

**Saksagliptyna w połączeniu z metforminą  
(Komboglyze®)  
w dwulekowej i trójlekowej  
terapii doustnej stosowanej  
w cukrzycy typu 2**

**Analiza kliniczna**

---



Warszawa  
grudzień 2014



**Autorzy raportu:**

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDACTED]: wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, opis wyników, formułowanie wniosków;
- [REDACTED]: wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDACTED]: formułowanie wniosków.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

ul. Mickiewicza 63  
Budynek Megadex A  
01-625 Warszawa  
tel./fax. +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

AstraZeneca Pharma Poland  
ul. Postępu 18  
02-676 Warszawa  
tel. +48 (22) 874 35 00  
fax +48 (22) 874 35 10

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

AstraZeneca Pharma Poland  
Ul. Postępu 18, 02-676 Warszawa  
Tel: +48 22 874 3506  
Mob: +48 608 555 515  
Email: Urszula.Sokolowska@astrazeneca.com

**Cytowanie:**

[REDACTED] Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2014.

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®, AstraZeneca AB) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z:

- pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą – w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy;
- innym inhibitorem DPP-4 w skojarzeniu z metforminą;
- leczeniem insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych. Wybór komparatorów dla produktu Komboglyze jest spójny z wyborem komparatorów dla saksagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą, która u zyskała pozytywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Na podstawie wyników badań biorównoważności przyjęto jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) oraz saksagliptyny (Onglyza®) i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach.

### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo saksagliptyny w połączeniu z metforminą oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę w połączeniu/skojarzeniu z metforminą z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie. Porównanie pośrednie jako metoda analityczna jest zgodna z wytycznymi AOTM, dodatkowo zgodnie z art. 13 ust 3 ustawy taka forma analizy jest dopuszczona przez ustawę refundacyjną, która nie ogranicza porównań do badań *head-to-head*.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 12 listopada 2014 r. nie odnaleziono badań dedykowanych dla preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę, w związku z czym analizę przeprowadzono na podstawie badań dla terapii skojarzonej saksagliptyną i metforminą w postaci odrębnych preparatów. Na podstawie wyników badań biorównoważności przyjęto jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę oraz saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach. Zidentyfikowano 4 opublikowane randomizowane badania kliniczne (6 publikacji, 5 abstraktów konferencyjnych, w tym 1 przedłużoną obserwację badania) spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą:

- w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy – publikacje Goke 2010 i Goke 2013 (przedłużona obserwacja Goke 2010): saksagliptyna + metformina vs glipizyd + metformina;
- po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika – badanie Moses 2014: saksagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonylomocznika;
- bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4 – badanie Scheen 2010: saksagliptyna + metformina vs sitagliptyna + metformina;

oraz 1 badanie umożliwiające porównanie pośrednie saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) z insuliną (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (badanie LEAD-5: insulina glargine + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonylomocznika).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę 5 mg/d z insuliną, stąd wykorzystano porównanie pośrednie leków metodą Buchera, co jest zgodne z wytycznymi AOTM, jest dopuszczone przez ustawę refundacyjną, która nie ogranicza porównań do badań *head-to-head* oraz jest zgodne z praktyką prowadzenia analiz w przypadku braku innych możliwości porównania technologii.

Porównanie pośrednie było możliwe poprzez badania Moses 2014 (saksagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonylomocznika) oraz badanie LEAD-5 (insulina glargine + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonylomocznika). Charakterystyki chorych włączonych do badań, w zakresie parametrów podanych w publikacjach, są zbliżone. Okres obserwacji w badaniu Moses 2014 wynosił 24 tygodnie, natomiast w badaniu LEAD-5 – 26 tygodni.

Przyjmując jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę oraz saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach, ocena skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w połączeniu z metforminą w porównaniu z glipizydem w skojarzeniu z metforminą w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy na podstawie badania Goke 2010 wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**
  - w badaniu Goke 2010 w populacji *Full Analysis Set* po 52 tygodniach obserwacji średnia **zmiana wartości HbA<sub>1c</sub>** wynosiła -0,57 punktu procentowego w grupie saksagliptyny i -0,66 punktu procentowego w grupie glipizydu (brak danych dotyczących odchyłeń standardowych; po 104 tygodniach obserwowano zbliżoną redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupach saksagliptyny i glipizydu, MD=-0,06 [-0,17; 0,05], p=ns);
  - w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwowano porównywalną **zmianę wartości HbA<sub>1c</sub>** w populacji *Per Protocol* w grupach saksagliptyny i glipizydu (MD=0,06 [-0,05; 0,17], p=ns);

- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwowano porównywalną **zmianę wartości HbA<sub>1c</sub>** w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% w grupach saksagliptyny i glipizydu (MD=0,12 [-0,02; 0,26], p=0,09);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji **odsetki chorych osiagających HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%** były porównywalne w grupach saksagliptyny i glipizydu (RR=1,05 [95%CI: 0,87; 1,26], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,05; 0,08], p=ns; NNT=na);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji **odsetki chorych osiagających HbA<sub>1c</sub> < 7,0%** w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% były porównywalne w grupach saksagliptyny i glipizydu (RR=0,89 [95%CI: 0,75; 1,06], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,13; 0,02], p=ns; NNT=na; po 104 tyg. obserwowano zbliżone odsetki chorych osiagających HbA<sub>1c</sub> < 7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% w grupach saksagliptyny i glipizydu, RR=1,02 [95%CI: 0,77; 1,35], p=ns; RD=0,005 [95%CI: -0,06; 0,07], p=ns; NNH=na);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji w grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie większy **spadek masy ciała** niż w grupie glipizydu (-1,1 kg vs 1,1 kg, p<0,0001; brak danych dotyczących odchyień standardowych; po 104 tygodniach obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w grupie saksagliptyny w porównaniu do grupy glipizydu (MD=-2,80 kg [-3,35; -2,25], p<0,00001);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji w grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie **mniejszą redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG)** w porównaniu do obserwowanej w grupie glipizydu (MD=7,00 mg/dl [2,57; 11,43], p=0,002; po 104 tygodniach w grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie **większą redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG)** w porównaniu do obserwowanej w grupie glipizydu (MD=-2,70 mg/dl [-3,24; -2,16], p<0,00001);
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
  - w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji **zdarzenia niepożądane łącznie oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie glipizydu niż w grupie saksagliptyny (odpowiednio: RR=0,89 [95%CI: 0,81; 0,99], p=0,02; RD=-0,07 [95%CI: -0,14; -0,01], p=0,02; NNH=na oraz RR=0,31 [95%CI: 0,23; 0,43], p<0,00001; RD=-0,21 [95%CI: -0,27; -0,16], p<0,00001; NNH=na). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia była porównywalna w obu grupach (po 104 tygodniach obserwowano istotnie statystycznie większą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem** w grupie glipizydu niż w grupie saksagliptyny (RR=0,32 [95%CI: 0,23; 0,43], p<0,00001; RD=-0,23 [95%CI: -0,28; -0,17], p<0,00001; NNH=na) oraz zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w obu grupach);
  - w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych powodujących

przerwanie leczenia były porównywalne w grupach saksagliptyny i glipizydu (po 104 tygodniach obserwowano zbliżone częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach saksagliptyny i glipizydu);

- w badaniu Goke 2010 częstości występowania zgonów zarówno po 52, jak i po 104 tygodniach leczenia, były porównywalne w grupach saksagliptyny i glipizydu;
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji w grupie glipizydu istotnie statystycznie częściej niż w grupie saksagliptyny występowały: **hipoglikemia łącznie** (RR=0,08 [95%CI: 0,05; 0,15], p<0,00001; RD=-0,33 [95%CI: -0,38; -0,28], p<0,00001; NNH=na), **hipoglikemia potwierdzona ≤50 mg/dl** (RR=0,01 [95%CI: 0,001; 0,21], p=0,002; RD=-0,09 [95%CI: -0,12; -0,06], p<0,00001; NNH=na), **hipoglikemia objawowa potwierdzona ≤50 mg/dl** (RR=0,01 [95%CI: 0,001; 0,23], p=0,003; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,06], p<0,00001; NNH=na) oraz **ciężka hipoglikemia** (RR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,17], p=0,06 – wynik nieistotny statystycznie; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], p=0,01; NNH=na). Hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej występowała z porównywalną częstością w obu grupach (po 104 tygodniach obserwacji wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zbliżone do obserwowanych po 52 tygodniach);

Przyjmując jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę oraz saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach, pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w połączeniu z metforminą (w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika) w porównaniu z insuliną glargine w skojarzeniu z metforminą (i pochodną sulfonylomocznika), w terapii trójlekowej po nieskuteczności pochodnej sulfonylomocznika i metforminy na podstawie badań Moses 2014 i LEAD-5 wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

- stosowanie saksagliptyny i insuliny glargine powodowało zbliżoną **redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub>** (MD=-0,19 [95% CI: -1,13; 0,75], p=ns; wynik nieistotny statystycznie);
- zbliżony odsetek chorych stosujących saksagliptynę i insulinę glargine osiągał **wartość HbA<sub>1c</sub><7,0%** (RR=1,12 [95%CI: 0,53; 2,37], p=ns; wynik nieistotny statystycznie);
- stosowanie saksagliptyny powodowało istotnie statystycznie mniejszy **wzrost masy ciała** chorych niż stosowanie insuliny glargine (MD=1,22 kg [95% CI: 0,09; 2,35]);

- **dla analizy bezpieczeństwa:**

- stosowanie saksagliptyny i insuliny glargine powodowało zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (RR=0,90 [95%CI: 0,69; 1,17], p=ns; wynik nieistotny statystycznie) i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (RR=0,13 [95%CI: 0,01; 3,15], p=ns; wynik nieistotny statystycznie);
- ze względu na brak raportowania zgonów w badaniach, nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego;

- o stosowanie saksagliptyny i insuliny glargine powodowało zbliżoną częstość występowania hipoglikemii (RR=0,93 [95%CI: 0,36; 2,44], p=ns; wynik nieistotny statystycznie);

Przyjmując jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę oraz saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach, ocena skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w połączeniu z metforminą w porównaniu z sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy na podstawie badania Scheen 2010 wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

- o w badaniu Scheen 2010 w populacji *Full Analysis Set* średnia **zmiana wartości HbA<sub>1c</sub>** wynosiła -0,42 punktu procentowego w grupie saksagliptyny i -0,59 punktu procentowego w grupie sitagliptyny (brak danych dotyczących odchyień standardowych; MD=0,17 [95%CI: 0,06; 0,28]; w badaniu przyjęto, że hipoteza *non-inferiority* jest spełniona, gdy górna granica 95%CI wynosi <0,3 punktu procentowego);
- o w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano porównywalną **zmiianę wartości HbA<sub>1c</sub>** w populacji *Per Protocol* w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (MD=0,10 [95%CI: -0,01; 0,21], p=0,07);
- o w badaniu Scheen 2010 **odsetki chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%** były porównywalne w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (RR=0,90 [95%CI: 0,72; 1,13], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,03], p=ns; NNT=na);
- o w badaniu Scheen 2010 **odsetki chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> <7,0%** w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% były porównywalne w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (RR=0,84 [95%CI: 0,68; 1,05], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,14; 0,02], p=ns; NNT=na);
- o w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach w grupie saksagliptyny i placebo obserwowano taki sam **spadek masy ciała** chorych (odpowiednio: 0,4 kg vs 0,4 kg [brak danych dotyczących parametrów zmienności]);
- o w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach w grupie sitagliptyny obserwowano istotnie statystycznie większą **redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG)** w porównaniu do obserwowanej w grupie saksagliptyny (MD=0,30 mmol/l [95%CI: 0,08; 0,52], p=0,009);

- **dla analizy bezpieczeństwa:**

- o w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwacji częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były porównywalne w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (odpowiednio: RR=0,998 [95%CI: 0,86; 1,16], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNH=na; RR=0,69 [95%CI: 0,40; 1,19], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH=na oraz RR=0,99 [95%CI: 0,40; 2,46], p=ns; RD=-0,0003 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH=na);
- o w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano zbliżone częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupach saksagliptyny i sitagliptyny



(odpowiednio: RR=1,38 [95%CI: 0,44; 4,32], p=ns; RD=0,005 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns; NNH=na oraz RR=0,49 [95%CI: 0,04; 5,42], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH=na);

- o w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwacji częstości występowania hipoglikemii łącznie oraz ciężkiej hipoglikemii były zbliżone w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (odpowiednio: RR=1,17 [95%CI: 0,53; 2,57], p=ns; RD=0,005 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH=na oraz RR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,10], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH=na);
- o w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwacji **zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** oraz **bóle stawów** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie sitagliptyny niż w grupie saksagliptyny (odpowiednio RR=0,40 [95%CI: 0,18; 0,89], p=0,02; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; -0,005], p=0,02; NNH=na oraz RR=0,20 [95%CI: 0,04; 0,90], p=0,04; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,003], p=0,02; NNH=na).

## Wnioski

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną produktu Komboglyze® we wnioskowanej populacji pacjentów oraz fakt, iż dowody naukowe wykazują biorównoważność pomiędzy produktem Komboglyze® (preparat złożony zawierający saksagliptynę i metforminę) a jednoczesnym stosowaniem saksagliptyny i metforminy w osobnych tabletkach, wnioskowanie dotyczące terapii skojarzonej można uogólnić na ocenianą interwencję (produkt Komboglyze®).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w połączeniu z metforminą przedstawiono na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą (porównanie bezpośrednie, *head-to-head*):

- w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy – publikacje Goke 2010 i Goke 2013 (przedłużona obserwacja Goke 2010): saksagliptyna + metformina vs glipizyd + metformina;
- po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – badanie Moses 2014: saksagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika;
- bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem dipeptydylo-peptydazy 4 – badanie Scheen 2010: saksagliptyna + metformina vs sitagliptyna + metformina;

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania saksagliptyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Moses 2014 (saksagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika) i LEAD-5 (insulina glargine + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika).

Jakość badań oceniających bezpośrednio stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą z wybranym komparatorem została uznana za umiarkowanie wysoką (po 4 pkt). Za podwyższeniem jakości dowodów przemawia liczna populacja chorych (1 659 chorych, w tym 831 chorych randomizowanych do grup saksagliptyny w badaniach bezpośrednich).

Stosowanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą w populacji chorych nieskutecznie leczonych metforminą związane jest z uzyskaniem zbliżonej kontroli glikemii jak w przypadku stosowania glipizydu w skojarzeniu z metforminą, przy zmniejszeniu częstości wystąpienia istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych, w tym hipoglikemii.

Wnioskowanie o skuteczności saksagliptyny w połączeniu z metforminą (w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika) w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą (i pochodną sulfonilomocznika) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika jest możliwe w oparciu o wyniki porównania pośredniego. Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność w kontekście redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>. Stosowanie saksagliptyny powodowało jednak istotnie statystycznie mniejszy wzrost masy ciała chorych niż stosowanie insuliny glargine. Obie terapie charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, jednak wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na akceptowane ograniczenia metodyki porównania pośredniego.

W badaniu bezpośrednio porównującym saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą z sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą wykazano zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji, co może wskazywać na tzw. „efekty klasy”.

Wykazane korzyści kliniczne oraz profil bezpieczeństwa porównywalny z placebo, wskazują na saksagliptynę w połączeniu z metforminą jako na technologię alternatywną dla dotychczas dostępnego aktywnego leczenia.

W przypadku terapii saksagliptyną w połączeniu z metforminą spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z odsunięcia w czasie kosztownej i budzącej obawy wśród pacjentów insulinoterapii oraz z doustnej drogi podania dwóch substancji czynnych w postaci jednej tabletki. Podanie preparatu złożonego w postaci jednej tabletki może być również związane ze zwiększeniem stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) oraz przestrzegania planu terapeutycznego przez pacjenta (ang. *adherence*).

## **Słowa kluczowe**

saksagliptyna w połączeniu z metforminą, cukrzyca typu 2, analiza kliniczna

---

## Spis treści

Streszczenie .....	4
Słowa kluczowe .....	11
Spis treści .....	12
Skróty i akronimy .....	16
<b>1 Cel raportu .....</b>	<b>18</b>
<b>2 Biorównoważność saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) z saksagliptyną (Onglyza®) w skojarzeniu z metforminą .....</b>	<b>19</b>
<b>3 Analiza problemu decyzyjnego.....</b>	<b>20</b>
3.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne .....	21
3.1.1 Liczebność populacji docelowej.....	22
3.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania .....	26
<b>4 Metody.....</b>	<b>28</b>
4.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	28
4.1.1 Kryteria włączenia.....	28
4.1.2 Kryteria wykluczenia.....	30
4.2 Źródła danych.....	30
4.3 Strategia wyszukiwania badań .....	31
4.4 Selekcja informacji.....	34
4.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	34
4.6 Strategia ekstrakcji danych.....	35
4.7 Analiza statystyczna.....	35
<b>5 Wyniki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>37</b>
5.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	37
5.1.1 Przeglądy systematyczne.....	37
5.1.2 Raporty HTA .....	53
5.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	56
5.2.1 Metody badań randomizowanych .....	59
5.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	63
5.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych .....	64

5.2.4	Charakterystyka populacji.....	68
5.2.5	Zestawienie punktów końcowych .....	71
5.2.6	Chorzy, którzy nie ukończyli badań.....	72
<b>6</b>	<b>Analiza kliniczna – ocena skuteczności .....</b>	<b>77</b>
6.1	Terapia dwulekowa po nieskuteczności metforminy – SAX + MET vs GPZ + MET	78
6.1.1	Zmiana HbA <sub>1c</sub> w populacji <i>Full Analysis Set</i> .....	81
6.1.2	Zmiana HbA <sub>1c</sub> w populacji <i>Per Protocol</i> .....	81
6.1.3	Zmiana HbA <sub>1c</sub> w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥7,0% .....	82
6.1.4	Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% .....	82
6.1.5	Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0% w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥7,0% .....	83
6.1.6	Zmiana masy ciała .....	85
6.1.7	Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) .....	86
6.1.8	Zmiana poziomu insuliny na czczo .....	86
6.1.9	Zmiana poziomu C-peptydu na czczo.....	87
6.1.10	Zmiana poziomu glukagonu na czczo.....	87
6.1.11	Zmiana poziomu proinsuliny na czczo .....	88
6.1.12	Zmiana funkcji komórek β.....	88
6.2	Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika – SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL.....	89
6.2.1	Zmiana HbA <sub>1c</sub> .....	89
6.2.2	Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0% .....	90
6.2.3	Zmiana masy ciała .....	90
6.2.4	Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) .....	90
6.2.5	Zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG).....	91
6.3	Bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4 – SAX + MET vs SIT + MET	91
6.3.1	Zmiana HbA <sub>1c</sub> w populacji <i>Full Analysis Set</i> .....	94
6.3.2	Zmiana HbA <sub>1c</sub> w populacji <i>Per Protocol</i> .....	94
6.3.3	Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% .....	94

6.3.4	Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0% w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥7,0% .....	95
6.3.5	Zmiana masy ciała .....	96
6.3.6	Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG).....	96
6.3.7	Zmiana poziomu insuliny na czczo .....	97
6.3.8	Zmiana poziomu glukagonu na czczo.....	97
6.3.9	Zmiana poziomu proinsuliny na czczo .....	98
6.3.10	Zmiana poziomu C-peptydu na czczo.....	98
6.3.11	Zmiana funkcji komórek β.....	99
<b>7</b>	<b>Analiza kliniczna - ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>100</b>
7.1	Terapia dwulekowa po nieskuteczności metforminy - SAX + MET vs GPZ + MET	102
7.1.1	Zdarzenia niepożądane.....	106
7.1.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	109
7.1.3	Zgony .....	112
7.1.4	Hipoglikemia.....	113
7.1.5	Pozostałe zdarzenia niepożądane .....	118
7.2	Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika - SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL.....	122
7.2.1	Zdarzenia niepożądane.....	123
7.2.2	Zgony .....	123
7.2.3	Hipoglikemia.....	123
7.2.4	Pozostałe zdarzenia niepożądane .....	124
7.3	Bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4 - SAX + MET vs SIT + MET	124
7.3.1	Zdarzenia niepożądane.....	128
7.3.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	129
7.3.3	Zgony .....	130
7.3.4	Hipoglikemia.....	130
7.3.5	Pozostałe zdarzenia niepożądane .....	132
<b>8</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>139</b>
<b>9</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>142</b>

<b>10 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....</b>	<b>148</b>
<b>11 Wnioski .....</b>	<b>155</b>
<b>12 Aneks.....</b>	<b>157</b>
12.1 Strategia wyszukiwania badań – porównanie pośrednie .....	157
12.2 Wyniki wyszukiwania badań – porównanie pośrednie.....	160
12.3 Metoda Buchera.....	161
12.4 Arkusz oceny badania wg Jadad.....	161
12.5 Spis badań włączonych do przeglądu .....	162
12.6 Spis badań wykluczonych z przeglądu .....	165
12.7 Krytyczna ocena badań.....	175
<b>Spis tabel.....</b>	<b>194</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>198</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>202</b>

---

## Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CrCl	klirens kreatyniny
DPP-4	inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i> )
FPG	zmiana poziomu glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i> )
GLA	insulina glargine
GPZ	glipizyd
GLP-1	peptyd glukagonopodobny typu 1 (ang. <i>Glucagon-like-peptide-1</i> )
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i> )
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i> )
MET	metformina
N <sub>i</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N <sub>k</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH <sub>19 tyg.</sub>	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> ); w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu
NNT <sub>19 tyg.</sub>	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> ); w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral anti-diabetic drugs</i> )
OGTT	doustny test tolerancji glukozy (ang. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> )
p	poziom istotności statystycznej
p.p.	punkt procentowy



PLA	placebo
PPG	poziomu glukozy po posiłku (ang. <i>postprandial glucose</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SAX	saksagliptyna
SAX/MET	połączenie saksagliptyny z metforminą
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SUL	po pochodna sulfonilomocznika
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i> )
ZN	zdarzenia niepożądane

## 1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą (SAX/MET, Komboglyze®, AstraZeneca AB) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z:

- pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą - w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy;
- innym inhibitorem DPP-4 w skojarzeniu z metforminą;
- leczeniem insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika.

Na podstawie wyników badań biorównoważności przyjęto jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę oraz saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę w połączeniu/skojarzeniu z metforminą z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych. Wybór komparatorów dla produktu Komboglyze jest spójny z wyborem komparatorów dla saksagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą, która uzyskała pozytywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych.<sup>1</sup>

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ *Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2014.*).

## **2 Biorównoważność saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) z saksagliptyną (Onglyza®) w skojarzeniu z metforminą**

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących leczenia tabletkami Komboglyze®, jednakże wykazano biorównoważność produktu Komboglyze® z saksagliptyną (Onglyza®) i metforminą stosowanymi w skojarzeniu.

Wyniki badań biorównoważności przeprowadzone wśród zdrowych ochotników wykazują, że stosowanie tabletek Komboglyze® w skojarzeniu z metforminy chlorowodorkiem jest równoważne ze skojarzoną terapią saksagliptyną i metforminy chlorowodorkiem w odpowiednich dawkach, podawanymi w oddzielnych tabletkach.<sup>2</sup>

Na podstawie Komboglyze®: EPAR – *Public Assessment Report*<sup>3</sup> zidentyfikowano 3 badania biorównoważności połączenia (SAX/MET) ze skojarzeniem (SAX+MET). Badanie CV181-121<sup>4</sup> dla saksagliptyny 2,5 mg i metforminy 850 mg zostało uznane przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) jako kluczowe badanie biorównoważności, dodatkowo wskazano po jednym badaniu dla dawki saksagliptyny 2,5 mg i metforminy 500 mg (CV181-118)<sup>5</sup> i 1000 mg (CV181-092)<sup>6</sup>.

Wyniki badań dowodzących biorównoważność zostały uznane przez EMA i 24 listopada 2011 r. preparat Komboglyze® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

W związku z wykazaną biorównoważnością wnioskowanie dotyczące terapii saksagliptyną w połączeniu z metforminą (SAX/MET; Komboglyze®) można uogólnić na terapię saksagliptyną (Onglyza®) w skojarzaniu z metforminą (SAX+MET).

