności badania <i>DPP</i>	135
Tabela 68. Kryteria Cook'a	146
Tabela 69. Ocena jakości danych wg skali <i>Jadad</i>	146
Tabela 70. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych <i>GRADE</i>	147

19. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM).....	131
--	-----