### 3 Analiza problemu decyzyjnego

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

[REDACTED] *Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2014.*

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co wynika z pozycji połączenia leków w polskich i światowych wytycznych leczenia chorych z cukrzycą typu 2 oraz jest spójne z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych pozycjonowaniem innych preparatów złożonych zawierających lek z klasy inhibitorów dipeptydylo-peptydazy 4 i metforminę – sitagliptyna/metformina (Janumet®, Ristfor®) oraz wildagliptyna/metformina (Eucreas®).<sup>7,8,9</sup>

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<p>dorośli chorzy z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po nie skuteczności metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym lub stosujący saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach</li> <li>po nie skuteczności terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym lub stosujący saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach</li> </ul>
interwencja (I)	<p>saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®, AstraZeneca AB):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>w dwulekowej terapii doustnej</b>, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;</li> <li><b>w trójlekowej terapii doustnej</b>, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.</li> </ul>
komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>pochodna sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą – w terapii</li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
bezpośredni (C <sub>1</sub> )	dwulekowej po nieskuteczności metforminy; <ul style="list-style-type: none"> <li>• inny inhibitor DPP-4 w skojarzeniu z metforminą – w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy.</li> </ul>
komparator pośredni (C <sub>2</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika – w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika.</li> </ul>
efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub> (osiąganie wartości docelowych, średnia zmiana względem wartości początkowych),</li> <li>• zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG),</li> <li>• zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG),</li> <li>• zmiana masa ciała.</li> </ul> ocena bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

\* na podstawie porównania bezpośredniego saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą) z sitagliptyną (w skojarzeniu z metforminą) w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy.

### 3.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Według Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF) chorobowość cukrzycy na świecie oblicza się na poziomie 8,3% populacji.<sup>10</sup>

Cukrzyca typu 2 stanowi 85% wszystkich przypadków choroby w populacji białej (kaukaska grupa etniczna) na świecie, a w innych grupach etnicznych dochodzi nawet do 95%. W większości krajów uprzemysłowionych obserwuje się alarmujący wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2. Z raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF) wynika, że obecnie na świecie na cukrzycę choruje ponad 194 mln ludzi, a według szacunków WHO w 2025 roku liczba chorych może przekroczyć 300 mln.<sup>11</sup>

Liczbę dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w 2010 roku w Europie oszacowano na około 55,4 mln. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych z cukrzycą typu 2 będzie wynosiła 66,5 mln.<sup>12</sup>

W Polsce cukrzyca typu 2 dotyczy 12-15% chorych po 40. roku życia, zgłaszających się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a ogólną liczbę chorych na cukrzycę szacuje się na ok. 2 mln.<sup>11</sup> Według innych danych, obecnie na cukrzycę w Polsce choruje 2,5 mln osób, przy czym 750 tys. z nich nie wie o swoim schorzeniu, a co za tym idzie, nie

poddaje się stosownemu leczeniu. Ponad 3000 chorych na cukrzycę w Polsce jest leczonych nerkozastępczo, ponieważ cukrzyca jest najczęstszą przyczyną krańcowej niewydolności nerek. Każdego roku w Polsce z powodu powikłań cukrzycy u 14 000 pacjentów przeprowadza się amputację kończyn. Choroba ta stanowi ogromny problem indywidualny i społeczny.<sup>13</sup>

Według danych NFZ cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1 % i wciąż wzrasta). Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych. Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznana (nierozpoznana).<sup>14</sup>

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90 do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, natomiast umieralność- ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe. W poniższej tabeli przedstawiono populację chorych z cukrzycą typu 2 na podstawie danych NFZ.<sup>14</sup>

**Tabela 2. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.<sup>14</sup>**

	2011	2012
Cukrzyca typu 2	2 271 985	2 221 580

### **3.1.1 Liczebność populacji docelowej**

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego populację docelową stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, u których saksagliptyna w połączeniu z metforminą stosowana jest w celu poprawy kontroli glikemii:

#### **w dwulekowej terapii doustnej:**

- kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;

#### **w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika:**

- kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania

odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.

Ze względu na brak danych epidemiologicznych dających możliwość uwiarygodnienia liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z innych krajów europejskich.

W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012 za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja Oceny Technologii Medycznych uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski - w 2014 roku jest to Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.<sup>15</sup>

Poniżej przedstawiono dane na temat okresu i poziomu refundacji saksagliptyny w połączeniu z metforminą oraz saksagliptyny w krajach o zbliżonym PKB *per capita* do Polski w oparciu o dane Wnioskodawcy.

**Tabela 3. Refundacja saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w krajach o zbliżonym PKB *per capita* do Polski (dane Wnioskodawcy).**

[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]

**Tabela 4. Refundacja saksagliptyny (Onglyza®) w krajach o zbliżonym PKB *per capita* do Polski (dane Wnioskodawcy).**

[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 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 text block]

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

[Redacted text block]

**Tabela 9. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji – wariant sprzedażowy, analiza podstawowa.**


### 3.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

W poniższej tabeli zestawiono substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.).<sup>16</sup>

**Tabela 10. Substancje czynne refundowane w Polsce (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.).**

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Inhibitory $\alpha$ -glukozydazy		
Akarboza	cukrzyca	30%
Metformina	cukrzyca	ryczałt
Pocho dne sulfonylomocznika		
Gliklazyd	cukrzyca	ryczałt
Glimepiryd	cukrzyca	ryczałt
Glipizyd	cukrzyca	ryczałt
Glukagon	cukrzyca	ryczałt
Insuliny*	cukrzyca	ryczałt
Insulina detemir	cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq$ 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie, zgodnie z definicją wg. WHO	30%
Insulina glargine	cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq$ 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi	30%

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
	nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie, zgodnie z definicją wg. WHO	

\* *Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum* - insulina neutralna i insulina izofanowa, *insulini injectio neutralis* - insulina neutralna, *insulinum aspartum* - insulina aspart, *insulinum glulisinum* - insulina glulizynowa, *insulinum humanum* - insulina ludzka, *insulinum isophanum* - insulina izofanowa, *insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis* - insulina lispro z zawieszoną protaminową insuliny lispro i insulina neutralna, *insulinum lisprum, injectio neutralis* - insulina lispro i insulina neutralna.

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.,<sup>17</sup> status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, określono bezpośrednie komparatory dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą stosowanej w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy (**pochodna sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą**) oraz zidentyfikowano komparatory, dla których konieczne jest przeprowadzenie porównań pośrednich w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (leczenie **insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika**).

Naturalnym komparatorem dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą są również inne leki z grupy inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z metforminą, jednak z powodu braku refundacji w Polsce aktualnie nie stanowią one technologii alternatywnej. Ze względu na pozytywne rekomendacje AOTM dla leków z tej grupy w analizie uwzględniono dane kliniczne z najwyższego poziomu wiarygodności porównujące saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą z innym inhibitorem DPP-4 (porównanie bezpośrednie z **sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą** w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2; badanie Scheen 2010).<sup>18</sup> Wytyczne kliniczne nie różnicują leków z grupy inhibitorów DPP-4, spodziewana jest zatem zbliżona skuteczność i bezpieczeństwo obu leków.

Wybór komparatorów dla produktu Komboglyze jest spójny z wyborem komparatorów dla saksagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą, która uzyskała pozytywną rekomendację AOTM.1

Leczenie saksagliptyną w połączeniu z metforminą nie jest obecnie finansowane w Polsce.

Szczegółowy opis wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie: **[REDAKTOWANE]** *Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2014.*

## 4 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których bezpośrednio porównywano saksagliptynę (5 mg/d) w połączeniu z metforminą z:

- pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą - w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy;
- innym inhibitorem DPP-4 w skojarzeniu z metforminą;
- leczeniem insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

W przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

### 4.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 4.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja (P):

- dorośli chorzy z cukrzycą typu 2:
  - po nieskuteczności metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym lub stosujący saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;
  - po nieskuteczności terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym lub stosujący saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.

##### Interwencja (I):

- saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®, AstraZeneca AB) w dawce 5 mg/d, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego:
  - **w dwulekowej terapii doustnej**, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;
  - **w trójlekowej terapii doustnej**, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.

### Komparatory (C):

- bezpośrednio:
  - pochodna sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą – w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy;
  - inny inhibitor DPP-4 w skojarzeniu z metforminą;
- pośrednio:
  - leczenie insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

### Punkty końcowe (O):

- zgodnie z tab. 1 w rozdz. 2.

### Rodzaj badań (S):

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

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną,
- z okresem stosowania terapii  $\geq 12$  tygodni.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Przyjęto jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę oraz saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

W kontekście porównań pośrednich włączono badania dające możliwość oceny efektów zdrowotnych zgodnie z tab. 1 w rozdz. 2, w których liczba chorych w jednym ramieniu wynosi co najmniej 30, zaś okres obserwacji – co najmniej 12 tygodni. Uwzględniono badania, w których oceniano interwencje refundowane w Polsce. Wykluczono badania przeprowadzone w subpopulacjach (m.in. chorzy starsi).

Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo

saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

#### 4.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki tego samego leku,
- badania przeprowadzone w subpopulacjach chorych (m.in. chorzy starsi).

#### 4.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 12 listopada 2014 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 12 listopada 2014 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 12 listopada 2014 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 12 listopada 2014 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- strony internetowej producenta leku: <http://www.astrazeneca.com/> oraz <http://www.bms.com/>.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 5.1.

### 4.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 12 listopada 2014 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 4-7, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji. W bazie danych *The Cochrane Library*, ze względu na niewielką liczbę trafień, nie ograniczono się także do rodzaju badań.

Strategię dla bazy MEDLINE (PubMed) przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania z wykorzystaniem dodatkowych filtrów nakierowanych na maksymalną czułość wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych, zaproponowanych w podręczniku *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format)*.<sup>19</sup>

Dodatkowo, w celu wyszukania badań umożliwiających porównanie pośrednie saksagliptyny z insuliną, w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *The Cochrane Library* zastosowano strategie przedstawione w podrozdziale 12.1.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano także opracowań wtórnych dotyczących saksagliptyny.

Strategię wyszukiwania badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 12.1.

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.11.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Diabetes Mellitus, Type 2[mh]	85 758
#2	diabetes[tw]	427 071
#3	#1 OR #2	427 071
#4	saxagliptin[nm]	154
#5	saxagliptin[tw]	317
#6	3-hydroxyadamantylglycine-4,5-methanoproline nitrile hydrate[tw]	0
#7	komboglyze[tw]	0

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#8	kombiglyze[tw]	1
#9	onglyza[tw]	15
#10	BMS 477118[tw]	8
#11	BMS477118[tw]	0
#12	BMS-477118[tw]	8
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	317
#14	#3 AND #13	274
#15	randomized controlled trial[pt]	375 954
#16	controlled clinical trial[pt]	88 029
#17	randomized[tiab]	328 918
#18	placebo[tiab]	161 586
#19	drug therapy[sh]	1 708 435
#20	randomly[tiab]	223 113
#21	trial[tiab]	375 007
#22	groups[tiab]	1 430 563
#23	review[tiab]	965 756
#24	systematic*[tiab]	241 285
#25	overview[tiab]	99 287
#26	meta anal*[tiab]	69 466
#27	metaanal*[tiab]	1 398
#28	#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	4 445 517
#29	#14 AND #28	247
#30	animals[mh] NOT humans[mh]	3 946 733
#31	#29 NOT #30	242

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 12.11.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'diabetes mellitus'/exp	634 407
#2	'diabetes':ab,ti	479 553
#3	#1 OR #2	708 029
#4	'saxagliptin'/exp	1 470
#5	saxagliptin:ab,ti	559
#6	'3 hydroxyadamantylglycine 4,5 methanoproline nitrile hydrate':ab,ti	0
#7	onglyza:ab,ti	29
#8	komboglyze:ab,ti	2



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#9	kombiglyze:ab,ti	4
#10	'BMS 477118':ab,ti	10
#11	bms477118:ab,ti	0
#12	'bms-477118':ab,ti	10
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 509
#14	#3 AND #13	1 378
#15	'clinical trial (topic)'/exp	120 558
#16	'controlled study'/exp	4 602 569
#17	'double blind procedure'/exp	117 577
#18	'single blind procedure'/exp	18 756
#19	'randomized controlled trial'/exp	351 892
#20	'controlled clinical trial'/exp	470 914
#21	'randomization'/exp	63 737
#22	randomized	636 699
#23	randomly	274 445
#24	random* AND allocation*	9 370
#25	'control group'/exp	70 491
#26	rct	17 809
#27	'review'/exp	2 006 217
#28	overview	119 453
#29	systematic*	349 736
#30	'meta analysis'/exp	85 006
#31	metaanal*	5 247
#32	#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 OR #29 OR #30 OR #31	7 122 102
#33	#14 AND #32	905
#34	#33 AND [humans]/lim	865
#35	#34 AND [embase]/lim	848

Tabela 13. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 12.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	{saxagliptin}:ti,ab,kw	90
#2	{3 hydroxyadamantylglycine 4,5 methanoproline nitrile hydrate}:ti,ab,kw	0
#3	{onglyza}:ti,ab,kw	11
#4	{komboglyze}:ti,ab,kw	0

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#5	(kombiglyze):ti,ab,kw	0
#6	(BMS 477118):ti,ab,kw	2
#7	(BMS477118):ti,ab,kw	0
#8	(BMS-477118):ti,ab,kw	2
<b>#9</b>	<b>#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8</b>	<b>90</b>
#10	#9 in Clinical Trials	71
#11	#9 in Other Reviews	3
#12	#9 in Technology Assessments	11
#13	#9 in Economic Evaluations	5

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 12.11.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	saxagliptin	31
#2	onglyza	7
#3	komboglyze	0
#4	kombiglyze	0
<b>#5</b>	<b>#1 or #2 or #3 or #4</b>	<b>31</b>

#### 4.4 Selekcja informacji

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

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

#### 4.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy ( [REDACTED] ).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad – tabela 10, opis skali – aneks 12.2.<sup>20</sup>

Dodatkowo prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- odsetka chorych, którzy nie ukończyli badania lub zostali wyłączeni z badania;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawia tabela 12 w rozdziale 5.2.2.

W aneksie 1.1 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

#### 4.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

#### 4.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Czas odpowiadający parametrom NNT i NNH obliczony został jako średnia ważona liczebnością populacji czasów stosowania leczenia w badaniach. Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2007. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.1.4.<sup>21</sup>

W celu porównania pośredniego saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) z insuliną (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) wykorzystano metodę Buchera<sup>22</sup> (patrz aneks 12.1).

Porównanie pośrednie metodą Buchera jest zgodne z wytycznymi AOTM, jest dopuszczone przez ustawę refundacyjną, która nie ogranicza porównań do badań *head-to-head* oraz jest zgodne z praktyką prowadzenia analiz w przypadku braku innych możliwości porównania technologii.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

Zapis ten:

- nie wskazuje na sposób porównania technologii medycznych (bezpośredni lub pośredni), tym bardziej nie wyklucza porównań pośrednich zalecanych w Wytycznych AOTM;
- nie definiuje terminu „wyższość”, tym bardziej nie wyklucza żadnych punktów końcowych, w których są zdefiniowane przewagi zarówno statystyczne jak i kliniczne;
- nie określa liczby punktów końcowych, w których należy takie przewagi wykazać.

**Powyższa interpretacja zapisów ustawy jest identyczna jak w przypadku dossier refundacyjnego złożonego dla leku Onglyze®, do którego na żadnym etapie procesu weryfikacyjnego nie było zgłaszanym uwag przez analityków AOTM. Lek otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTM<sup>1</sup>.**

## 5 Wyniki przeglądu systematycznego

### 5.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Poszukiwano najbardziej aktualnych (od 2012 roku) przeglądów systematycznych dotyczących stosowania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika (umożliwiających ocenę HbA<sub>1c</sub>/FPG/PPG/zmiany masy ciała i/lub bezpieczeństwa analizowanych terapii; o cechach wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury\*) w porównaniu z wybranym komparatorem lub raportów HTA oceniających stosowanie saksagliptyny w połączeniu/skojarzeniu z metforminą w analizowanych wskazaniach.

W specyficznej dla opracowań wtórnych bazie *Centre for Reviews and Dissemination* zidentyfikowano 11 publikacji dotyczących saksagliptyny, spełniających kryteria włączenia, spośród których 9 włączono do analizy (2 rekordy wykluczono).

W innych, przeszukanych pod kątem badań wtórnych, bazach (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*) odnaleziono 32 publikacje, w tym 15 dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny stosowania saksagliptyny, o cechach wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (m.in. co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) odnaleziono 2 dokumenty oceniające raporty HTA dotyczące produktu Komboglyze® (saksagliptyna/metformina). Dodatkowo, w rozdz. 5.1.2, przedstawiono 1 pełny raport HTA i 2 dokumenty oceniające raporty HTA dotyczące produktu Onglyza® (saksagliptyna).

Ostatecznie do analizy włączono 15 przeglądów systematycznych i 5 raportów HTA (w tym 2 dokumenty oceniające raporty HTA dla produktu Komboglyze®, 1 raport HTA dla produktu Onglyza® oraz 2 dokumenty oceniające raporty HTA dla produktu Onglyza®).

#### 5.1.1 Przeglądy systematyczne

Celem większości włączonych do analizy opracowań wtórnych była ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa leków z grupy inhibitorów DPP-4, stąd brak jest dedykowanych wniosków autorów dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą. Wykluczono badania,

---

\* m.in. co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych.

w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów DPP-4 łącznie, bez podanych osobnych wyników dla saksagliptyny.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki badań wtórnych włączonych do opracowania oraz wyniki dotyczące saksagliptyny.

Celem opracowań Agarwal 2014, Goossen 2012, Monami 2013, Monami 2014, Monami 2014b oraz Wu 2014 była ocena bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 (brak oceny skuteczności terapii).

**Metaanalizy przeprowadzone w badaniach wtórnych wykazują, że stosowanie saksagliptyny powoduje redukcję HbA<sub>1c</sub>, FPG i masy ciała w porównaniu z wartością początkową (badania Aroda 2012 i Esposito 2014). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianie wartości HbA<sub>1c</sub> u chorych stosujących saksagliptynę i sitagliptynę w 1 badaniu *head-to-head* (Gerrald 2012). Wyniki opracowań wtórnych wykazują, że saksagliptyna jest bezpieczną opcją terapeutyczną u chorych z cukrzycą typu 2 (badanie Goossen 2012), a częstości występowania hipoglikemii w grupie saksagliptyny są zbliżone do obserwowanych dla placebo. Wykazano również, że leczenie saksagliptyną nie wpływa negatywnie na częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (Agarwal 2014, Monami 2013) ani na częstości występowania zapalenia trzustki (Monami 2014). W badaniu Monami 2014b wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności serca podczas stosowania saksagliptyny, jednak wynik po wykluczeniu badania SAVOR-TIMI 53 (przeprowadzonego w populacji chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka; patrz Dyskusja) był nieistotny statystycznie. W badaniu Craddy 2014 na podstawie metaanalizy sieciowej 85 badań wykazano zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów DPP-4 (alogliptyny, linagliptyny, saksagliptyny, sitagliptyny i wildagliptyny) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej.**

W pozostałych opracowaniach wtórnych nie przeprowadzono metaanaliz dedykowanych dla saksagliptyny. Przedstawiono jedynie wyniki poszczególnych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo jej stosowania.

Tabela 15. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
<b>Agarwal 2014</b> (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru u chorych leczonych inhibitorami DPP-4 i placebo/aktywnym komparatorem	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 1 lub 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>) w porównaniu z PLA lub aktywnym komparatorem</li> </ul>	RCT opublikowane w języku angielskim, długość obserwacji $\geq 24$ tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,</li> <li>zawał mięśnia sercowego,</li> <li>udar,</li> <li>zgon z dowolnej przyczyny;</li> <li>poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe</li> </ul>
<b>Aroda 2012</b> (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena skuteczności agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>agoniści receptora GLP-1</li> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>)</li> </ul>	RCT, długość obserwacji 12-52 tygodni, liczba chorych >10 w każdym ramieniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> jako pierwszorzędkowy punkt końcowy.</li> </ul>
<b>Craddy 2014</b> (przegląd systematyczny z metaanalizą)	porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>), agonisci receptora GLP-1, inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2, pioglitazon w monoterapii, terapii dwulekowej lub trójlekowej</li> </ul>	RCT, analizy ekonomiczne, przeglądy systematyczne, meta-analizy	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub>,</li> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana stężenia cholesterolu,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>hipoglikemia,</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>Esposito 2014</b> (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	ocena czynników wpływających na zmianę HbA <sub>1c</sub> u chorych leczonych inhibitorami DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>)</li> </ul>	RCT, $\geq 30$ chorych w każdej grupie, długość obserwacji $\geq 12$ tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub></li> </ul>

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
<b>Esposito 2014b</b> (przegląd systematyczny z metaanalizą)*	ocena czasu trwania spadku HbA <sub>1c</sub> podczas stosowania inhibitorów DPP-4	• chorzy z cukrzycą typu 2	• inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b> )	RCT, długość obserwacji ≥76 tygodni	• zmiana HbA <sub>1c</sub> jako pierwszorzędkowy punkt końcowy
<b>Fass 2013</b> (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	ocena skuteczności inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z MET	• chorzy z cukrzycą typu 2	• inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b> ) w skojarzeniu z MET	badania fazy 3, oceniające stosowanie inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z MET	• bd
<b>Gerrald 2012</b> (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena skuteczności i bezpieczeństwa SAX i SIT w porównaniu z PLA i innymi lekami hipoglikemizującymi	• chorzy z cukrzycą typu 2	• <b>SAX</b> lub SIT w porównaniu z PLA i innymi lekami hipoglikemizującymi	RCT, długość obserwacji >12 tygodni	• zmiana HbA <sub>1c</sub> ; • zmiana masy ciała; • zmiana stężenia lipidów.
<b>Goossen 2012</b> (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena długoterminowego bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4	• chorzy z cukrzycą typu 2	• inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b> )	RCT, długość obserwacji ≥18 tygodni	• ocena bezpieczeństwa.
<b>Karagiannis 2012</b> (przegląd systematyczny z metaanalizą)*	ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu z MET w monoterapii lub w terapii skojarzonej z MET	• chorzy z cukrzycą typu 2	• inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b> ) w porównaniu z MET w monoterapii lub w terapii skojarzonej z MET	RCT, długość obserwacji >12 tygodni	• zmiana HbA <sub>1c</sub>
<b>Liu 2012</b> (przegląd systematyczny z metaanalizą)*	ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwcukrzycowych w skojarzeniu z MET	• chorzy z cukrzycą typu 2	• leki przeciwcukrzycowe (w tym <b>SAX</b> ) w skojarzeniu z MET	RCT, długość obserwacji 12-52 tygodni	• zmiana HbA <sub>1c</sub>



Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
<b>Monami 2013</b> (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4, wpływ na częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>) w porównaniu z PLA lub innymi lekami (doustnymi lub insuliną)</li> </ul>	RCT, długość obserwacji ≥24 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane</li> </ul>
<b>Monami 2014</b> (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4, wpływ na częstość występowania zapalenia trzustki	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>) w porównaniu z PLA lub innymi lekami (doustnymi lub insuliną)</li> </ul>	RCT, długość obserwacji ≥12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie trzustki</li> </ul>
<b>Monami 2014b</b> (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena częstości występowania niewydolności serca w badaniach RCT dotyczących inhibitorów DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>) w porównaniu z PLA lub innymi lekami</li> </ul>	RCT, długość obserwacji ≥24 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>niewydolność serca</li> </ul>
<b>Wu 2014</b> (przegląd systematyczny z metaanalizą)*	ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego inhibitorów DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>)</li> </ul>	RCT opublikowane w języku angielskim, ≥100 chorych, długość obserwacji ≥24 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>zgon z dowolnej przyczyny,</li> <li>zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,</li> <li>ostry zespół wieńcowy.</li> </ul>
<b>Zhang 2014</b> (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena skuteczności inhibitorów DPP-4 w porównaniu z SUL	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>) w porównaniu z SUL</li> </ul>	RCT, długość obserwacji ≥18 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>

\* brak metaanaliz dedykowanych dla SAX.

**Tabela 16. Ocena wiarygodności opracowań w tórnych.**

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań/wyszukiwanie przeprowadzone przez ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla SAX, MD [95%CI]	Wnioski autorów
<b>Agarwal 2014</b>	MEDLINE, EMBASE, <i>Cochrane</i> z data odcięcia listopad 2013	wymienione słowa kluczowe/bd/nie	82 badania RCT, w tym 11 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pfutzner 2011 (SAX + MET vs SAX + PLA vs PLA + MET),</li> <li>• Rosensstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>• Hollander 2011 (SAX + TZD vs PLA + TZD),</li> <li>• Frederich 2012 (SAX vs PLA),</li> <li>• DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL),</li> <li>• Bernett 2012 (SAX + insulina ± MET vs PLA + insulina ± MET),</li> <li>• Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET),</li> <li>• Hermans 2012 (SAX + MET vs MET),</li> <li>• Pan 2012 (SAX vs PLA)</li> <li>• Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Scirica 2013 (SAX vs PLA).</li> </ul>	<b>SAX vs komparator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon (OR [95%CI]); 1,09 [0,94; 1,25]</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR [95%CI]); 1,00 [0,85; 1,19]</li> <li>• zawał mięśnia sercowego (OR [95%CI]); 0,92 [0,78; 1,09]</li> <li>• udar (OR [95%CI]); 1,10 [0,88; 1,38]</li> <li>• poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (OR [95%CI]); 0,99 [0,88; 1,11]</li> </ul>	Według autorów badania nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstościach występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych randomizowanych do grupy inhibitora DPP-4 i placebo/aktywnego komparatora.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań/wyszukiwanie przeprowadzone przez ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla SAX, MD [95%CI]	Wnioski autorów
<b>Aroda 2012</b>	MEDLINE, EMBASE, BIOSIS i BIOSIS trials z data odcięcia od 1.01.1990 do 30.06.2011	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	80 publikacji, w tym 7 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL),</li> <li>• DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Fonseca 2011 (SAX vs MET),</li> <li>• Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET),</li> <li>• Rosenstock 2008 (SAX vs PLA),</li> <li>• Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>• Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET).</li> </ul>	<b>SAX vs komparator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,68 [-0,78; -0,57]</li> <li>• zmiana FPG (mmol/l): -0,72 [-0,95; -0,50]</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): -0,64 [-1,11; -0,16]</li> </ul>	Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Stosowanie wszystkich ocenianych w badaniu leków inkretynowych było związane z redukcją HbA <sub>1c</sub> i FPG w porównaniu z wartością początkową.
<b>Craddy 2014</b>	MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, NHS Economic Evaluation Database, Heath Economic Evaluations Databases z data odcięcia do 30.11.2012	tak/tak/tak	85 publikacji (83 badania RCT), w tym 8 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL),</li> <li>• Fonseca 2011 (SAX vs MET),</li> <li>• Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET),</li> <li>• Jadzinsky 2009/Pfutzner 2011 (SAX + MET vs SAX + PLA vs PLA + MET),</li> <li>• Pan 2012 (SAX vs PLA)</li> <li>• Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>• Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET).</li> </ul>	<b>SAX + MET vs komparator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,585 [-0,76; -0,41], wynik na korzyść SAX</li> <li>• chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (OR [95%CI]): 2,272 [1,69; 3,03], wynik na korzyść SAX</li> <li>• hipoglikemia (OR [95%CI]): 0,950 [0,54; 1,66]</li> </ul> <b>SAX + SUL vs komparator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,720 [-1,22; -0,22], wynik na korzyść SAX</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): -0,700 [-1,62; -0,22]</li> <li>• chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (OR [95%CI]): 3,021 [1,81; 5,04], wynik na korzyść SAX</li> <li>• hipoglikemia (OR [95%CI]): 1,523 [0,90; 2,58]</li> </ul>	Przeprowadzona metaanaliza sieciowa wykazała zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów DPP-4 w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań/wyszukiwanie przeprowadzone przez ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla SAX, MD [95%CI]	Wnioski autorów
<b>Esposito 2014</b>	Medline, ISI Web of Knowledge i Scopus z data odcięcia do 31 marca 2013	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	78 badań RCT, w tym 12 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rosenstock 2008 (SAX vs PLA),</li> <li>• DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Hollander 2009 (SAX + TZD vs PLA + TZD),</li> <li>• Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>• Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL),</li> <li>• Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET),</li> <li>• Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET)</li> <li>• Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Pan 2012 (SAX vs PLA),</li> <li>• Fonseca 2012 (SAX + MET vs MET),</li> <li>• Frederich 2012 (SAX vs PLA),</li> <li>• Hermans 2012 (SAX + MET vs MET).</li> </ul>	<u>Zmiana HbA<sub>1c</sub> u chorych leczonych SAX:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,70 [-0,79; -0,61], p&lt;0,0001</li> </ul>	Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Stosowanie wszystkich ocenianych w badaniu leków inkretynowych było związane z redukcją HbA <sub>1c</sub> . Większą redukcję obserwowano u chorych z wyższym początkowym HbA <sub>1c</sub> i niższym poziomem glukozy na czczo.
<b>Esposito 2014b</b>	MEDLINE, EMBASE, Scopus i Web of Knowledge z data odcięcia do grudnia 2013	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	12 badań RCT, w tym 4 badania dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scirica 2013 (SAX vs PLA),</li> <li>• Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL),</li> <li>• Hollander 2009 (SAX + TZD vs PLA + TZD),</li> <li>• Goke 2013 (SAX + MET vs GPZ + MET)</li> </ul>	<u>Zmiana HbA<sub>1c</sub> u chorych leczonych SAX po 24-52 tyg.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po 24-52 tyg. (%): od -0,4 do -0,94</li> <li>• po 76-104 tyg. (%): od 0,03 do -1,09</li> </ul>	Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Według autorów badania obserwowano zanik spodka HbA <sub>1c</sub> podczas drugiego roku leczenia inhibitorami DPP-4.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań/wyszukiwanie przeprowadzone przez ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla SAX, MD [95%CI]	Wnioski autorów
<b>Fass 2013</b>	MEDLINE, PubMed, EMBASE i <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> z datą odcięcia do października 2012	wymienione słowa kluczowe/bd/nie	15 badań, w tym 2 badania dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET).</li> </ul>	<p><u>Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): 0,06 [0,05; 0,16]</li> <li>• chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (%): 42,6 vs 47,8, p=ns</li> <li>• zmiana FPG (mg/dl): -9 vs -16, p=ns</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): -1,1 vs 1,1, p&lt;0,0001</li> <li>• hipoglikemia (%): 3,0 vs 36,3</li> <li>• zapalenie nosogardzieli (%): 9,6 vs 8,6</li> <li>• biegunka (%): 5,1 vs 3,7</li> </ul> <p><u>DeFronzo 2010 (SAX vs PLA):*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (%): 43,5 vs 16,6, p≤0,0001</li> <li>• zmiana FPG (mg/dl): 22,0 vs 1,2, p≤0,0001</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): -0,87 vs -0,92, p=ns</li> <li>• ZN łącznie (%): 74,3 vs 64,8</li> </ul>	Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Stosowanie inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z MET jest dobrze tolerowane i związane z ograniczonym występowaniem hipoglikemii.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań/wyszukiwanie przeprowadzone przez ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla SAX, MD [95%CI]	Wnioski autorów
<b>Gerrald 2012</b>	MEDLINE, Embase, <i>the Cochrane Library</i> i <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> z datą odcięcia do 3.02.2011	opisane słowa kluczowe/tak/tak	29 badań (32 publikacje), w tym 6 badań dla SAX:* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET),</li> <li>• Rosenstock 2008 (SAX vs PLA),</li> <li>• Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL)</li> <li>• Hollander 2009 (SAX + TZD vs PLA + TZD)</li> <li>• DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Rosenstock 2009 (SAX vs PLA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): SAX vs PLA: -0,71 [-0,81; -0,61] SAX vs SIT: -0,09 [-0,01; 0,20]</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): SAX vs PLA: 0,09-0,2 w monoterapii 0,4-0,51 w terapii skojarzonej SAX vs SIT: -0,4 vs -0,4</li> <li>• hipoglikemia: SAX vs PLA: 1,04 [0,28; 3,81] SAX vs SIT: 13 vs 11</li> </ul>	SAX i SIT były skuteczne z zmniejszaniem wartości HbA <sub>1c</sub> w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic zmiany HbA <sub>1c</sub> u chorych stosujących SAX i SIT w 1 badaniu <i>head-to-head</i> . Częstości występowania hipoglikemii były zbliżone do obserwowanych w grupie placebo.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań/wyszukiwanie przeprowadzone przez ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla SAX, MD [95%CI]	Wnioski autorów
<b>Goossen 2012</b>	MEDLINE (PubMed), CENTRAL, Springer i Wiley z data odcięcia do 17.10.2011	przedstawiona strategia/tak/tak	67 badań (82 publikacji), w tym 8 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL)</li> <li>• DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET),</li> <li>• Hollander 2009 (SAX + TZD vs PLA + TZD)</li> <li>• Nowicki 2011 (SAX vs PLA)†</li> <li>• Pfitzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>• Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET).</li> </ul>	<u>SAX vs PLA (lub + MET lub + SUL):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ZN łącznie (RR [96%CI]): 1,04 [0,99; 1,10]</li> <li>• ciężkie ZN łącznie (RR [96%CI]): 1,04 [0,79; 1,39]</li> <li>• przerwanie leczenia (RR [96%CI]): 1,35 [0,90; 2,03]</li> </ul> <u>SAX vs SIT:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zab. skóry i tkanki podskórnej (RR [96%CI]): 0,40 [0,18; 0,89]</li> </ul>	Inhibitory DPP-4 stanowią bezpieczną opcję terapeutyczną dla chorych z cukrzycą typu 2. W przypadku leczenia skojarzonego z SUL lub insuliną, obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii dla SIT i linagliptyny, SAX i wildagliptyna wydają się bezpieczniejsze.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań/wyszukiwanie przeprowadzone przez ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla SAX, MD [95%CI]	Wnioski autorów
<b>Karagiannis 2012</b>	Medline (PubMed), Embase (OVID) i the Cochrane Library z datą odcięcia do 15.03.2011	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	27 publikacji (15 badań, 11 przedłużonych obserwacji i 1 abstrakt konferencyjny), w tym 3 badania dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>Jadzinsky 2009 (SAX vs MET) + przedłużona obserwacja Pfutzner 2011</li> <li>Rosenstock 2009 (SAX vs MET) + przedłużona obserwacja (dane nieopublikowane)</li> <li>Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET)</li> </ul>	<p><u>SAX vs MET [Jadzinsky 2009]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): 0,24 [0,03; 0,45]</li> <li>chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (RR [95%CI]): 1,39 [1,09; 1,77]</li> <li>hipoglikemia (RR [96%CI]): 0,2 [0,01; 4,06]</li> </ul> <p><u>SAX vs MET [Rosenstock 2009]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,48 [-0,95; -0,01]</li> <li>chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (RR [95%CI]): 0,76 [0,46; 1,27]</li> </ul> <p><u>SAX + MET vs GPZ + MET [Goke 2010]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): 0,09 [-0,02; 0,20]</li> <li>chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (RR [95%CI]): 1,12 [0,95; 1,33]</li> <li>zmiana masy ciała (kg): -2,20 [-2,67; -1,73]</li> <li>hipoglikemia (RR [96%CI]): 0,01 [0; 0,21]</li> </ul>	Brak dedykowanych wniosków dla SAX U chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają docelowych wartości glikemii podczas monoterapii MET, inhibitory DPP-4 mogą powodować obniżenie HbA <sub>1c</sub> zbliżone do obserwowanych dla SUL i pioglitazonu, przy jednoczesnym neutralnym wpływie na masę ciała.



Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań/wyszukiwanie przeprowadzone przez ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla SAX, MD [95%CI]	Wnioski autorów
<b>Liu 2012</b>	PubMed i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> z data odcięcia do grudnia 2011	opisane słowa kluczowe/tak/tak	39 badań, w tym 3 badania dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET)</li> <li>• DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET)</li> <li>• Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET)</li> </ul>	<p><u>SAX + MET vs GPZ + MET (Goke 2010):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,74 vs -0,80</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): -1,1 vs 1,1</li> <li>• hipoglikemia (%): 3,0 vs 36,3</li> </ul> <p><u>SAX + MET vs PLA + MET (DeFronzo 2009):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,69 vs -0,13</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): -0,87 vs -0,92</li> <li>• hipoglikemia (%): 0,5 vs 0,6</li> </ul> <p><u>SAX + MET vs PLA + MET (Yang 2011):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,78 vs -0,37</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): -1,05 vs -0,97</li> <li>• hipoglikemia (%): 1,4 vs 1,4</li> </ul>	Brak dedykowanych wniosków dla SAX ani inhibitorów DPP-4.
<b>Monami 2013</b>	Medline i Embase z datą odcięcia do 1.03.2012	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	70 badań, w tym 13 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pfitzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET)</li> <li>• Hollander 2011 (SAX + TZD vs PLA + TZD)</li> <li>• Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL)</li> <li>• Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>• Pan 2012 (SAX vs PLA)</li> <li>• Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET)</li> </ul> i 7 badań nieopublikowanych	<p><u>SAX vs komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (OR [95%CI]): 0,67 [0,45; 0,99], p=0,047, wynik na korzyść SAX</li> </ul>	Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Leczenie inhibitorami DPP-4 zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań/wyszukiwanie przeprowadzone przez ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla SAX, MD [95%CI]	Wnioski autorów
<b>Monami 2014</b>	Medline, Embase i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> z datą odcięcia do 1.03.2013	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	129 badań, w tym 14 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fonseca 2012 (SAX + MET vs MET)</li> <li>• Pfutzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET)</li> <li>• Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET)</li> <li>• Pan 2012 (SAX vs PLA)</li> <li>• Rosenstock 2009 (SAX vs PLA)</li> <li>• Barnett 2012 (SAX + insulina ± MET vs PLA + insulina ± MET)</li> <li>• Hollander 2011 (SAX + TZD vs PLA + TZD)</li> <li>• Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL)</li> </ul> i 6 badań nieopublikowanych	<u>SAX vs komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie trzustki (OR [95%CI]): 0,41 [0,09; 1,87], p=0,25, wynik nieistotny statystycznie</li> </ul>	Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Wyniki metaanalizy nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas stosowania inhibitorów DPP-4.
<b>Monami 2014b</b>	Medline, Embase, i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> z datą odcięcia do 1 października 2013	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	82 badania, w tym 14 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pfutzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Pan 2012 (SAX vs PLA),</li> <li>• Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>• Hollander 2011 (SAX + TZD vs PLA + TZD),</li> <li>• Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL),</li> <li>• Scirica 2013 (SAX vs PLA),</li> </ul> i 7 badań nieopublikowanych	<u>SAX vs komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niewydolność serca (OR [95%CI]): 1,22 [1,03; 1,45], p=0,024</li> <li>• niewydolność serca po wykluczeniu badania SAVOR-TIMI 53 (OR [95%CI]): 0,50 [0,21; 1,18], p=0,11, wynik nieistotny statystycznie</li> </ul>	Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Według autorów badania dostępne dane wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności serca podczas stosowania inhibitorów DPP-4.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań/wyszukiwanie przeprowadzone przez ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla SAX, MD [95%CI]	Wnioski autorów
<b>Wu 2014</b>	MEDLINE, EMBASE z data odcięcia od 2005 roku do lutego 2014	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	50 badań, w tym 13 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Barnett 2012 (SAX + insulina ± MET vs PLA + insulina ± MET),</li> <li>• Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL),</li> <li>• DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Frederich 2012 (SAX vs PLA),</li> <li>• Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET),</li> <li>• Hermans 2012 (SAX + MET vs MET)</li> <li>• Hollander 2011 (SAX + TZD vs PLA + TZD),</li> <li>• Jadzinsky 2009 (SAX vs MET),</li> <li>• Nowicki 2011 (SAX vs PLA),</li> <li>• Pan 2012 (SAX vs PLA),</li> <li>• Pfitzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>• Scirica 2013 (SAX vs PLA)</li> </ul>	<u>SAX + MET vs GPZ + MET (Goke 2010);†</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z dowolnej przyczyny: RR=1,00 [95%CI: 0,14; 7,10], p=ns</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: RR=1,00 [95%CI: 0,06; 16,01], p=ns</li> <li>• ostry zespół wieńcowy: RR=0,33 [95%CI: 0,03; 3,21], p=ns</li> </ul>	Brak dedykowanych wniosków dla SAX. W badaniu wykazano brak negatywnego wpływu inhibitorów DPP-4 na zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia wyszukiwania badań/wyszukiwanie przeprowadzone przez ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla SAX, MD [95%CI]	Wnioski autorów
<b>Zhang 2014</b>	MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials databases z data odcięcia do 30 czerwca 2013	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	12 badań, w tym 1 badanie dla SAX: • Goke 2013 (SAX + MET vs GPZ + MET)	<u>SAX + MET vs GPZ + MET:</u> • zmiana HbA <sub>1c</sub> (%): -0,06 [-0,0654; -0,0546], wynik na korzyść SAX • chorzy osiągający HbA <sub>1c</sub> <7% (OR [95%CI]: 1,04 [0,73; 1,48], p=ns • zmiana FPG: 0,89 [0,85; 0,93], wynik na niekorzyść SAX • zmiana masy ciała: -2,8 [-2,8268; -2,7732], wynik na korzyść SAX • hipoglikemia (OR [95%CI]): 0,06 [0,03; 0,10], wynik na korzyść SAX • ZN łącznie (OR [95%CI]): 0,77 [0,57; 1,03], p=ns	Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Pomimo, iż stosowanie inhibitorów DPP-4 wydaje się być mniej skuteczne niż stosowanie SUL (nie obserwowano dla SAX), to ich stosowanie związane jest z korzystnym wpływem na masę ciała, epizody hipoglikemii oraz częstość występowania ZN łącznie.

\* przedstawiono wyniki jedynie dla SAX 5 mg/d (w opracowaniu oceniano także inne dawki SAX); † dodane do dotychczas stosowanej terapii, w tym insuliny; ‡ w tabeli przedstawiono szczegółowo jedynie wyniki badania Goke 2010 (zgodnego z analizowanymi wskazaniami dla SAX + MET).

### 5.1.2 Raporty HTA

Celem raportu IQWiG 2012<sup>23</sup> była ocena wniosku dotyczącego stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®):

- jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (w wieku co najmniej 18 lat), u których stosowanie największych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii nie zapewniło odpowiedniej kontroli glikemii, lub którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;
- w skojarzeniu z insuliną (np. w trzylekowej terapii skojarzonej) jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2, u których stosowanie insuliny i metforminy w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Jako komparatory wybrano odpowiednio: metforminę w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (glibenklamid lub glimepiryd) oraz metforminę w skojarzeniu z insuliną.

W wyniku przeglądu (data odcięcia do 03.09.2013 r.) odnaleziono jedno badanie (D1680C00001) bezpośrednio porównujące saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą z glipizydem w skojarzeniu z metforminą oraz jedno badanie (CV181057) bezpośrednio porównujące saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą i insuliną z placebo w skojarzeniu z metforminą i insuliną. Wykazano biorównoważność glipizydu, glibenklamidu i glimepirydu. W dokumencie oceniającym raport HTA nie przedstawiono wyników poszczególnych badań klinicznych włączonych do analizy.

Według autorów opracowania nie istnieją dowody kliniczne wykazujące dodatkową korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem saksagliptyny w połączeniu z metforminą w obu analizowanych wskazaniach.

Celem raportu IQWiG 2013a<sup>24</sup> była ocena wniosku dotyczącego stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®):

- w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (tj. w trzylekowej terapii skojarzonej) jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2, u których stosowanie maksymalnych tolerowanych dawek, zarówno metforminy jak i pochodnej sulfonilomocznika, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Jako komparator wybrano metforminę w skojarzeniu z insuliną.

W wyniku przeglądu (data odcięcia do 2013 r.) nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą i pochodną

sulfonylomocznika z wybranym komparatorem. Porównanie pośrednie było możliwe poprzez badania: D1680C00006 porównujące saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, 1 badanie porównujące insulinę z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika oraz 2 badania porównujące metforminę w skojarzeniu z insuliną i metforminę w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika. W dokumencie oceniającym raport HTA nie przedstawiono wyników poszczególnych badań klinicznych włączonych do analizy.

Według autorów opracowania nie istnieją istotne dowody kliniczne (porównanie bezpośrednie lub pośrednie) wykazujące dodatkową korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Celem raportu IQWiG 2013b<sup>25</sup> była ocena wniosku dotyczącego stosowania saksagliptyny w cukrzycy typu 2 w porównaniu z:

- pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą - w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy;
- insuliną ludzką w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika - w terapii dwulekowej po nieskuteczności pochodnej sulfonylomocznika;
- insuliną ludzką w skojarzeniu z metforminą - po nieskuteczności insuliny;
- insuliną ludzką w skojarzeniu z metforminą - w terapii trójlekowej po nieskuteczności pochodnej sulfonylomocznika i metforminy.

W raporcie IQWiG przedstawiono wyniki badań włączonych do porównania saksagliptyny w terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą. W wyniku przeglądu (data odcięcia do stycznia 2013 r.) do porównania włączono 2 badania kliniczne.

W badaniu D1680C00001 (saksagliptyna + metformina vs glipizyd + metformina) wykazano m.in. zbliżoną częstość występowania zgonów (OR=1,96 [95%CI: 0,39; 9,78], p=ns), zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR=1,31 [95%CI: 0,58; 2,95], p=ns), zaburzeń układu nerwowego (RR=1,00 [95%CI: 0,29; 3,45], p=ns), zapalenia trzustki (OR=1,00 [95%CI: 0,06; 16,01], p=ns) oraz zaburzeń funkcji nerek (RR=0,72 [95%CI: 0,41; 1,25], p=ns) w grupach saksagliptyny i glipizydu. Stosowanie saksagliptyny było związane z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania potwierdzonej hipoglikemii objawowej (OR=0,12 [95%CI: 0,07; 0,23], p<0,001). Wzrost masy ciała o co najmniej 7% wystąpił istotnie statystycznie częściej w grupie glipizydu niż w grupie saksagliptyny (RR=0,16 [95%CI: 0,07; 0,38], p<0,001). W grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie większy spadek masy ciała niż w grupie glipizydu (MD=-2,5 kg [95%CI: -3,0; -1,9]).

W badaniu D1680L00002 (saksagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina) wykazano m.in. zbliżoną częstość występowania zgonów (OR=1,00 [95%CI: 0,06; 16,02], p=ns), zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR=1,11 [95%CI: 0,46; 2,70], p=ns), zaburzeń układu nerwowego (OR=0,30 [95%CI: 0,05; 1,74], p=ns) i ciężkiej hipoglikemii (OR=0,24

[95%CI: 0,05; 1,05],  $p=ns$ ) w grupach saksagliptyny i glimepirydu. Potwierdzona hipoglikemia objawowa występowała istotnie statystycznie częściej w grupie glimepirydu niż w grupie saksagliptyny (OR=0,14 [95%CI: 0,07; 0,26],  $p<0,001$ ).

Dla pozostałych wskazań nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę z wybranym komparatorem. W raporcie nie przedstawiono wyników porównania pośredniego.

Celem raportu AWMSG<sup>26</sup> 2013 była ocena wniosku dotyczącego stosowania saksagliptyny u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w celu poprawy kontroli glikemii, jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. Jako komparatory dla saksagliptyny w analizowanym wskazaniu przyjęto sitagliptynę i linagliptynę. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii była możliwa na podstawie porównania pośredniego metodą Buchera (nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowane interwencje). Do porównania pośredniego włączono 3 badania oceniające stosowanie saksagliptyny, sitagliptyny i linagliptyny w porównaniu z placebo. W badaniu NCT01128153 (SAX vs PLA po nieskuteczności MET + SUL) średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> wynosiła -0,74 p.p. w grupie saksagliptyny i -0,08 p.p. w grupie placebo (brak danych dotyczących odchyłań standardowych w dostępnej publikacji). W dostępnym raporcie nie przedstawiono szczegółowych wyników porównania pośredniego.

Celem raportu CADTH<sup>27</sup> była ocena stosowania saksagliptyny u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, u chorych z nieodpowiednią kontrolą glikemii podczas leczenia skojarzonego metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Jako komparatory dla saksagliptyny przyjęto inne inhibitory DPP-4, insulinę bazową lub placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania badań z wcześniejszego raportu oceniającego stosowanie saksagliptyny. Przeszukano bazy Embase, MEDLINE Daily, MEDLINE oraz MEDLINE In Process & Other Non-Indexed Citations z data odcięcia od 2012 roku do 25 czerwca 2013 r. Do przeglądu włączono badanie Moses 2014 oceniające stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Bezpośrednie porównanie saksagliptyny z placebo wykazało, że stosowanie saksagliptyny było związane z większą redukcją HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej niż stosowanie placebo (populacja Per Protocol: MD=-0,61 [95%CI: -0,82; -0,40],  $p<0,0001$ ; populacja Full Analysis Set: MD=-0,66 [95%CI: -0,86; -0,47],  $p<0,0001$ ). Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub><7% był istotnie statystycznie większy w grupie saksagliptyny niż w grupie placebo (OR=9,01 [95%CI: 3,85; 21,05],  $p<0,0001$ ). Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w zmianie poziomu glukozy na czczo w grupach saksagliptyny i

placebo (MD=-0,44 mmol/l [95%CI: -0,94; 0,06]). Zmiana masy ciała od wartości początkowej wynosiła 0,2 kg dla saksagliptyny i -0,6 kg dla placebo (MD=0,8 kg [95%CI: 0,3; 1,3]). Częstości występowania zdarzeń niepożądanych były mniejsze w grupie saksagliptyny (62,8% vs 71,7%). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 2,3% chorych w grupie saksagliptyny i 5,5% chorych w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wystąpiły odpowiednio u 0,8% i 2,3% chorych. Hipoglikemię obserwowano u 10,1% chorych stosujących saksagliptynę i 6,3% chorych stosujących placebo (RR=1,61 [95%CI: 0,69; 3,76]).

Przeprowadzono także walidację porównania pośredniego z linagliptyną i sitagliptyną dostarczonego przez producenta leku, do którego włączono badania Owens 2011 (linagliptyna + MET + SUL vs PLA + MET + SUL) i Hermansen 2007 (sitagliptyna + MET + SUL vs PLA + MET + SUL). Na podstawie porównania pośredniego saksagliptyny z linagliptyną i sitagliptyną wykazano zbliżoną redukcję HbA<sub>1c</sub> podczas stosowania saksagliptyny i linagliptyny (MD=-0,04 [95%CI: -0,266; 0,186]) oraz zbliżoną redukcję HbA<sub>1c</sub> podczas stosowania saksagliptyny i sitagliptyny (MD=-0,23 [95%CI: -0,057; 0,517]). Częstości występowania hipoglikemii były porównywalne dla saksagliptyny i linagliptyny (OR=0,988 [95%CI: 0,368; 2,655]). Podczas stosowania sitagliptyny częstość występowania hipoglikemii była istotnie statystycznie większa niż podczas stosowania saksagliptyny (OR=0,077 [95%CI: 0,008; 0,718]). Ograniczeniem analizy jest jednak brak dokładnej definicji hipoglikemii w badaniach Owens 2011 i Hermansen 2007.

**W badaniu bezpośrednio porównującym saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika wykazano większą skuteczność saksagliptyny w kontekście redukcji HbA<sub>1c</sub> przy braku istotnej klinicznie zmiany masy ciała. Zdarzenia niepożądane łącznie występowały częściej w grupie placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w grupie saksagliptyny, jednak większość epizodów była bezobjawowa i nie raportowano epizodów o nasileniu ciężkim.**

## 5.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie wyszukiwania badań korzystano z programu EndNote. Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 36 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM<sup>28</sup>/PRISMA,<sup>29</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na poniższym rysunku.



Przyjęto jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę oraz saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach (patrz rozdz. 2).

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę w połączeniu/skojarzeniu z metforminą z wybranym komparatorem, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Nie odnaleziono badań dedykowanych dla preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę, w związku z czym przyjęto wyniki badań dla terapii skojarzonej saksagliptyną i metforminą w postaci odrębnych preparatów. Na podstawie wyników badań biorównoważności przyjęto jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę oraz saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) z insuliną (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika. Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich (SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL) zidentyfikowano placebo jako jedyny możliwy komparator pośredni dla saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 12.1.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 4 opublikowane randomizowane badania kliniczne (6 publikacji, 5 abstraktów konferencyjnych, w tym 1 przedłużona obserwacja badania).

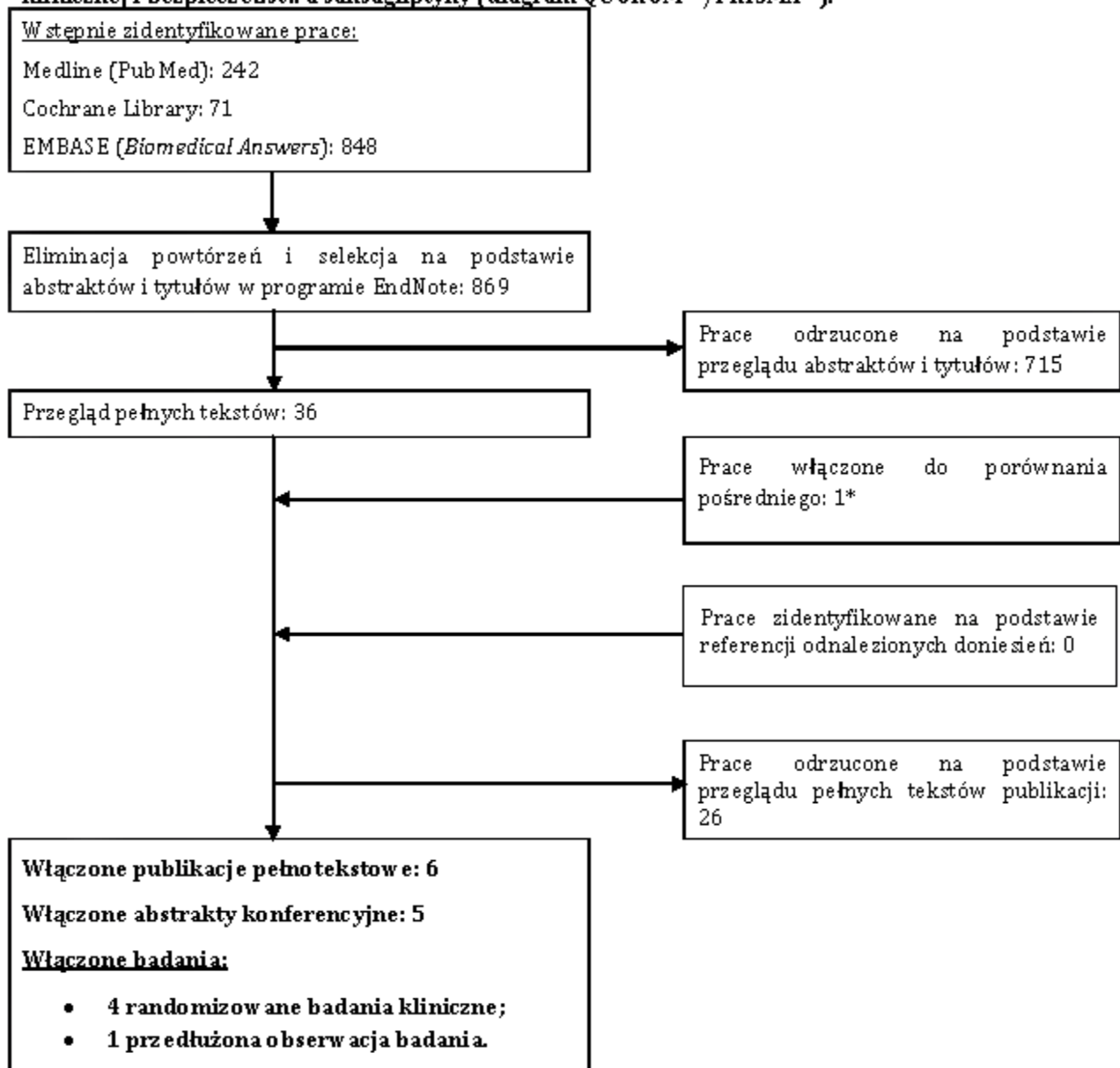
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 12.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 12.6.

**Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa saksagliptyny (diagram QUOROM<sup>28</sup> /PRISMA<sup>29</sup>).**



\* Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 12.1.

### 5.2.1 Metody badań randomizowanych

Do części właściwej przeglądu włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie saksagliptyny:

- w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy – badanie Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET;
- po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – badanie Moses 2014: SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL;
- bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4 – badanie Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET;

oraz 1 badanie umożliwiające porównanie pośrednie saksagliptyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (badanie LEAD-5: GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL).

Wszystkie włączone do analizy badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania saksagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, były badaniami randomizowanymi i zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Badanie LEAD-5, włączone do analizy pośredniej, zostało przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine.

Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy.

Okres obserwacji w badaniach trwał od 18 tygodni w badaniu Scheen 2010 do 52 tygodni w badaniu Goke 2010. Odnaleziono publikację opisującą przedłużoną obserwację badania Goke 2010 (Goke 2013 – okres obserwacji 104 tygodnie).

Badania przeprowadzono łącznie w grupie 2 497 chorych.

Populację we wszystkich badaniach stanowili chorzy z cukrzycą typu 2. W badaniach Goke 2010 i Scheen 2010 skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniano u chorych po nieskuteczności metforminy, natomiast w badaniach Moses 2014 i LEAD-5 – po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w podrozdziale 5.2.4.

W badaniach włączonych do przeglądu analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w większości badań została zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oszacowano co najmniej raz parametr skuteczności poza oszacowaniem wyjściowym. Analiza bezpieczeństwa we wszystkich badaniach przeprowadzono dla populacji osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leku (*Safety Set*).

W badaniu Moses 2014 nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna (pomimo braku opisu dla porównań aktywnego komparatora z ramieniem placebo można założyć hipotezę typu *superiority*). Badanie LEAD-5 opisano jako *superiority* (porównanie

liraglutyd vs PLA) oraz *non-inferiority* (porównanie liraglutyd vs GLA). Nie została sformułowana formalna hipoteza kliniczna dla porównania GLA vs PLA. Badania Goke 2010 i Scheen 2010 opisano jako badania typu *non-inferiority*.

Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia.

**Tabela 17. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.**

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
<b>Terapia dwulekowa po nieskuteczności metforminy</b>							
<b>Goke 2010</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	bd	858	52 tygodnie (przedłużo na fazę: 104 tygodni)	chorzy z T2DM, <b>nieskutecznie leczeni metforminą</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SAX 5 mg/d + MET 1500-3000 mg/d, n=428</li> <li>glipizyd 5-20 mg/d + MET 1500-3000 mg/d, n=430</li> </ul>
<b>Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika</b>							
<b>Moses 2014</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	35 ośrodków w Australii, Kanadzie, Indiach, Korei, Tajlandii i Wielkiej Brytanii	257	24 tygodnie	chorzy z T2DM, <b>nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SAX 5 mg/d + MET + SUL, n=129</li> <li>PLA + MET + SUL, n=128</li> </ul>
<b>LEAD-5</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*	równoległe	107 ośrodków w 17 krajach	581	26 tygodni	chorzy z T2DM, <b>nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>liraglutyd 1,8 mg/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=232</li> <li>GLA średnio 24 IU/ml/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=234</li> <li>PLA + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=115</li> </ul>
Bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4							

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
<b>Scheen 2010</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	99 ośrodków w 9 krajach	801	18 tygodni	chorzy z T2DM, <b>nieskutecznie leczeni metforminą</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SAX 5 mg/d + MET 1500-3000 mg/d, n=403</li> <li>SIT 100 mg/d + MET 1500-3000 mg/d, n=398</li> </ul>

SAX - saksagliptyna; PLA - placebo; MET - metformina; SUL - pochodna sulfonylomocznika; GLA - insulina glargine; SIT - sitagliptyna; IU - jednostka międzynarodowa (ang. *international unit*);

\* badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine.

**Tabela 18. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.**

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>Goke 2010</b>	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Bristol-Myers Squibb i AstraZeneca	tak*	H: <i>non-inferiority</i>	tak
<b>Moses 2014</b>	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Bristol-Myers Squibb i AstraZeneca	tak*	H: <i>brak opisu (domyślnie superiority)</i>	tak
<b>LEAD-5</b>	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Novo Nordisk A/S.	tak**	H: <i>brak opisu (domyślnie superiority)#</i>	tak
<b>Scheen 2010</b>	tak	opisane	badanie sponsorowane przez AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb	tak*	H: <i>non-inferiority</i>	tak

\* skuteczność oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość danego parametru, zaś bezpieczeństwo – w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

\*\* skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

# H1: *superiority* (liraglutyd vs PLA), H2: *non-inferiority* (liraglutyd vs GLA).

### 5.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>20</sup> Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania Goke 2010 i Scheen 2010, oceniające bezpośrednio skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo saksagliptyny w porównaniu z wybranymi komparatorami, charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością. Każde z badań oceniono na 4 pkt. Krytyczna ocena badań wynika z braku opisu metod zaślepienia (1 badanie) oraz braku opisu metod randomizacji (1 badanie).

Spośród badań włączonych do porównania pośredniego saksagliptyny z insuliną glargine jakością badania Moses 2014 oceniono na 5 pkt, zaś jakością badania LEAD-5 – na 3/5 pkt (badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine oraz metodą podwójnie ślepej próby dla grup liraglutylu i placebo).

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 19. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.**

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
<b>Goke 2010</b>	2	1 - brak opisu metod zaślepienia	1	4	IIA
<b>Moses 2014</b>	2	2	1	5	IIA
<b>LEAD-5</b>	2	0/2*	1	3/5*	IIA
<b>Scheen 2010</b>	1 - brak opisu metod randomizacji	2	1	4	IIA

\* badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine, badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby dla grup liraglutynu i placebo.

### 5.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.



**Tabela 20. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Goke 2010</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>HbA<sub>1c</sub> &gt;6,5-10% podczas stosowania metforminy w monoterapii w dawce <math>\geq 1500</math> mg/d przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1;</li> <li>kwasica ketonowa lub hiperosmotyczna nieketonowa śpiączka cukrzycowa w wywiadzie;</li> <li>terapia insuliną w ciągu roku przed włączeniem do badania;</li> <li>leczenie tiazolidynodionem w ciągu 12 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>terapia systemowa glikokortykosteroidami inna niż terapia zastępcza;</li> <li>wcześniejsze leczenie inhibitorem DPP-4;</li> <li>oddawanie krwi, osocza lub płytek krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>zastoinowa niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) lub rozpoznana frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\leq 40\%</math>;</li> <li>znaczące choroby układu krążenia w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania, zdefiniowane jako: zawał mięśnia sercowego, angioplastyka wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe, choroby naczyniowe lub naprawcza operacja naczyniowa, niestabilna dławica piersiowa, przemijające niedokrwienie mózgu lub udar mózgu;</li> <li>hemoglobinopatia stwierdzona w wywiadzie;</li> <li>znaczące nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania;</li> <li>leczenie HIV/przeciwwirusowe lub induktorem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4);</li> <li>stężenie kreatyniny <math>\geq 1,5</math> mg/dl (<math>\geq 133</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>) dla mężczyzn lub <math>\geq 1,4</math> mg/dl (<math>\geq 124</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>) dla kobiet;</li> <li>czynna choroba wątroby i/lub znaczące zaburzenia czynności wątroby (poziom aminotransferazy asparaginianowej <math>&gt; 2</math> razy powyżej górnej granicy normy, i/lub poziomy aminotransferazy alaninowej <math>&gt; 2</math> razy powyżej górnej granicy normy i/lub poziomy bilirubiny całkowitej <math>&gt; 2,0</math> mg/dl (<math>&gt; 34</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>));</li> <li>jakikolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości badań laboratoryjnych.</li> </ul>
<b>Moses 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>wskaźnik masy ciała BMI <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>nieodpowiednia kontrola glikemii (HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 7,5\%</math> i <math>\leq 10,0\%</math>; 53-86 mmol/mol) podczas leczenia skojarzonego stałą maksymalną tolerowaną dawką metforminy o natychmiastowym uwalnianiu lub przedłużonym uwalnianiu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>objawy nieodpowiednio kontrolowanej cukrzycy;</li> <li>klirens kreatyniny (CrCl) <math>&lt; 1,0</math> mL/s lub CrCl <math>\geq 10</math> razy powyżej górnej granicy normy;</li> <li>zastoinowa niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA lub frakcja wyrzutowa lewej komory <math>&lt; 40\%</math>;</li> <li>czynna choroba wątroby i/lub znaczące zaburzenia czynności wątroby (poziom aminotransferazy asparaginianowej <math>&gt; 3</math> razy powyżej górnej granicy normy, i/lub poziomy aminotransferazy alaninowej <math>&gt; 3</math> razy powyżej górnej granicy normy i/lub</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>LEAD-5</b>	<p>(≥1500 mg) i pochodnej sulfonilomocznika (≥50% maksymalnej zalecanej dawki) przez ≥8 tygodni przed włączeniem do badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: 18-80 lat;</li> <li>• cukrzyca typu 2 leczona OAD przez co najmniej 3 miesiące;</li> <li>• BMI ≤ 45 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (&gt;1 OAD);</li> <li>• stosowanie MET 2g/d+GLI 4 mg/d przez co najmniej 3 tyg. i poziom glukozy na czczo (FPG, ang. <i>fasting plasma glucose</i>): 7,5-12,8 mmol/l</li> </ul>	<p>poziom bilirubiny całkowitej &gt;34,2 μmol/l);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hemoglobinopatia w wywiadzie;</li> <li>• nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania;</li> <li>• terapia insuliną, inhibitorami DPP-4, agonistami receptora GLP-1 lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż metformina i pochodne sulfonilomocznika w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>• leczenie systemowe glikokortykosteroidami inne niż terapia zastępcza;</li> <li>• leczenie induktorami cytochromu P450 3A4 lub silnymi inhibitorami 3A4 lub 3A5;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• insulinoterapia w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie (za wyjątkiem krótkotrwałej terapii z powodu współistniejącej choroby);</li> <li>• stosowanie leków innych niż OAD, mogących mieć wpływ na poziom glukozy we krwi niewydolność wątroby lub nerek;</li> <li>• klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa;</li> <li>• retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki;</li> <li>• nadciśnienie (≥ 180/100 mmHg);</li> <li>• choroba nowotworowa;</li> <li>• nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii;</li> <li>• obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV;</li> <li>• ciąża.</li> </ul>
<b>Scheen 2010</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: ≥18 lat;</li> <li>• cukrzyca typu 2;</li> <li>• wskaźnik masy ciała BMI ≤40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>: 6,5-10% pomimo stosowania metforminy w monoterapii w stałej dawce ≥1500 mg/d przez co najmniej 8 tygodni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie tiazolidynodionem w ciągu ostatnich 12 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>• leczenie insuliną w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania;</li> <li>• wcześniejsze leczenie inhibitorem DPP-4;</li> <li>• aktualne leczenie induktorami cytochromu P450 3A4, leczenie systemowe glikokortykosteroidami, leczenie HIV/przeciwwirusowe;</li> <li>• cukrzyca typu 1;</li> <li>• cukrzycowa kwasica ketonowa lub hiperosmotyczna nieketonowa śpiączka cukrzycowa w wywiadzie;</li> <li>• zastoinowa niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA;</li> <li>• frakcja wyrzutowa lewej komory ≤40%;</li> <li>• poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>• hemoglobinopatia;</li> <li>• nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ostatnim czasie;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• którekolwiek z przeciwwskazań wymienione w ulotkach stosowanych leków;</li> <li>• stężenie kreatyniny w surowicy <math>\geq 133 \mu\text{mol/l}</math> (<math>\geq 1,5 \text{ mg/dl}</math>) u mężczyzn i <math>\geq 124 \mu\text{mol/l}</math> (<math>\geq 1,4 \text{ mg/dl}</math>) u kobiet;</li> <li>• zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane jako: poziom aminotransferazy asparaginianowej lub poziom aminotransferazy alaninowej <math>&gt; 2</math> razy górna granica normy lub poziom bilirubiny całkowitej <math>&gt; 34 \mu\text{mol/l}</math> (<math>&gt; 2 \text{ mg/dl}</math>);</li> <li>• poziom kinazy kreatynowej <math>\geq 3</math> razy górna granica normy;</li> <li>• zakaźna choroba wątroby w wywiadzie;</li> <li>• klinicznie istotne nieprawidłowości badań.</li> </ul>

NYHA - *New York Heart Association*; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); CrCl – klirens kreatyniny; OAD – doustne leki przeciwcukrzycowe.

### 5.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki populacji chorych randomizowanych do poszczególnych badań. Dla badania LEAD-5 przedstawiono charakterystyki chorych z grup insuliny glargine i placebo (nie uwzględniono grupy liraglutynu).

Do badań uwzględnionych w analizie włączono dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Do badań Goke 2010 i Scheen 2010 włączono chorych nieskutecznie leczonych metforminą, natomiast do badań Moses 2014 i LEAD-5 - nieskutecznie leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Średni wiek chorych w badaniach wynosił 57-58 lat. Chorzy w wieku  $\geq 65$  lat stanowili 26% w badaniu Goke 2010 i 29% w badaniu Scheen 2010. W badaniach Moses 2014 i LEAD-5 nie podano odsetków chorych w wieku  $\geq 65$  lat.

Mężczyźni w badaniach stanowili od 49% do 60% populacji (odpowiednio w badaniu Scheen 2010 i Moses 2014).

W badaniach Goke 2010 i Scheen 2010 większość populacji stanowili przedstawiciele rasy białej (66% w badaniu Scheen 2010 do 83% w badaniu Goke 2010). W badaniu Moses 2014 przedstawiciele rasy białej stanowili 45%, natomiast w badaniu LEAD-5 nie podano informacji o odsetkach przedstawicieli poszczególnych ras. Przedstawiciele rasy azjatyckiej stanowili 9-16% w badaniach Goke 2010 i Scheen 2010 oraz 55% w badaniu Moses 2014.

Średnia masa ciała chorych wynosiła od 81 kg w badaniu Moses 2014 do 89 kg w badaniu Goke 2010 (w badaniu Scheen 2010 nie podano informacji o średniej masie ciała chorych), natomiast średni wskaźnik masy ciała (BMI) - od 29 do 31 kg/m<sup>2</sup>.

Średni czas trwania cukrzycy w badaniach wynosił od 5,4 do 9,6 roku (odpowiednio w badaniach Goke 2010 i LEAD-5).

Wartość HbA<sub>1c</sub> u chorych włączonych do poszczególnych badań wynosiła średnio od 7,7% w badaniu Goke 2010 do ok. 8,3% w badaniach Moses 2014 i LEAD-5.

Charakterystyki pacjentów włączonych do badań Moses 2014 i LEAD-5 (badania włączone do porównania pośredniego SAX i GLA) były zbliżone.

Proces randomizacji w poszczególnych badaniach był skuteczny i nie obserwowano istotnych różnic w charakterystyce chorych randomizowanych do różnych grup. Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 21. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.**

Badanie	Liczebność populacji, N	Wiek, średnia (SD), lata	Wiek ≥ 65 lat, n (%)	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Region geograficzny Europa, n (%)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)
<b>Terapia dwulekowa po nieskuteczności metforminy</b>										
<b>Goke 2010</b>								*		
SAX + MET	428	57,5 (10,3)	106 (25)	212 (50)	352 (82)	1 (<1)	73 (17)	360 (84)	88,7 (18,6)	31,5 (5,7)
GPZ + MET	430	57,6 (10,4)	113 (26)	232 (54)	362 (84)	0 (0)	65 (15)	367 (85)	88,6 (19,6)	31,3 (6,2)
<b>Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika</b>										
<b>Moses 2014</b>										
SAX + MET + SUL	129	57,2 (9,6)	bd	80 (62)	59 (46)	0 (0)	70 (54)	bd	82,4 (19,9)	29,4 (5,3)
PLA + MET + SUL	128	56,8 (11,5)	bd	74 (58)	57 (45)	0 (0)	71 (55)	bd	80,3 (18,5)	29,1 (4,9)
<b>LEAD-5</b>										
GLA + MET + SUL	232	57,5 (10,5)	bd	139 (60)	bd	bd	bd	bd	85,0 (17,9)	30,3 (5,3)
PLA + MET + SUL	114	57,5 (9,6)	bd	56 (49)	bd	bd	bd	bd	85,7 (16,7)	31,3 (5,0)
<b>Bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4</b>										
<b>Scheen 2010</b>								**		
SAX + MET	403	58,8 (10,1)	111 (28)	190 (47)	273 (68)	29 (7)	34 (8)	208 (52)	bd	31,1 (5,3)
SIT + MET	398	58,1 (10,5)	120 (30)	202 (51)	259 (65)	30 (8)	40 (10)	201 (51)	bd	30,9 (5,5)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); \* inny region geograficzny: Azja (16% w grupie SAX i 15% w grupie GPZ); \*\* inne regiony geograficzne: Ameryka łacińska (31% w grupie SAX i 32% w grupie SIT) oraz południowa Afryka (17% w grupie SAX i 18% w grupie SIT).

**Tabela 22. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – cd.**

Badanie	Liczba populacji, N	Czas trwania cukrzycy, lata, średnia (SD)	HbA <sub>1c</sub> , %, średnia (SD)	HbA <sub>1c</sub> < 7%, n (%)	HbA <sub>1c</sub> ≥ 7% i < 8%, n (%)	HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% i < 9%, n (%)	HbA <sub>1c</sub> ≥ 9%, n (%)	FPG, mg/dl, średnia (SD)	PPG, mmol/l, średnia (SD)
<b>Terapia dwulekowa po nieskuteczności metforminy</b>									
<b>Goke 2010</b>									
SAX + MET	428	5,5 (4,5)	7,7 (0,9)	99 (23)	190 (44)	93 (22)	46 (11)	163 (41,2)	bd
GPZ + MET	430	5,4 (4,7)	7,7 (0,9)	105 (24)	186 (43)	105 (24)	34 (8)	161 (39,2)	bd
<b>Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika</b>									
<b>Moses 2014</b>									
SAX + MET + SUL	129	bd	8,4 (0,9)	bd	bd	bd	bd	9,0 (2,6)	14,9 (4,3)
PLA + MET + SUL	128	bd	8,2 (0,8)	bd	bd	bd	bd	8,6 (2,1)	14,7 (3,9)
<b>LEAD-5</b>									
GLA + MET + SUL	232	9,7 (6,4)	8,2 (0,9)	bd	bd	bd	bd	9,1 (2,0)	bd
PLA + MET + SUL	114	9,4 (6,2)	8,3 (0,9)	bd	bd	bd	bd	9,4 (2,0)	bd
<b>Bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4</b>									
<b>Scheen 2010</b>									
SAX + MET	403	6,3 (5,0)	7,7 (1,0)	bd	bd	bd	bd	8,9 (2,5)	bd
SIT + MET	398	6,3 (4,7)	7,7 (0,9)	bd	bd	bd	bd	8,9 (2,4)	bd

HbA<sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); FPG - zmiana poziomu glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose*); poziom glukozy po posiłku (ang. *postprandial glucose*).

### 5.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

**Tabela 23. Zestawienie punktów końcowych.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>Goke 2010</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej do uzyskanej w 52 tygodniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych raportujących co najmniej 1 zdarzenie hipoglikemii w ciągu 52 tygodni;</li> <li>zmiana masy ciała po 52 tygodniach;</li> <li>średnie nachylenie wykresu regresji zmian HbA<sub>1c</sub>;</li> <li>zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG, ang. <i>fasting plasma glucose</i>);</li> <li>zmiana poziomu insuliny, C-peptydu, glukagonu i proinsuliny na czczo;</li> <li>odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi glikemicznej na leczenie, zdefiniowane jako HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%;</li> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej u chorych z początkową wartością HbA<sub>1c</sub> ≥7,0%;</li> <li>odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi glikemicznej na leczenie, zdefiniowane jako HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0% u chorych z początkową wartością HbA<sub>1c</sub> ≥7,0%;</li> <li>zmiana funkcji komórek β;</li> <li>zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG, ang. <i>postprandial glucose</i>) w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, ang. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>);</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>Moses 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej do uzyskanej w 24 tygodniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) po 24 tygodniach;</li> <li>zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG);</li> <li>odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi glikemicznej na leczenie, zdefiniowane jako HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0% (&lt;53 mmol/mol) po 24 tygodniach;</li> <li>zmiana masy ciała;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>LEAD-5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej do uzyskanej w 26 tygodniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG);</li> <li>zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG);</li> <li>zmiana masy ciała;</li> <li>zmiana obwodu talii;</li> <li>zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi;</li> <li>częstość rytmu serca;</li> <li>zmiana funkcji komórek β (stosunek proinsuliny do C-peptydu);</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>Scheen 2010</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej do uzyskanej w 18 tygodniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi glikemicznej na leczenie, zdefiniowane jako HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%;</li> <li>odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi glikemicznej na leczenie, zdefiniowane jako HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0% u chorych z początkową wartością HbA<sub>1c</sub> ≥7,0%;</li> <li>zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG);</li> <li>zmiana poziomu insuliny, C-peptydu i proinsuliny na czczo;</li> <li>zmiana funkcji komórek β;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

### 5.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Przyczyny wykluczenia chorych z badań zestawiono w poniższej tabeli.

Analizę odsetków chorych, którzy przerywali badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz analizę zgonów przedstawiono w rozdziale 7.



**Tabela 24. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).**

Badanie, grupa	Rand omizo wani	Niespełnie nie kryteriów włączenia	Wycofanie zgody/dec yzja chorego	Zdarzenia niepożąda ne	Nieprawid łowe włączenie do badania	Odstępstw a od protokołu	Zgon	Utrata z obserwacji	Powody związane z bezpiecze ństwem	Brak skuteczno ści	Inne przyczyny	Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie
<b>Terapia dwulekowa po nieskuteczności metforminy</b>												
<b>Goke 2010</b>												
SAX + MET	428	70 (16)	19 (4)	10 (2)	8 (2)	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	1 (<1)	312 (73)
GPZ + MET	430	66 (15)	18 (4)	7 (2)	4 (<1)	7 (2)	2 (<1)	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	3 (<1)	321 (75)
<b>Terapia dwulekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika</b>												
<b>Moses 2014</b>												
SAX + MET + SUL	129	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	0 (0)	2 (26)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (6)	1 (<1)	113 (88)
PLA + MET + SUL	128	1 (<1)	3 (2)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (5)	1 (<1)	113 (88)
<b>LEAD-5</b>												
GLA + MET + SUL	232	0 (0)	0 (0)	5 (2)	0 (0)	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	2 (<1)	219 (94)
PLA + MET + SUL	114	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (11)	3 (3)	96 (84)
<b>Bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4</b>												
<b>Scheen 2010</b>												
SAX + MET	403	14 (3)	5 (1)	8 (2)	7 (2)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	2 (<1)	365 (91)
SIT + MET	398	7 (2)	4 (1)	7 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	3 (<1)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	374 (94)

SAX – saksagliptyna; MET – metformina; GPZ – glipizyd; GLY – gliburyd; SUL – pochodna sulfonilomocznika; SIT – sitagliptyna;

\* pogorszenie cukrzycy typu 2; \*\* CrCl <1,0 ml/s lub zwiększenie stężenia kreatyniny ≥38,1 ml/s powyżej wartości początkowej; # populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; ## powody administracyjne.

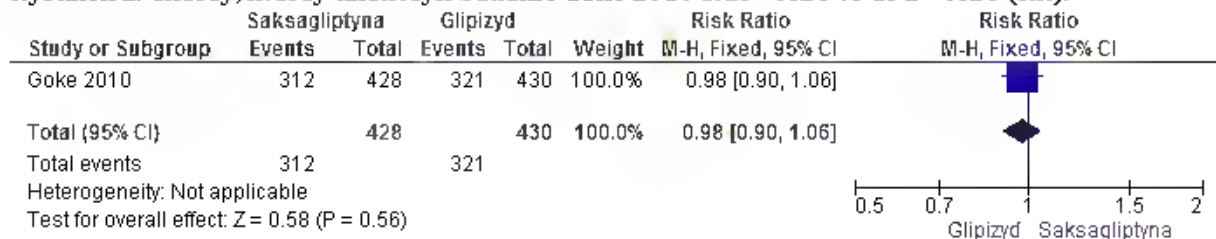
W badaniach Goke 2010, Moses 2014 i Scheen 2010 odsetki chorych, którzy ukończyli badanie był porównywalny w grupach saksagliptyny i komparatora (odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,90; 1,06], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNT=na; RR=0,99 [95%CI: 0,91; 1,09], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,09; 0,07], p=ns; NNT=na oraz RR=0,96 [95%CI: 0,93; 1,003], p=0,07; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; 0,003], p=0,07; NNT=na).

W badaniu LEAD-5 chorzy z grupy insuliny glargine istotnie statystycznie częściej pozostawali w badaniu niż chorzy z grupy placebo (RR=1,12 [95%CI: 1,03; 1,22], p=0,009; RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,006; NNT<sub>26 tyg.</sub>=9 [95%CI: 5; 34]). Głównym powodem nie ukończenia badania w grupie placebo był brak skuteczności.

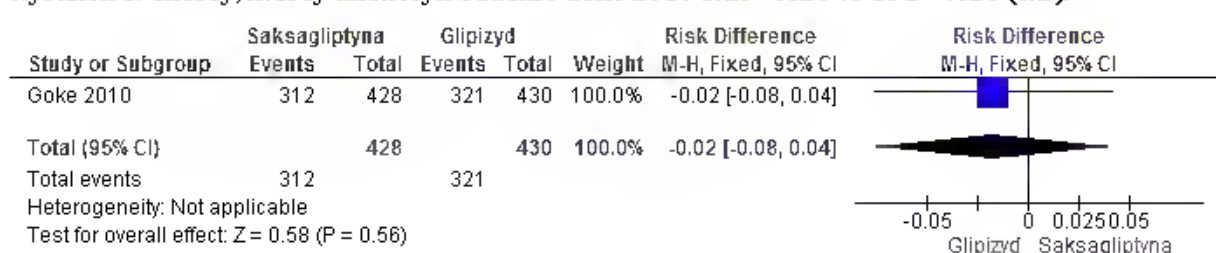
**Tabela 25. Chorzy, którzy ukończyli badania.**

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<b>Terapia dwulekowa po nieskuteczności MET</b>						
SAX vs GPZ	428/430	0,98 [0,90; 1,06]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
<b>Terapia dwulekowa po nieskuteczności MET + SUL</b>						
SAX vs PLA	129/128	0,99 [0,91; 1,09]	ns	-0,01 [-0,09; 0,07]	ns	na
GLA vs PLA	232/114	1,12 [1,03; 1,22]	0,009	0,10 [0,03; 0,18]	0,006	9 [5; 34]
<b>Bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4</b>						
SAX vs SIT	403/398	0,96 [0,93; 1,003]	0,07	-0,03 [-0,07; 0,003]	0,07	na

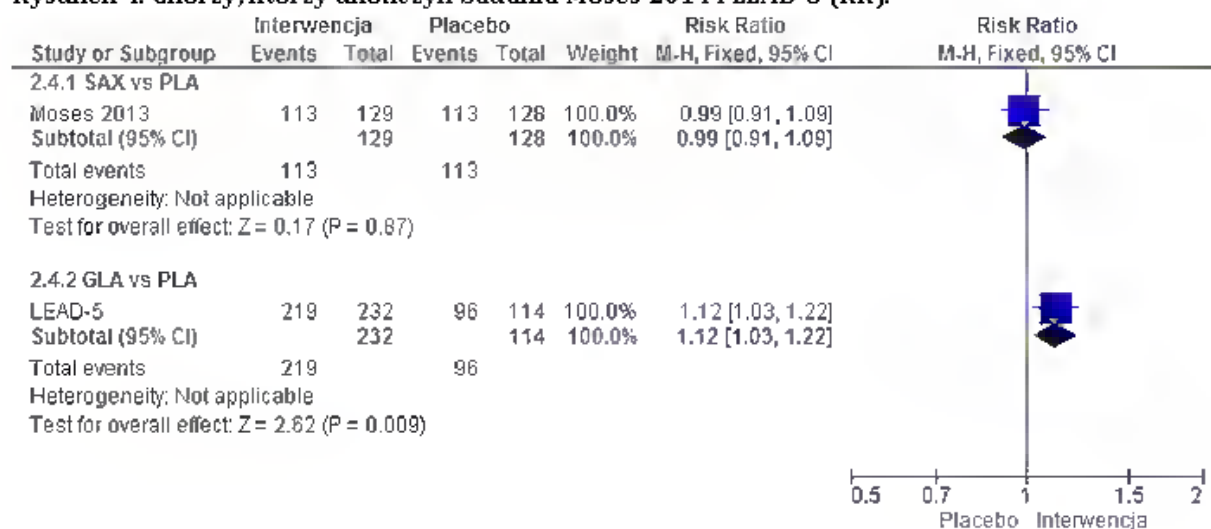
**Rysunek 2. Chorzy, którzy ukończyli badanie Goke 2010 SAX + MET vs GPZ + MET (RR).**



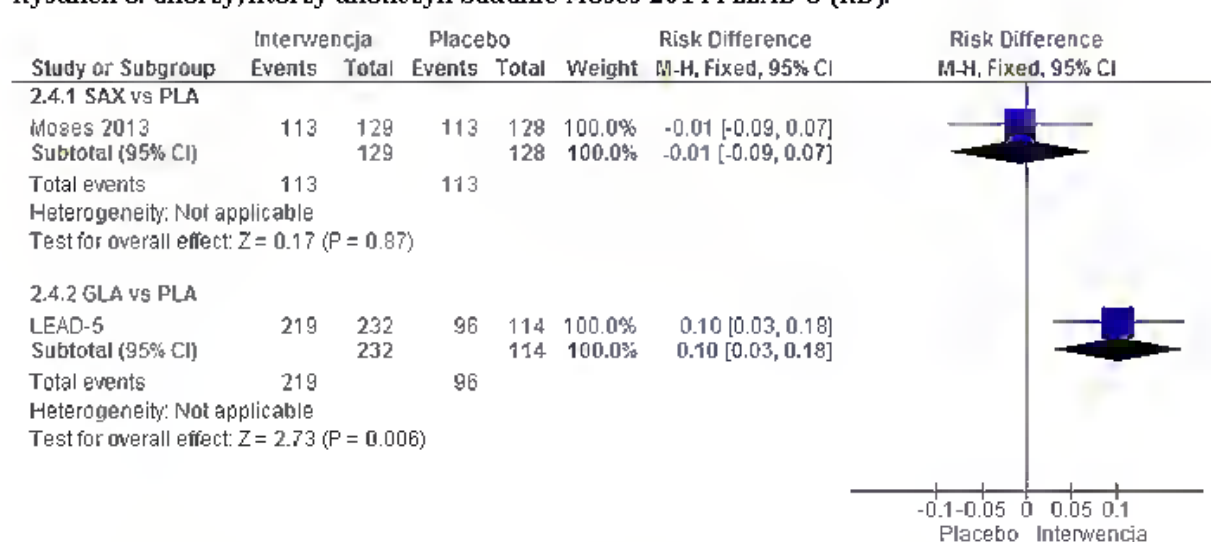
**Rysunek 3. Chorzy, którzy ukończyli badanie Goke 2010 SAX + MET vs GPZ + MET (RD).**



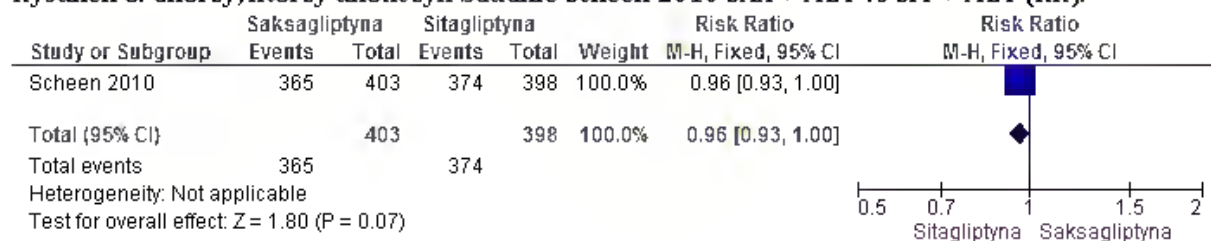
**Rysunek 4. Chorzy, którzy ukończyli badania Moses 2014 i LEAD-5 (RR).**



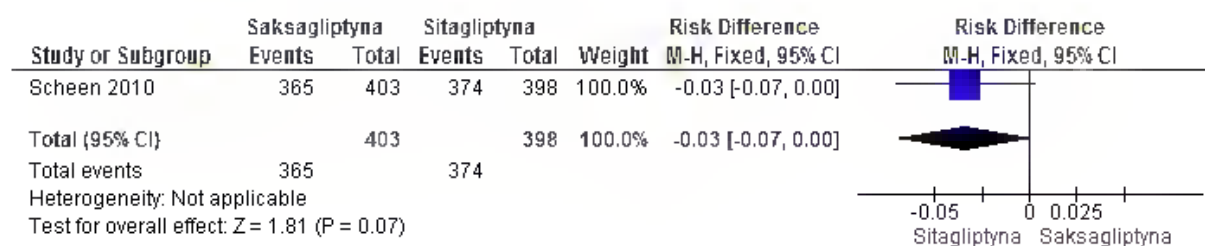
**Rysunek 5. Chorzy, którzy ukończyli badanie Moses 2014 i LEAD-5 (RD).**



**Rysunek 6. Chorzy, którzy ukończyli badanie Scheen 2010 SAX + MET vs SIT + MET (RR).**



Rysunek 7. Chorzy, którzy ukończyli badanie Scheen 2010 SAX + MET vs SIT + MET (RD).



## 6 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą (porównanie bezpośrednie, *head-to-head*):

- w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy – badanie Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET;
- po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika – badanie Moses 2014: SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL;
- bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4 – badanie Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET.

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) z insuliną (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Moses 2014 (SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL) i LEAD-5 (GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL), zgodnie z poniższym schematem.

**Rysunek 8. Schemat porównania pośredniego SAX + MET + SUL z GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL.**



W celu porównania pośredniego saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) z insuliną (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) wykorzystano metodę Buchera<sup>22</sup> (patrz aneks 12.1).

Dodatkowo przedstawiono wyniki przedłużonej obserwacji badania Goke 2010 (publikacja Goke 2013 – okres obserwacji 104 tygodnie).

W analizie skuteczności uwzględniono m.in. następujące punkty końcowe:

- HbA<sub>1c</sub> (osiąganie wartości docelowych, średnia zmiana względem wartości początkowych),
- zmiana masy ciała.
- zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG),

- zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG),

W badaniach włączonych do przeglądu analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w większości badań została zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oszacowano co najmniej raz parametr skuteczności poza oszacowaniem wyjściowym.

## **6.1 Terapia dwulekowa po nieskuteczności metforminy – SAX + MET vs GPZ + MET**

Skuteczność saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z glipizydem w skojarzeniu z metforminą w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy oceniano w badaniu Goke 2010. Okres obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie. Dodatkowo, w publikacji Goke 2013 przedstawiono wyniki badania po 104 tygodniach obserwacji.

Do analizy skuteczności w badaniu włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość danego parametru (populacja *Full Analysis Set*). Dodatkowo przedstawiono wyniki zmiany wartości HbA<sub>1c</sub> w populacji *Per Protocol* (chorych, którzy ukończyli 52 tygodni leczenia, i u których po tym czasie oceniono wartość HbA<sub>1c</sub>).

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności dla saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z glipizydem w skojarzeniu z metforminą stosowanymi w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy raportowane w publikacjach Goke 2010 i Goke 2013.

**Tabela 26. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 52 tyg. obserwacji.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji <i>Per Protocol</i> , p.p., średnia (SD)/N	Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji <i>Full Analysis Set</i> , p.p., średnia (SD)/N	Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, n (%) / N	Zmiana HbA <sub>1c</sub> w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥7,0%, p.p., średnia (SD)/N	Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0% w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥7,0%, n (%) / N
<b>Goke 2010</b>						
SAX + MET	428	-0,74 (0,65)/293	-0,57 (bd)/bd	152 (35,9)/423	-0,65 (0,88)/324	138 (42,6)/324
GPZ + MET	430	-0,80 (0,65)/293	-0,66 (bd)/bd	145 (34,3)/423	-0,77 (0,89)/320	153 (47,8)/320

**Tabela 27. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 52 tyg. obserwacji cd.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zmiana masy ciała od wartości początkowej, kg, średnia (SD)/N	Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG), mg/dl, średnia (SD)/N	Zmiana poziomu insuliny na czczo, µU/ml, średnia (SD)/N	Zmiana poziomu C-peptydu na czczo, ng/ml, średnia (SD)/N	Zmiana poziomu glukagonu na czczo, pg/ml, średnia (SD)/N	Zmiana poziomu proinsuliny na czczo, pmol/l, średnia (SD)/N	Zmiana funkcji komórek β,* %, średnia (SD)/N
<b>Goke 2010</b>								
SAX + MET	428	-1,1 (bd)/424	-9 (32,79)/420	1,0 (10,44)/374	0,10 (1,23)/357	1,8 (25,87)/384	-1,1 (23,39)/393	7,4 (46,90)/341
GPZ + MET	430	1,1 (bd)/426	-16 (32,79)/420	1,2 (10,46)/375	0,25 (1,21)/358	6,6 (25,91)/374	4,4 (23,47)/389	21,7 (46,93)/336

\* na podstawie wskaźnika funkcji komórki HOMA 2β.

**Tabela 28. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 104 tyg. obserwacji.**

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji <i>Full Analysis Set</i> , p.p., średnia (SD)/ N	Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0% w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥7,0%, n (%) / N	Zmiana masy ciała od wartości początkowej, kg, średnia (SD)/ N	Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG), mg/dl, średnia (SD)/ N
<b>Goke 2013</b>					
SAX + MET	428	-0,41 (0,82)/423	75 (23,1)/324	-1,5 (4,12)/424	-12,5 (3,89)/420
GPZ + MET	430	-0,35 (0,82)/423	73 (22,7)/322	1,3 (4,13)/426	-9,8 (4,12)/420



### 6.1.1 Zmiana HbA<sub>1c</sub> w populacji *Full Analysis Set*

W badaniu Goke 2010 w populacji *Full Analysis Set* po 52 tygodniach obserwacji średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> wynosiła -0,57 p.p. w grupie saksagliptyny i -0,66 p.p. w grupie glipizydu (brak danych dotyczących odchyłeń standardowych).

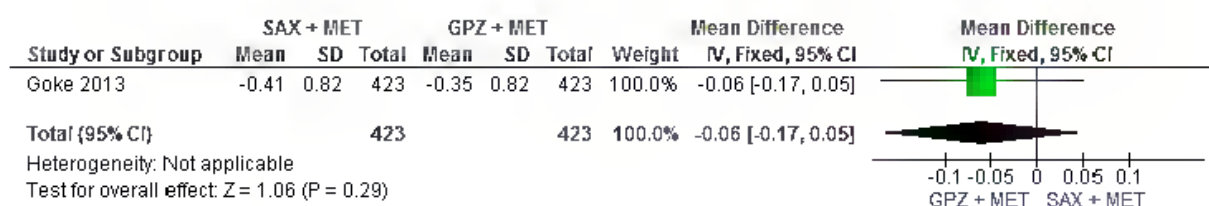
Po 104 tygodniach obserwowano zbliżoną redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupach saksagliptyny i glipizydu (MD=-0,06 [-0,17; 0,05], p=ns).

Tabela 29. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2013 SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana HbA<sub>1c</sub> w populacji *Full Analysis Set*.

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95% CI]	p
Zmiana HbA <sub>1c</sub> w populacji <i>Full Analysis Set</i> po 104 tyg.	424/426	-0,06 [-0,17; 0,05]	ns

\* zmiana dotyczy punktów procentowych.

Rysunek 9. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana HbA<sub>1c</sub> w populacji *Full Analysis Set* po 104 tyg. (MD).



### 6.1.2 Zmiana HbA<sub>1c</sub> w populacji *Per Protocol*

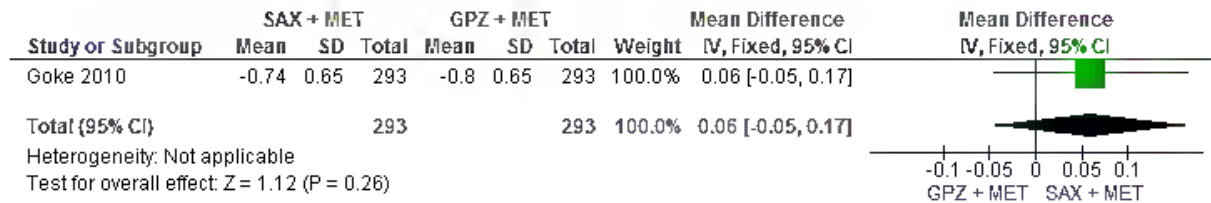
W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę wartości HbA<sub>1c</sub> w populacji *Per Protocol* w grupach saksagliptyny i glipizydu (MD=0,06 [-0,05; 0,17], p=ns).

Tabela 30. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji *Per Protocol*.

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95% CI]	p
Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji <i>Per Protocol</i> po 52 tyg.	293/293	0,06 [-0,05; 0,17]	ns

\* zmiana dotyczy punktów procentowych.

Rysunek 10. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET - zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji *Per Protocol* (MD).



### 6.1.3 Zmiana HbA<sub>1c</sub> w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0%

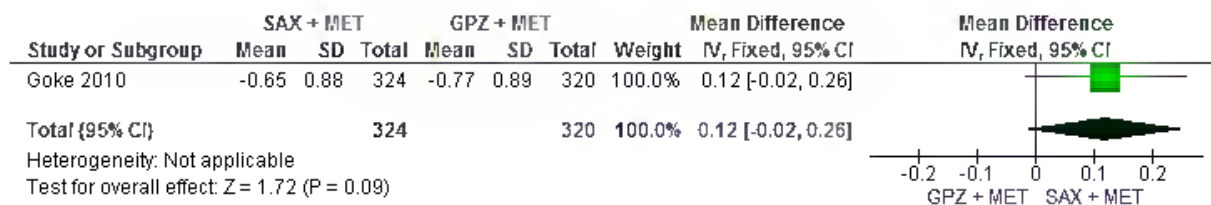
W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę wartości HbA<sub>1c</sub> w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% w grupach saksagliptyny i glipizydu (MD=0,12 [-0,02; 0,26], p=0,09).

Tabela 31. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET - zmiana HbA<sub>1c</sub> w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0%.

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95% CI]	p
Zmiana HbA <sub>1c</sub> w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,0% po 52 tyg.	324/320	0,12 [-0,02; 0,26]	0,09

\* zmiana dotyczy punktów procentowych.

Rysunek 11. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET - zmiana HbA<sub>1c</sub> w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% (MD).



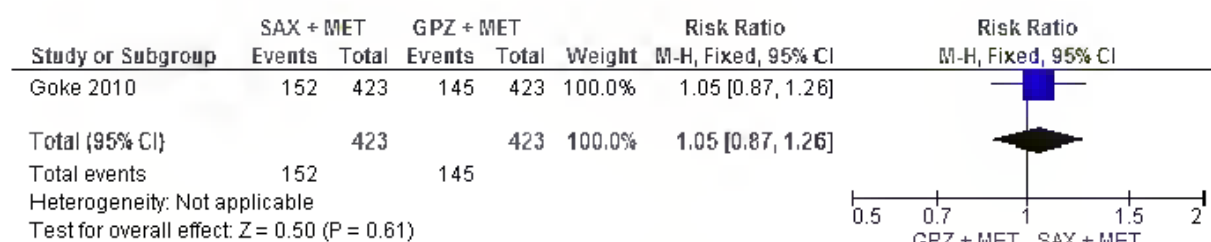
### 6.1.4 Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%

W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji odsetki chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5% były porównywalne w grupach saksagliptyny i glipizydu (RR=1,05 [95% CI: 0,87; 1,26], p=ns; RD=0,02 [95% CI: -0,05; 0,08], p=ns; NNT=na).

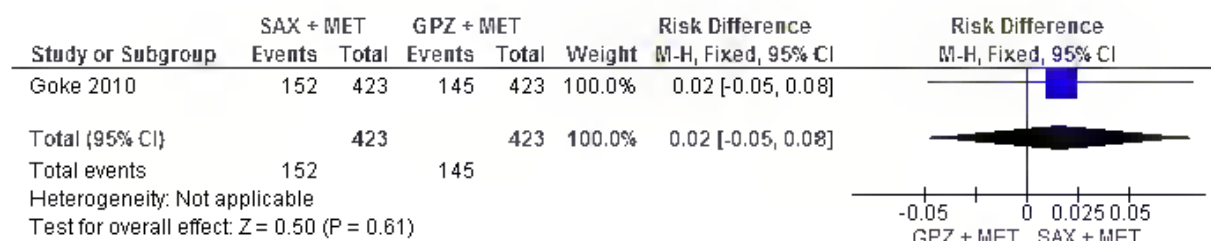
**Tabela 32. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%.**

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% po 52 tyg.	423/423	1,05 [0,87; 1,26]	ns	0,02 [-0,05; 0,08]	ns	na

**Rysunek 12. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% (RR).**



**Rysunek 13. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% (RD).**



### 6.1.5 Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub><7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0%

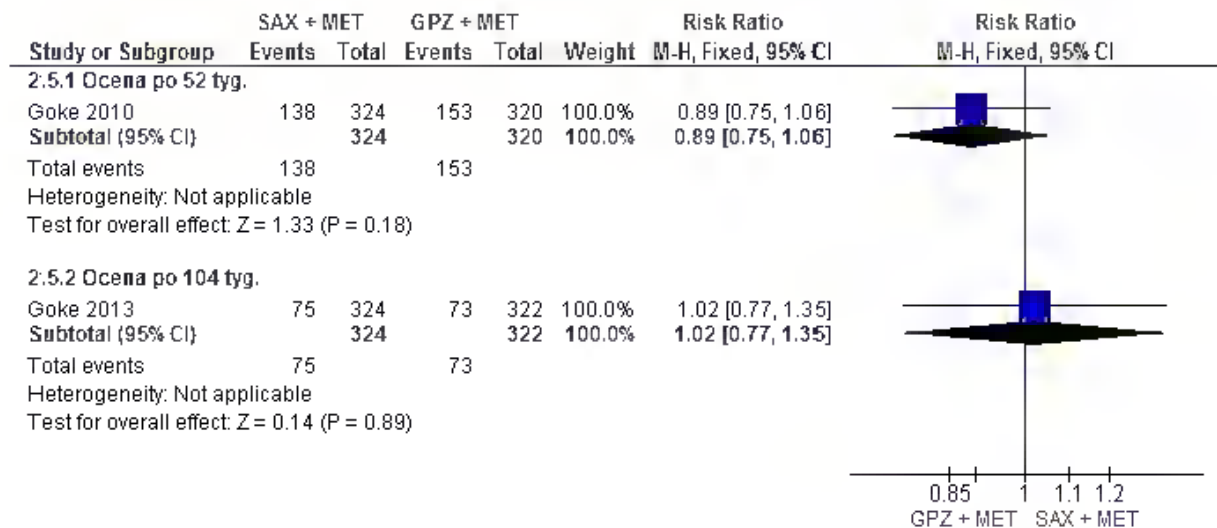
W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji odsetki chorych osiągających HbA<sub>1c</sub><7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0% były porównywalne w grupach saksagliptyny i glipizydu (RR=0,89 [95%CI: 0,75; 1,06], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,13; 0,02], p=ns; NNT=na).

Po 104 tyg. obserwowano zbliżone odsetki chorych osiągających HbA<sub>1c</sub><7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0% w grupach saksagliptyny i glipizydu (RR=1,02 [95%CI: 0,77; 1,35], p=ns; RD=0,005 [95%CI: -0,06; 0,07], p=ns; NNH=na).

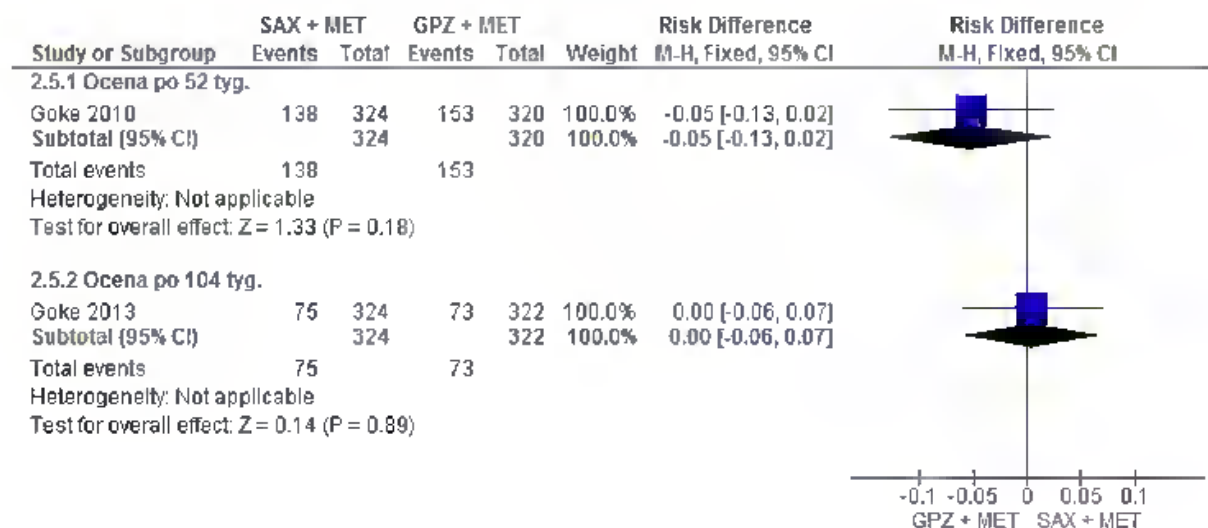
**Tabela 33. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub><7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0%.**

	N <sub>i</sub> /N k	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0% w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥7,0%, ocena po 52 tyg.	324/320	0,89 [0,75; 1,06]	ns	-0,05 [-0,13; 0,02]	ns	na
Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0% w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥7,0%, ocena po 104 tyg.	324/322	1,02 [0,77; 1,35]	ns	0,005 [-0,06; 0,07]	ns	na

**Rysunek 14. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub><7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0% (RR).**



Rysunek 15. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających  $HbA_{1c} < 7,0\%$  w populacji chorych z początkowym  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$  (RD).



### 6.1.6 Zmiana masy ciała

W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji w grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie większy spadek masy ciała niż w grupie glipizydu (-1,1 kg vs 1,1 kg,  $p < 0,0001$ ; brak danych dotyczących odchyłeń standardowych).

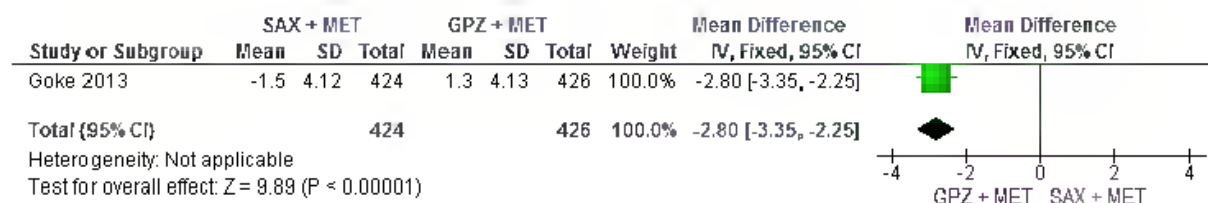
Po 104 tygodniach obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w grupie saksagliptyny w porównaniu do grupy glipizydu (MD=-2,80 kg [-3,35; -2,25],  $p < 0,00001$ ).

Tabela 34. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana masy ciała.

	$N_i/N_k$	MD* [95%CI]	p
Zmiana masy ciała po 104 tyg.	424/426	-2,80 [-3,35; -2,25]	<0,00001

\* wartości w kg.

Rysunek 16. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana masy ciała (MD).



### 6.1.7 Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)

W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji w grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie **mniejszą redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG)** w porównaniu do obserwowanej w grupie glipizydu (MD=7,00 mg/dl [2,57; 11,43], p=0,002).

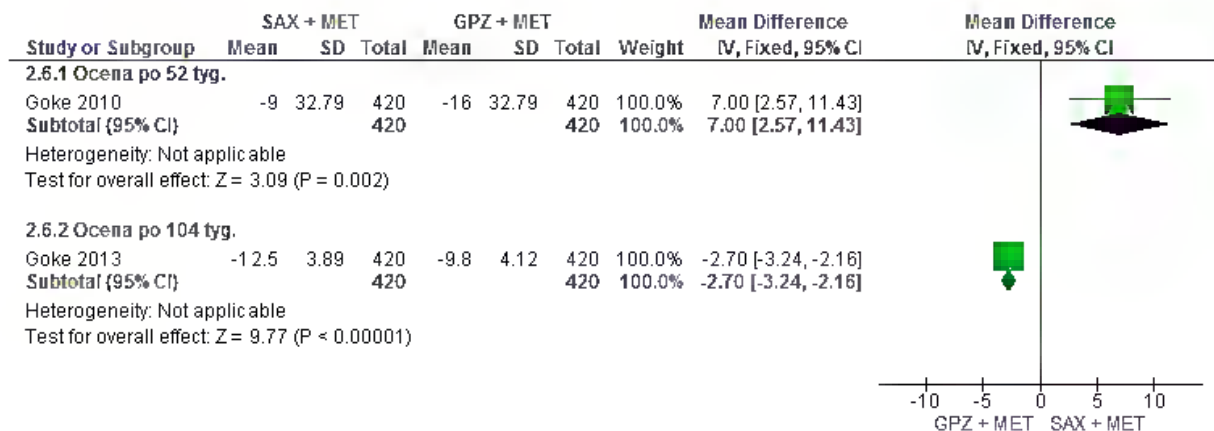
Po 104 tygodniach w grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie **większą redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG)** w porównaniu do obserwowanej w grupie glipizydu (MD=-2,70 mg/dl [-3,24; -2,16], p<0,00001).

Tabela 35. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG).

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) po 52 tyg.	420/420	7,00 [2,57; 11,43]	0,002
Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) po 104 tyg.	420/420	-2,70 [-3,24; -2,16]	<0,00001

\* wartości w mg/dl.

Rysunek 17. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) (MD).



### 6.1.8 Zmiana poziomu insuliny na czczo

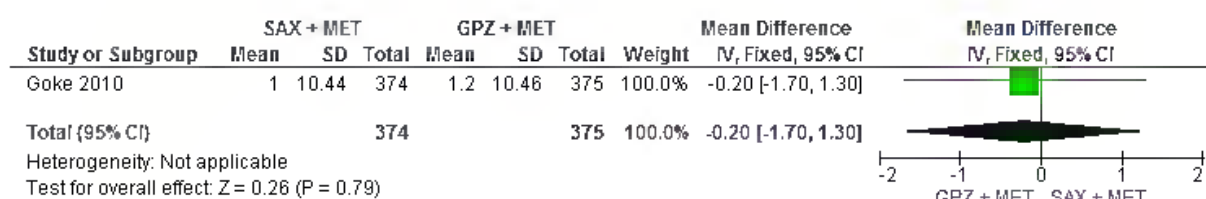
W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę poziomu insuliny na czczo w grupach saksagliptyny i glipizydu (MD=-0,20 μU/ml [-1,70; 1,30], p=ns).

Tabela 36. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu insuliny na czczo.

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Zmiana poziomu insuliny na czczo po 52 tyg.	374/375	-0,20 [-1,70; 1,30]	ns

\* wartości w µU/ml.

Rysunek 18. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu insuliny na czczo (MD).



### 6.1.9 Zmiana poziomu C-peptydu na czczo

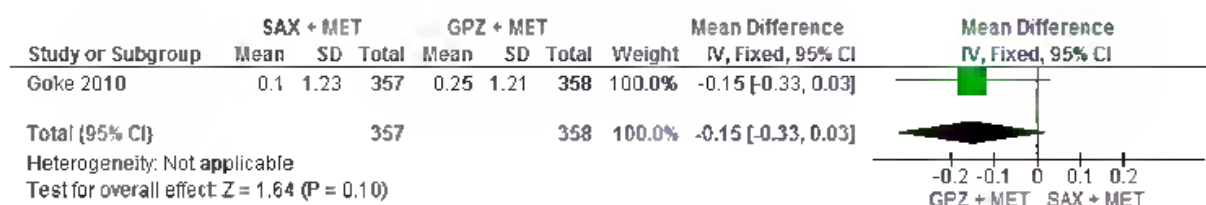
W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę poziomu C-peptydu na czczo w grupach saksagliptyny i glipizydu (MD=-0,15 ng/ml [-0,33; 0,03], p=0,10).

Tabela 37. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu C-peptydu na czczo.

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Zmiana poziomu C-peptydu na czczo po 52 tyg.	357/358	-0,15 [-0,33; 0,03]	0,10

\* wartości w ng/ml.

Rysunek 19. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu C-peptydu na czczo (MD).



### 6.1.10 Zmiana poziomu glukagonu na czczo

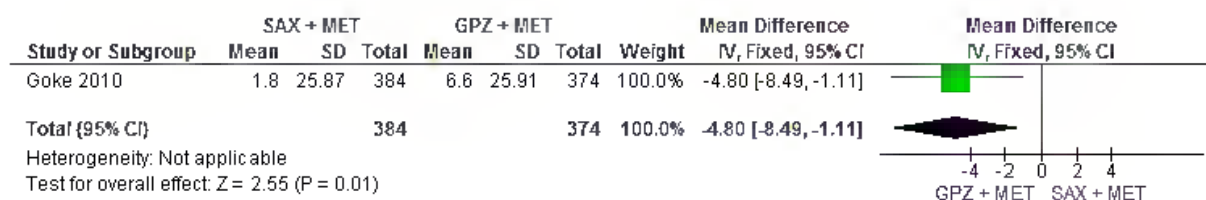
W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach w grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze zwiększenie poziomu glukagonu na czczo w porównaniu do obserwowanego w grupie glipizydu (MD=-4,80 pg/ml [-8,49; -1,11], p=0,01).

**Tabela 38. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukagonu na czczo.**

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Zmiana poziomu glukagonu na czczo po 52 tyg.	384/374	-4,80 [-8,49; -1,11]	0,01

\* wartości w pg/ml.

**Rysunek 20. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukagonu na czczo (MD).**



### 6.1.11 Zmiana poziomu proinsuliny na czczo

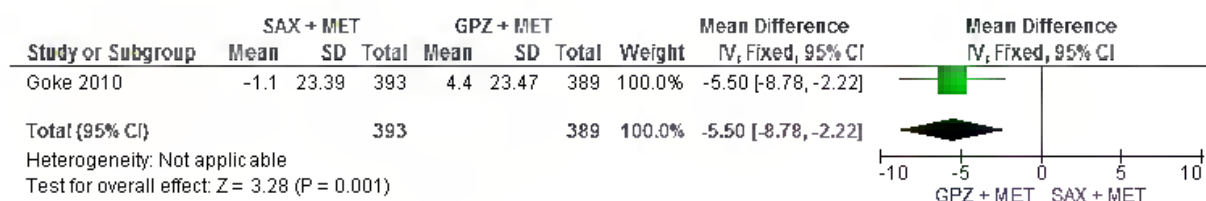
W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach w grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu proinsuliny na czczo w porównaniu do obserwowanej w grupie glipizydu (MD=-5,50 pmol/l [-8,78; -2,22], p=0,001).

**Tabela 39. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu proinsuliny na czczo.**

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Zmiana poziomu proinsuliny na czczo po 52 tyg.	393/389	-5,50 [-8,78; -2,22]	0,001

\* wartości w pmol/l.

**Rysunek 21. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu proinsuliny na czczo (MD).**



### 6.1.12 Zmiana funkcji komórek β

W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach w grupie glipizydu obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę funkcji komórek β (zmiana wskaźnika funkcji komórki HOMA 2β) w porównaniu do obserwowanej w grupie saksagliptyny (MD=-14,30% [-21,37; -7,23], p<0,0001).

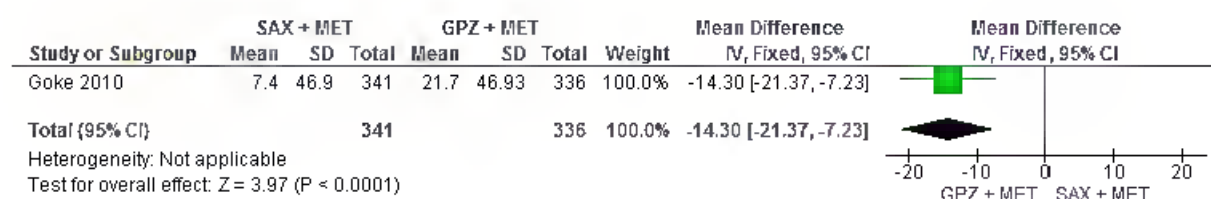


Tabela 40. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana funkcji komórek  $\beta$ .

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95% CI]	p
Zmiana funkcji komórek $\beta$ po 52 tyg.	341/336	-14,30 [-21,37; -7,23]	<0,0001

\* wartości w %.

Rysunek 22. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana funkcji komórek  $\beta$  (MD).



## 6.2 Terapija trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania saksagliptyny z insuliną glargine w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań porównujących oba leki), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie 2 włączonych badań (SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL i GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL).

Okres obserwacji w badaniu Moses 2014 (SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL) wynosił 24 tygodnie, natomiast w badaniu LEAD-5 (GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL) – 26 tygodni.

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

Stosowanie saksagliptyny i insuliny glargine powodowało zbliżoną redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> (MD=-0,19 [95% CI: -1,13; 0,75], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 41. Analiza skuteczności SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia (SD)	SAX/GLA vs PLA MD [95% CI]	SAX vs GLA, MD [95% CI]
zmiana HbA <sub>1c</sub> P-P.	SAX	127	-0,74 (0,83)	-0,66 [-0,87; -0,45]	-0,19 [-1,13; 0,75]
	PLA	127	-0,08 (0,86)		
	GLA	232*	-1,09 (1,37)	-0,85 [-1,13; -0,57]	
	PLA	114*	-0,24 (1,17)		

\* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy, przyjęto liczebność populacji ITT.

### 6.2.2 Odsetek chorych osiągających $HbA_{1c} < 7,0\%$

Zbliżony odsetek chorych stosujących saksagliptynę i insulinę glargine osiągał wartość  $HbA_{1c} < 7,0\%$  (RR=1,12 [95%CI: 0,53; 2,37], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

**Tabela 42. Analiza skuteczności SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – odsetek chorych osiągających  $HbA_{1c} < 7,0\%$ .**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	SAX/ GLA vs PLA RR [95% CI]	SAX vs GLA, RR [95% CI]
odsetek chorych osiągających $HbA_{1c} < 7,0\%$ , n (%)	SAX	127	39 (30,7)	3,25 [1,79; 5,91]	<b>1,12 [0,53; 2,37]</b>
	PLA	127	12 (9,4)		
	GLA	232*	106 (45,8)†	2,89 [1,85; 4,52]	
	PLA	114*	18 (15,5) †		

\* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy, przyjęto liczebność populacji ITT; † w publikacji podano jedynie odsetki chorych, liczby chorych obliczono przy założeniu oceny punktu końcowego w populacji ITT.

### 6.2.3 Zmiana masy ciała

Stosowanie saksagliptyny powodowało istotnie statystycznie mniejszy wzrost masy ciała chorych niż stosowanie insuliny glargine (MD=1,22 kg [95% CI: 0,09; 2,35]).

**Tabela 43. Analiza skuteczności SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – zmiana masy ciała.**

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia (SD)	SAX/ GLA vs PLA MD [95% CI]	SAX vs GLA, MD [95% CI]
zmiana masy ciała, kg	SAX	129*	0,2 (2,2)	0,80 [0,27; 1,33]	<b>1,22 [0,09; 2,35]</b>
	PLA	128*	-0,6 (2,1)		
	GLA	232**	1,6 (5,03)	2,02 [1,02; 3,02]	
	PLA	114**	-0,42 (4,16)		

\* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy, przyjęto liczbę chorych randomizowanych; \*\* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy, przyjęto liczebność populacji ITT.

### 6.2.4 Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)

Stosowanie saksagliptyny powodowało mniejszą redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG) w porównaniu do stosowania insuliny glargine (MD=-1,88 mmol/l), jednak ze względu na brak danych dotyczących parametrów zmienności w badaniu LEAD-5 nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyniku.

**Tabela 44. Analiza skuteczności SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG).**

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia (SD)	SAX/GLA vs PLA MD [95% CI]	SAX vs GLA, MD [95% CI]
zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG), mmol/l	SAX	121	-0,29 (2,30)	-0,44 [-1,01; 0,13]	<b>-1,88 [bd]</b>
	PLA	123	0,15 (2,24)		
	GLA	232*	-1,79 (bd)	-2,32 [bd]	
	PLA	114*	0,53 (bd)		

\* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy, przyjęto liczebność populacji ITT.

### 6.2.5 Zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG)

Stosowanie saksagliptyny powodowało mniejszą redukcję poziomu glukozy po posiłku (PPG) w porównaniu do stosowania insuliny glargine (MD=-0,71 mmol/l), jednak ze względu na brak danych dotyczących parametrów zmienności w badaniu LEAD-5 nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyniku.

**Tabela 45. Analiza skuteczności SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG).**

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia (SD)	SAX/GLA vs PLA MD [95% CI]	SAX vs GLA, MD [95% CI]
zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG), mmol/l	SAX	115	-0,65 (3,56)	-0,93 [-1,84; -0,02]	<b>-0,71 [bd]</b>
	PLA	113	0,28 (3,47)		
	GLA	232*	-1,61 (bd)	-1,64 [bd]	
	PLA	114*	0,03 (bd)		

\* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy, przyjęto liczebność populacji ITT.

## 6.3 Bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4 – SAX + MET vs SIT + MET

Skuteczność saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z innym inhibitorem DPP-4 (sitagliptyną) w skojarzeniu z metforminą oceniano bezpośrednio w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy, w badaniu Scheen 2010. Okres obserwacji w badaniu wynosił 18 tygodni.

Do analizy skuteczności w badaniu włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość danego parametru (populacja *Full Analysis Set*). Dodatkowo przedstawiono wyniki zmiany wartości HbA<sub>1c</sub> w populacji *Per Protocol* (chorych, którzy ukończyli 18 tygodni leczenia, i u których nie obserwowano istotnych odstępstw od protokołu).

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny skuteczności dla saksagliptyny 5 mg/d w porównaniu z sitagliptyną 100 mg/d stosowanymi w skojarzeniu z metforminą, w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy raportowane w publikacji Scheen 2010.

**Tabela 46. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników 18 tyg. obserwacji.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji <i>Per Protocol</i> , p.p., średnia (SD)/N	Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji <i>Full Analysis Set</i> , p.p., średnia (SD)/N	Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, n (%) /N	Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0% w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥7,0%, n (%) /N	Zmiana masy ciała od wartości początkowej, kg (SD)/N
<b>Scheen 2010</b>						
SAX + MET	403	-0,52 (0,71)/334	-0,42 (bd)/397	105 (26,3)/399	97 (33,0)/294	-0,4 (bd)/bd
SIT + MET	398	-0,62 (0,70)/343	-0,59 (bd)/392	114 (29,1)/392	117 (39,1)/299	-0,4 (bd)/bd

**Tabela 47. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 18 tyg. obserwacji cd.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG), mmol/l, średnia (SD)/N	Zmiana poziomu insuliny po posiłku, µmol/l, średnia (SD)/N	Zmiana poziomu glukagonu po posiłku, pmol/l, średnia (SD)/N	Zmiana poziomu proinsuliny po posiłku, pmol/l, średnia (SD)/N	Zmiana poziomu C-peptydu po posiłku, nmol/l, średnia (SD)/N	Zmiana funkcji komórek β, * %, średnia (SD)/N
<b>Scheen 2010</b>							
SAX + MET	403	-0,60 (1,61)/397	-0,5 (52,49)/354	-0,1 (7,22)/343	-2,4 (16,48)/359	0,05 (0,40)/332	11,0 (28,98)/324
SIT + MET	398	-0,90 (1,60)/392	-3,0 (52,53)/357	-1,0 (7,18)/339	-3,4 (16,46)/358	0,01 (0,39)/342	13,1 (28,88)/334

\* na podstawie wskaźnika funkcji komórki HOMA 2β.

### 6.3.1 Zmiana HbA<sub>1c</sub> w populacji *Full Analysis Set*

W badaniu Scheen 2010 w populacji *Full Analysis Set* średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> wynosiła -0,42 p.p. w grupie saksagliptyny i -0,59 p.p. w grupie sitagliptyny (brak danych dotyczących odchyłeń standardowych; MD=0,17 [95%CI: 0,06; 0,28]). W badaniu przyjęto, że hipoteza *non-inferiority* jest spełniona, gdy górna granica 95%CI wynosi <0,3 p.p.

### 6.3.2 Zmiana HbA<sub>1c</sub> w populacji *Per Protocol*

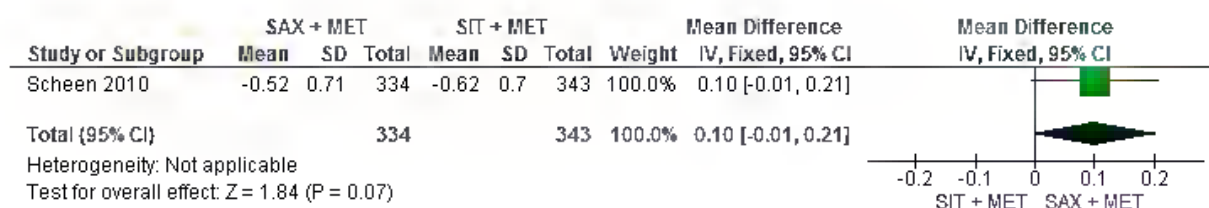
W badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę wartości HbA<sub>1c</sub> w populacji *Per Protocol* w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (MD=0,10 [95%CI: -0,01; 0,21], p=0,07).

Tabela 48. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MST vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji *Per Protocol*.

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowej po 18 tyg. w populacji <i>Per Protocol</i>	334/343	0,10 [-0,01; 0,21]	0,07

\* zmiana dotyczy punktów procentowych.

Rysunek 23. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji *Per Protocol* (MD).



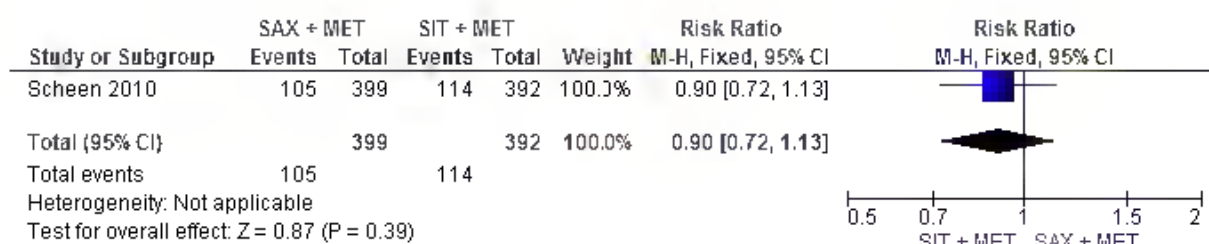
### 6.3.3 Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%

W badaniu Scheen 2010 odsetki chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% były porównywalne w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (RR=0,90 [95%CI: 0,72; 1,13], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,03], p=ns; NNT=na).

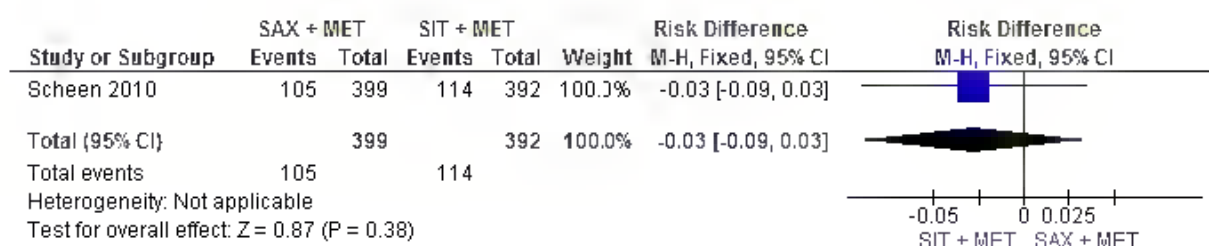
**Tabela 49. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%.**

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	399/392	0,90 [0,72; 1,13]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns	na

**Rysunek 24. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% (RR).**



**Rysunek 25. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% (RD).**



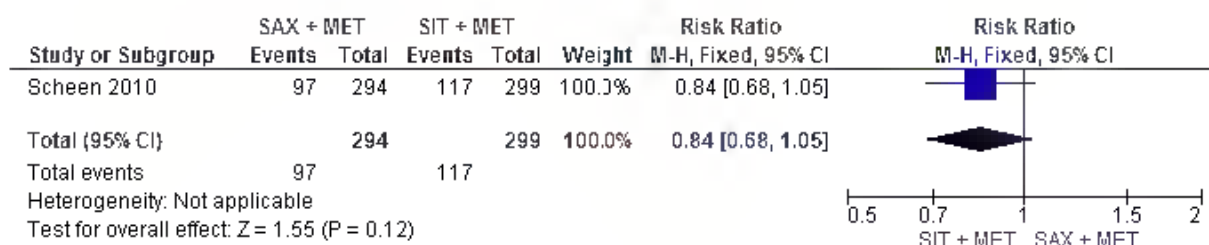
### 6.3.4 Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> <7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub> ≥7,0%

W badaniu Scheen 2010 odsetki chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> <7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% były porównywalne w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (RR=0,84 [95%CI: 0,68; 1,05], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,14; 0,02], p=ns; NNT=na).

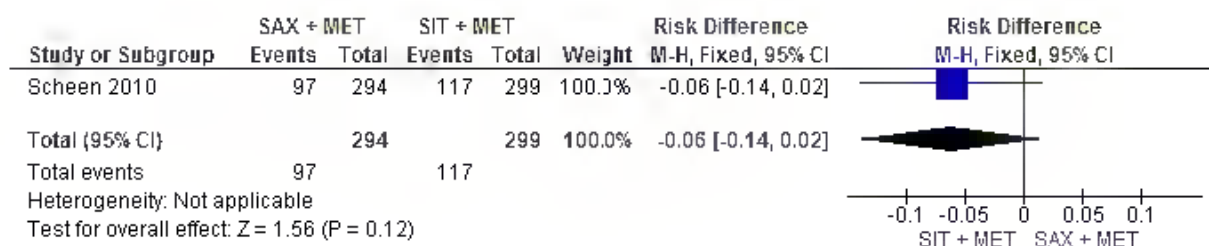
**Tabela 50. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub><7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0%.**

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0% w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥7,0%	294/299	0,84 [0,68; 1,05]	ns	-0,06 [-0,14; 0,02]	ns	na

**Rysunek 26. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub><7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0% (RR).**



**Rysunek 27. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub><7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0% (RD).**



### 6.3.5 Zmiana masy ciała

W badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach w grupie saksagliptyny i placebo obserwowano taki sam spadek masy ciała chorych (odpowiednio: 0,4 kg vs 0,4 kg [brak danych dotyczących parametrów zmienności]).

### 6.3.6 Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)

W badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach w grupie sitagliptyny obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG) w porównaniu do obserwowanej w grupie saksagliptyny (MD=0,30 mmol/l [95%CI: 0,08; 0,52], p=0,009).

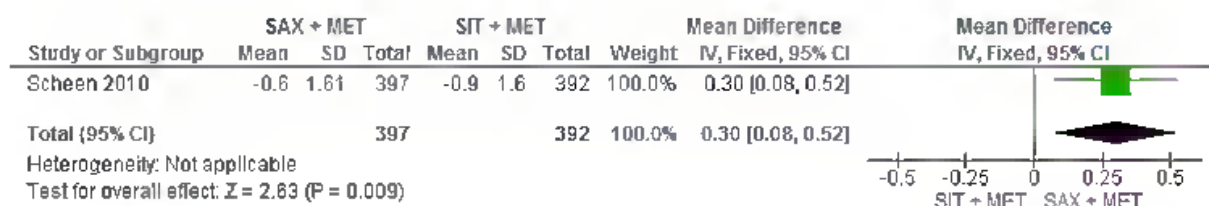


**Tabela 51. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG).**

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) po 18 tyg.	397/392	0,30 [0,08; 0,52]	0,009

\* wartości w mmol/l.

**Rysunek 28. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) (MD).**



### 6.3.7 Zmiana poziomu insuliny na czczo

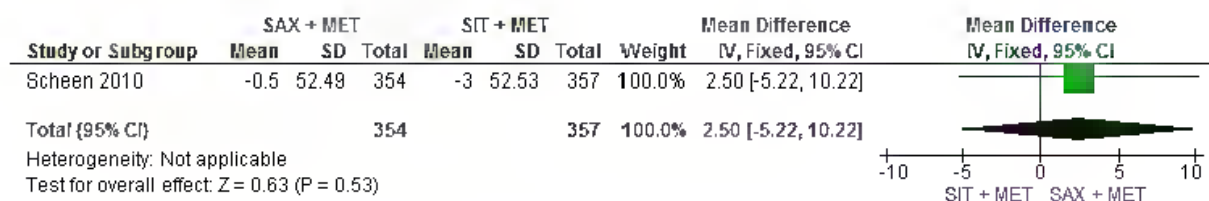
W badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę poziomu insuliny na czczo w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (MD=2,50 µmol/l [95%CI: -5,22; 10,22], p=ns).

**Tabela 52. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu insuliny na czczo.**

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Zmiana poziomu insuliny na czczo po 18 tyg.	354/357	2,50 [-5,22; 10,22]	ns

\* wartości w µmol/l.

**Rysunek 29. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu insuliny na czczo (MD).**



### 6.3.8 Zmiana poziomu glukagonu na czczo

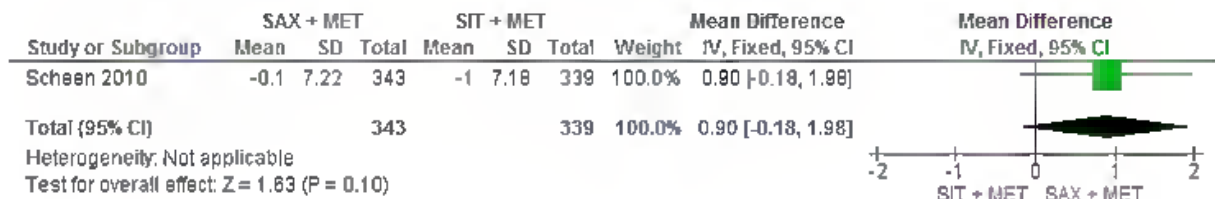
W badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę poziomu glukagonu na czczo w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (MD=0,90 pmol/l [95%CI: -0,18; 1,98], p=0,10).

**Tabela 53. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukagonu na czczo.**

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Zmiana poziomu glukagonu na czczo po 18 tyg.	343/339	0,90 [-0,18; 1,98]	0,10

\* wartości w pmol/l.

**Rysunek 30. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukagonu na czczo (MD).**



### 6.3.9 Zmiana poziomu proinsuliny na czczo

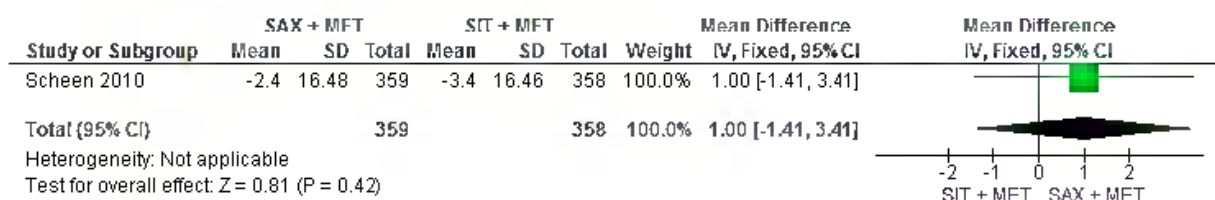
W badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę poziomu proinsuliny na czczo w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (MD=1,00 pmol/l [95%CI: -1,41; 3,41], p=ns).

**Tabela 54. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu proinsuliny na czczo.**

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Zmiana poziomu proinsuliny na czczo po 18 tyg.	359/358	1,00 [-1,41; 3,41]	ns

\* wartości w pmol/l.

**Rysunek 31. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu proinsuliny na czczo (MD).**



### 6.3.10 Zmiana poziomu C-peptydu na czczo

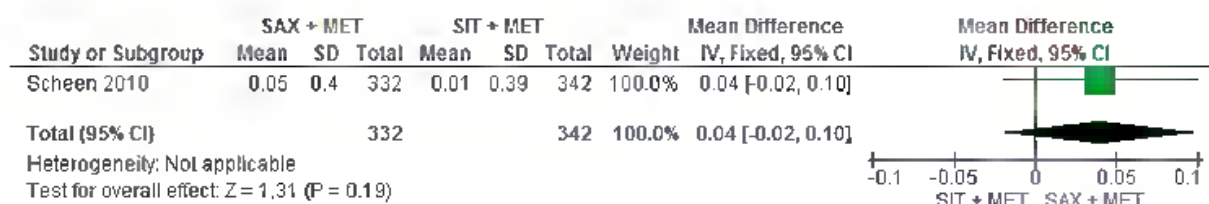
W badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę poziomu C-peptydu na czczo w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (MD=0,04 nmol/l [95%CI: -0,02; 0,10], p=ns).

Tabela 55. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu C-peptydu na czczo.

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Zmiana poziomu C-peptydu na czczo po 18 tyg.	332/342	0,04 [-0,02; 0,10]	ns

\* wartości w nmol/l.

Rysunek 32. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu C-peptydu na czczo (MD).



### 6.3.11 Zmiana funkcji komórek $\beta$

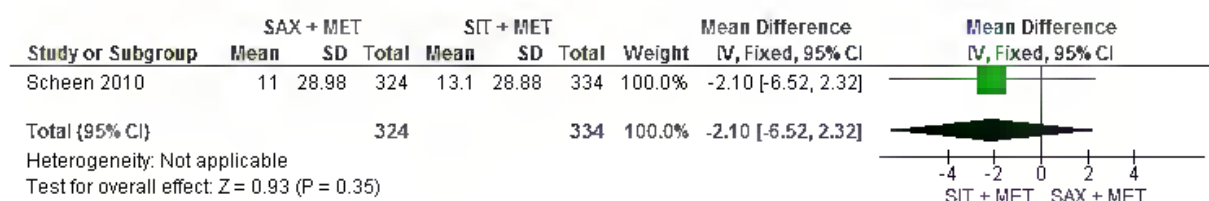
W badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę funkcji komórek  $\beta$  (zmiana wskaźnika funkcji komórki HOMA 2 $\beta$ ) w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (MD=-2,10% [95%CI: -6,52; 2,32], p=ns).

Tabela 56. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana funkcji komórek  $\beta$ .

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Zmiana funkcji komórek $\beta$ po 18 tyg.	324/334	-2,10 [-6,52; 2,32]	ns

\* wartości w %.

Rysunek 33. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana funkcji komórek  $\beta$  (MD).



## 7 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą (porównanie bezpośrednio, *head-to-head*):

- w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy – badanie Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET;
- po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – badanie Moses 2014: SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL;
- bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4 – badanie Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET.

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) z insuliną (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Moses 2014 (SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL) i LEAD-5 (GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL), jak dla analizy skuteczności.

W celu porównania pośredniego saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) z insuliną (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) wykorzystano metodę Buchera<sup>22</sup> (patrz aneks 12.1).

Dodatkowo przedstawiono wyniki przedłużonej obserwacji badania Goke 2010 (publikacja Goke 2013 – okres obserwacji 104 tygodnie) oraz analizy post hoc epizodów hipoglikemii występujących w badaniu Goke 2010/2013.<sup>30</sup>

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>31</sup>

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) ostrzega przed ryzykiem wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania saksagliptyny, a także zwraca uwagę na zgłaszanie ostrego zapalenia trzustki i ciężkich reakcji nadwrażliwości przez chorych stosujących saksagliptynę po wprowadzeniu leku do obrotu.<sup>32,33</sup> Dodatkowo FDA informuje o podjętych pracach nad określeniem ryzyka wystąpienia niewydolności serca podczas stosowania saksagliptyny u chorych z cukrzycą typu 2, w tym informuje o prośbie o udostępnienie danych z badań klinicznych przez podmiot odpowiedzialny.<sup>34</sup> Działania podjęto w oparciu o wstępne doniesienia dotyczące zwiększonego ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolność serca<sup>50</sup> (patrz rozdz. Dyskusja). Powyższe ostrzeżenia mają jednak charakter informacyjny (zalecana jest kontynuacja terapii saksagliptyną).

Odnaleziono komunikat nadesłany do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w dnia 01.03.2012 r. informujący o związku pomiędzy stosowaniem saksagliptyny a występowaniem ciężkich reakcji nadwrażliwości oraz ostrego zapalenia trzustki. Zgodnie z komunikatem, w trakcie stosowania saksagliptyny były zgłaszane przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęku naczynioruchowego i reakcji anafilaktycznych, oraz ostrych zapaleń trzustki. Mając na uwadze względy bezpieczeństwa, opracowano następujące zalecenia odnoszące się do stosowania saksagliptyny:

W odniesieniu do reakcji nadwrażliwości:

- Saksagliptyna jest obecnie przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie, włączając reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk naczynioruchowy, które wystąpiły w związku ze stosowaniem saksagliptyny lub jakiegokolwiek innego leku z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4).
- W przypadku podejrzenia wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na saksagliptynę, należy zaprzestać jej stosowania.

W odniesieniu do zapalenia trzustki:

- Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki: długotrwałym, silnym bólu brzucha.
- Jeśli występuje podejrzenie zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania saksagliptyny.<sup>35</sup>

W analizie uwzględniono m.in. następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zgony.

W badaniach włączonych do przeglądu analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Według Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) obecnie dostępne dane nie potwierdzają obaw dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych agonistami receptora GLP-1 lub inhibitorami DPP-4.<sup>36</sup>

---

## **7.1 Terapia dwulekowa po nieskuteczności metforminy – SAX + MET vs GPZ + MET**

Bezpieczeństwo saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z glipizydem w skojarzeniu z metforminą, w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy oceniano w badaniu Goke 2010. Okres obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie. Dodatkowo, w publikacji Goke 2013 przedstawiono wyniki badania po 104 tygodniach obserwacji.

Do analizy bezpieczeństwa w badaniu włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa dla saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z glipizydem w skojarzeniu z metforminą, stosowanymi w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy raportowane w publikacjach Goke 2010 i Goke 2013.

W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględniono hipoglikemię oraz pozostałe zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych, a także inne zdarzenia opisane w publikacji pełnotekstowej.

**Tabela 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 52 tyg. obserwacji – ZN i ciężkie ZN łącznie.**

Badanie, grupa	Liczba osób, N	Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)
<b>Goke 2010</b>							
SAX + MET	428	260 (60,7)	42 (9,8)	18 (4,2)	39 (9,1)	0 (0)	8 (1,9)
GPZ + MET	430	293 (68,1)	134 (31,2)	19 (4,4)	32 (7,4)	1 (0,2)	8 (1,9)

**Tabela 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 52 tyg. obserwacji – zgony i hipoglikemia.**

Badanie, grupa	Liczba osób, N	Zgony, n (%)	Hipoglikemia, n (%)	Hipoglikemia potwierdzona $\leq 50$ mg/dl ( $\leq 2,8$ mmol/l), n (%)	Hipoglikemia objawowa potwierdzona $\leq 50$ mg/dl ( $\leq 2,8$ mmol/l), n (%)	Hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej, n (%)	Ciężka hipoglikemia, n (%)
<b>Goke 2010</b>							
SAX + MET	428	2 (<1)	13 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GPZ + MET	430	2 (<1)	156 (36,3)	38 (8,8)	35 (8,1)	4 (0,9)	7 (1,6)

**Tabela 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 52 tyg. obserwacji – poza stałe zdarzenia niepożądane.**

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	Zapalenie nosogardzieli, n (%)	Biegunka, n (%)	Zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe, n (%)	Reakcje nadwrażliwości, n (%)	Ciężkie zapalenie trzustki, n (%)
<b>Goke 2010</b>						
SAX + MET	428	41 (9,6)	22 (5,1)	8 (1,9)	1 (0,2)	0 (0)
GPZ + MET	430	37 (8,6)	16 (3,7)	9 (2,1)	2 (0,5)	1 (0,2)

**Tabela 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 104 tyg. obserwacji – ZN i ciężkie ZN łącznie.**

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)
<b>Goke 2013</b>							
SAX + MET	428	287 (67,1)	45 (10,5)	21 (4,9)	54 (12,6)	0 (0)	11 (2,6)
GPZ + MET	430	312 (72,6)	142 (33,3)	24 (5,6)	55 (12,8)	2 (0,5)	12 (2,8)



**Tabela 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 104 tyg. obserwacji – zgony i hipoglikemia.**

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	Zgony, n (%)	Hipoglikemia, n (%)	Hipoglikemia potwierdzona $\leq 50$ mg/dl ( $\leq 2,8$ mmol/l), n (%)	Hipoglikemia objawowa potwierdzona $\leq 50$ mg/dl ( $\leq 2,8$ mmol/l), n (%)
<b>Goke 2013</b>					
SAX + MET	428	4 (0,9)	15 (3,5)	0 (0)	0 (0)
GPZ + MET	430	2 (0,5)	165 (38,4)	43 (10)	39 (9,1)

**Tabela 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 104 tyg. obserwacji – pozostałe zdarzenia niepożądane.**

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	Zapalenie nosogardzieli, n (%)	Biegunka, n (%)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	Nadciśnienie, n (%)
<b>Goke 2013</b>					
SAX + MET	428	46 (10,7)	25 (5,8)	25 (5,8)	19 (4,4)
GPZ + MET	430	41 (9,5)	17 (4,0)	16 (3,7)	30 (7,0)

### 7.1.1 Zdarzenia niepożądane

W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji **zdarzenia niepożądane łącznie** oraz **zdarzenia niepożądane związane z leczeniem** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie glipizydu niż w grupie saksagliptyny (odpowiednio: RR=0,89 [95%CI: 0,81; 0,99], p=0,02; RD=-0,07 [95%CI: -0,14; -0,01], p=0,02; NNH=na oraz RR=0,31 [95%CI: 0,23; 0,43], p<0,00001; RD=-0,21 [95%CI: -0,27; -0,16], p<0,00001; NNH=na). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia była porównywalna w obu grupach (RR=0,95 [95%CI: 0,51; 1,79], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH=na).

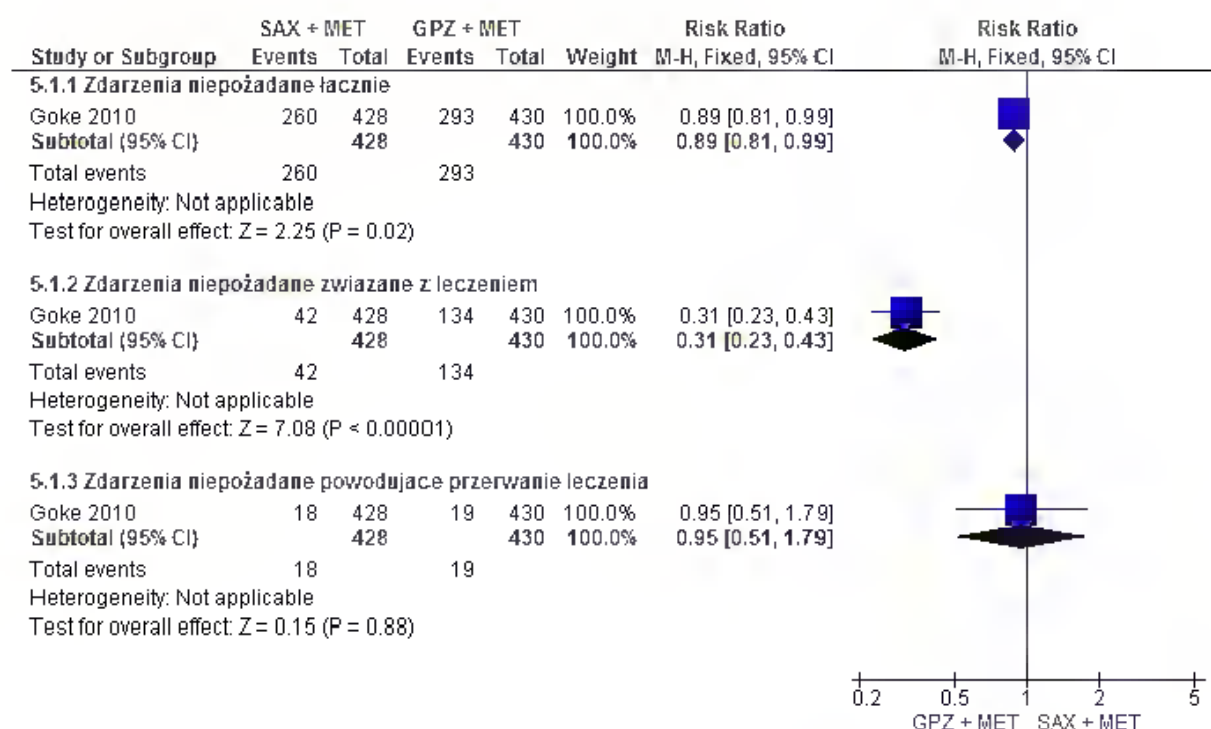
Po 104 tygodniach obserwowano istotnie statystycznie większą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem** w grupie glipizydu niż w grupie saksagliptyny (RR=0,32 [95%CI: 0,23; 0,43], p<0,00001; RD=-0,23 [95%CI: -0,28; -0,17], p<0,00001; NNH=na) oraz zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w obu grupach (odpowiednio: RR=0,92 [95%CI: 0,85; 1,01], p=0,08; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; 0,01], p=0,08; NNH=na oraz RR=0,88 [95%CI: 0,50; 1,55], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNH=na).

**Tabela 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane.**

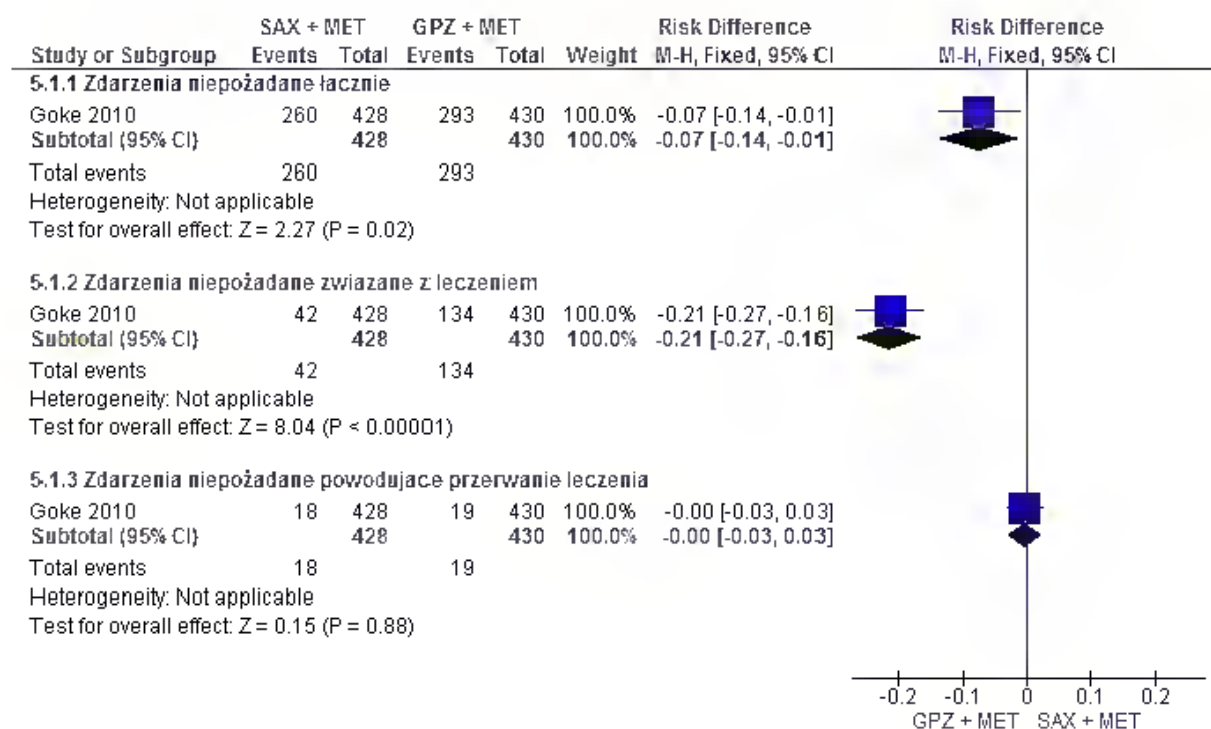
Punkt końcowy	N <sub>1</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Ocena po 52 tygodniach obserwacji</b>						
ZN łącznie	428/430	0,89 [0,81; 0,99]	0,02	-0,07 [-0,14; -0,01]	0,02	na*
ZN związane z leczeniem	428/430	0,31 [0,23; 0,43]	<0,00001	-0,21 [-0,27; -0,16]	<0,00001	na*
ZN powodujące przerwanie leczenia	428/430	0,95 [0,51; 1,79]	ns	-0,002 [-0,03; 0,03]	ns	na
<b>Ocena po 104 tygodniach obserwacji</b>						
ZN łącznie	428/430	0,92 [0,85; 1,01]	0,08	-0,06 [-0,12; 0,01]	0,08	na
ZN związane z leczeniem	428/430	0,32 [0,23; 0,43]	<0,00001	-0,23 [-0,28; -0,17]	<0,00001	na*
ZN powodujące przerwanie leczenia	428/430	0,88 [0,50; 1,55]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na

\* wynik istotny statystycznie na korzyść saksagliptyny.

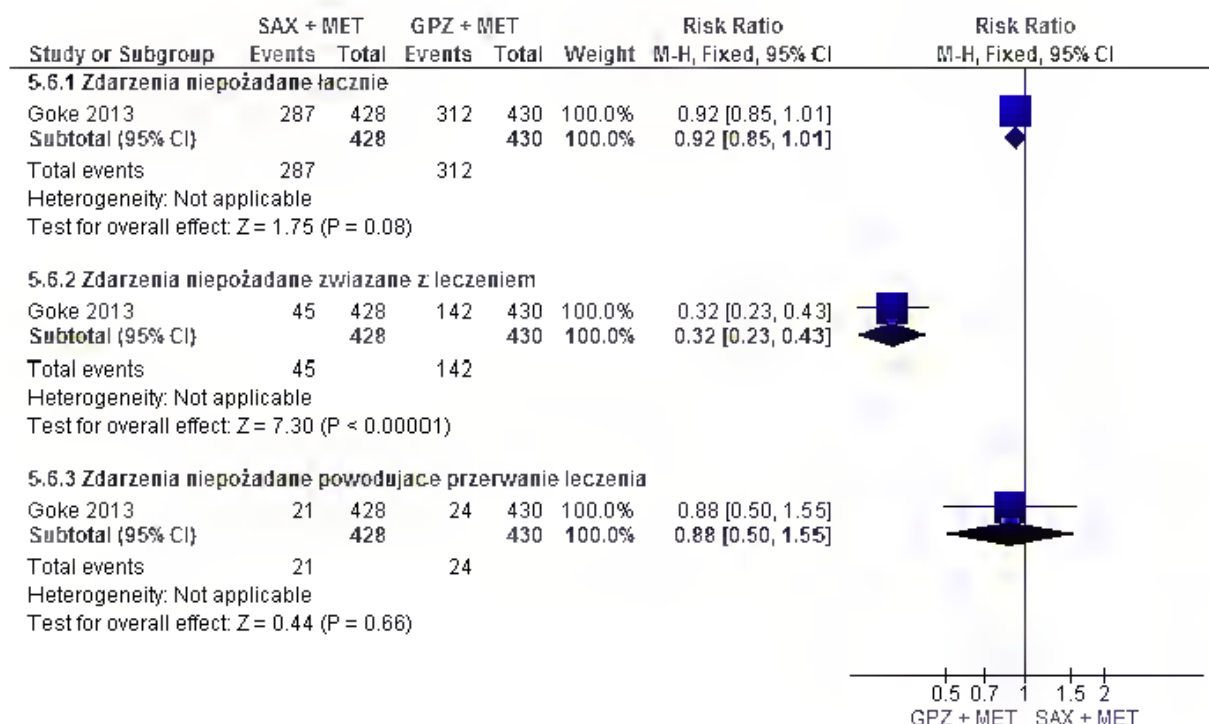
**Rysunek 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane po 52 tyg. (RR).**



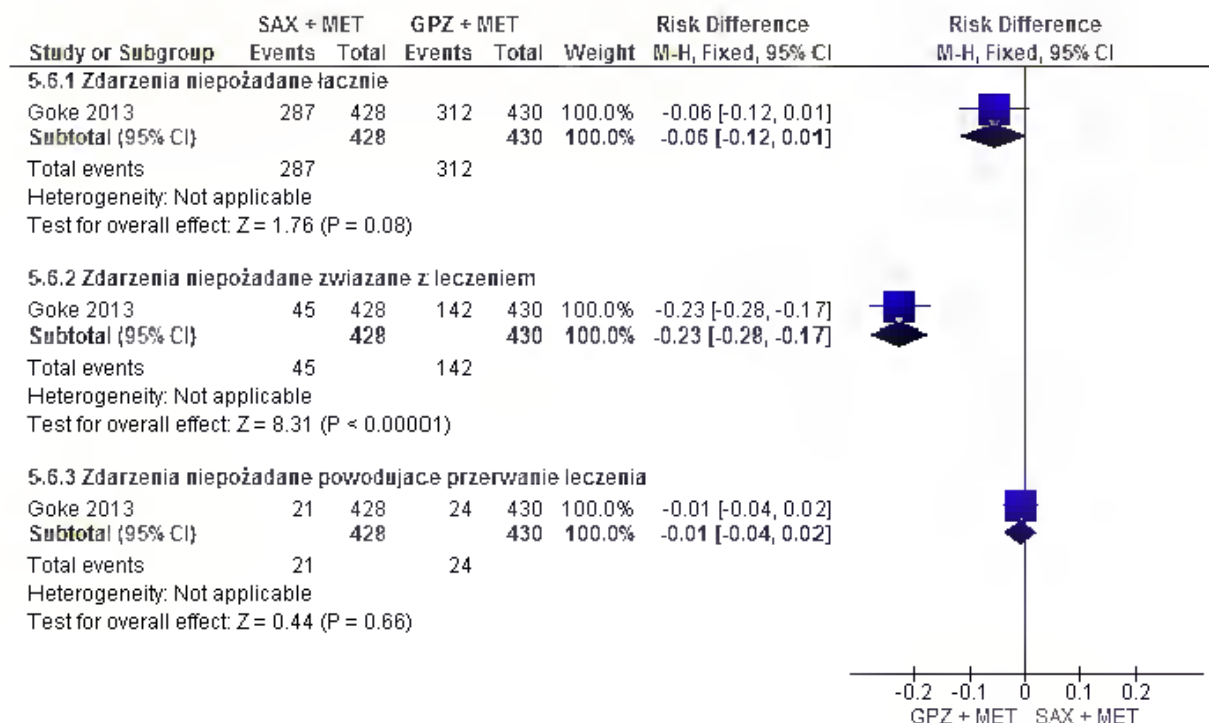
**Rysunek 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane po 52 tyg. (RD).**



**Rysunek 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane po 104 tyg. (RR).**



**Rysunek 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane po 104 tyg. (RD).**



### 7.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

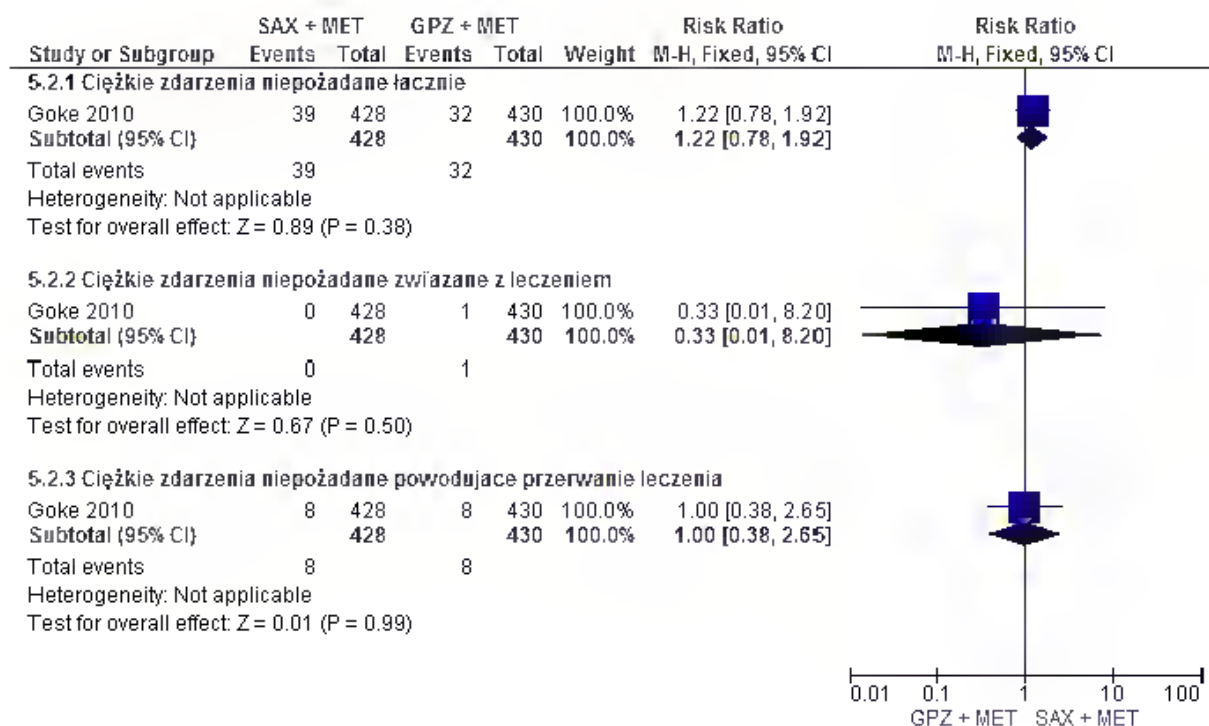
W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były porównywalne w grupach saksagliptyny i glipizydu (odpowiednio: RR=1,22 [95%CI: 0,78; 1,92], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns; NNH=na; RR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,20], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,00], p=ns; NNH=na oraz RR=1,00 [95%CI: 0,38; 2,65], p=ns; RD=0,0001 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH=na).

Po 104 tygodniach obserwowano zbliżone częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach saksagliptyny i glipizydu (odpowiednio: RR=0,99 [95%CI: 0,69; 1,40], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns; NNH=na; RR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,17], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH=na oraz RR=0,92 [95%CI: 0,41; 2,06], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH=na).

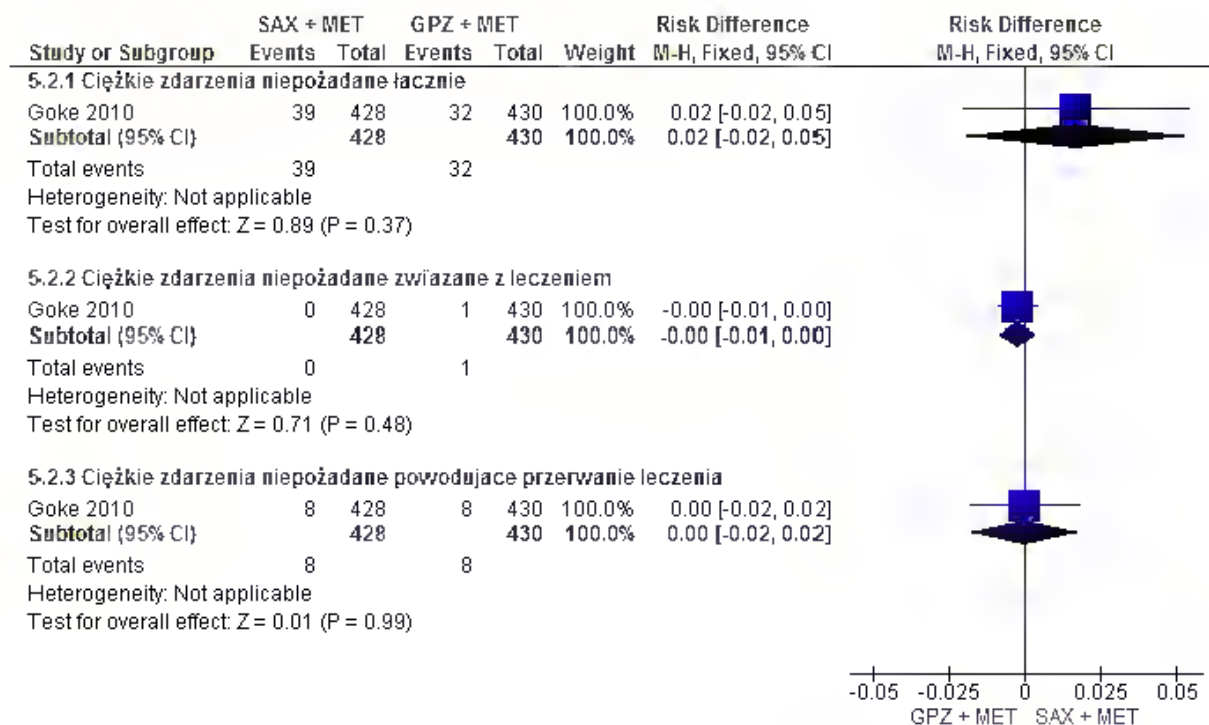
**Tabela 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Ocena po 52 tygodniach obserwacji</b>						
Ciężkie ZN łącznie	428/430	1,22 [0,78; 1,92]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
Ciężkie ZN związane z leczeniem	428/430	0,33 [0,01; 8,20]	ns	-0,002 [-0,01; 0,00]	ns	na
Ciężkie ZN powodujące przerwanie leczenia	428/430	1,00 [0,38; 2,65]	ns	0,0001 [-0,02; 0,02]	ns	na
<b>Ocena po 104 tygodniach obserwacji</b>						
Ciężkie ZN łącznie	428/430	0,99 [0,69; 1,40]	ns	-0,002 [-0,05; 0,04]	ns	na
Ciężkie ZN związane z leczeniem	428/430	0,20 [0,01; 4,17]	ns	-0,005 [-0,01; 0,003]	ns	na
Ciężkie ZN powodujące przerwanie leczenia	428/430	0,92 [0,41; 2,06]	ns	-0,002 [-0,02; 0,02]	ns	na

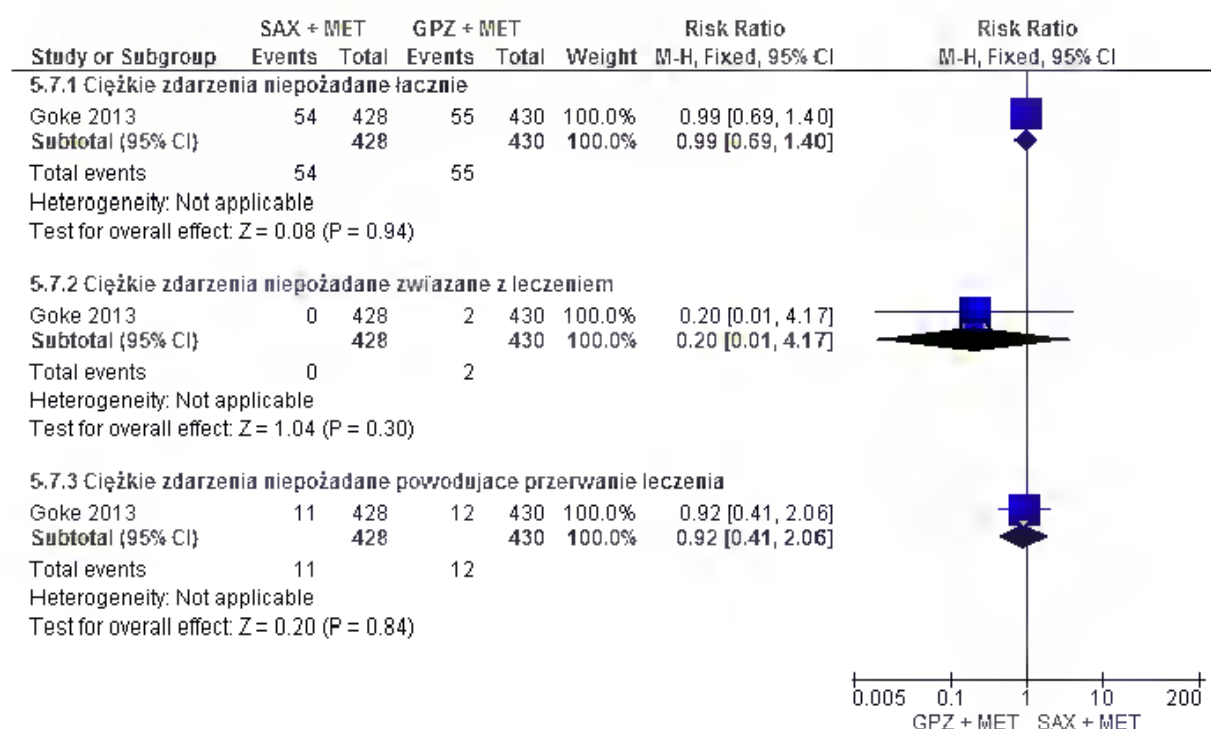
**Rysunek 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane po 52 tyg. (RR).**



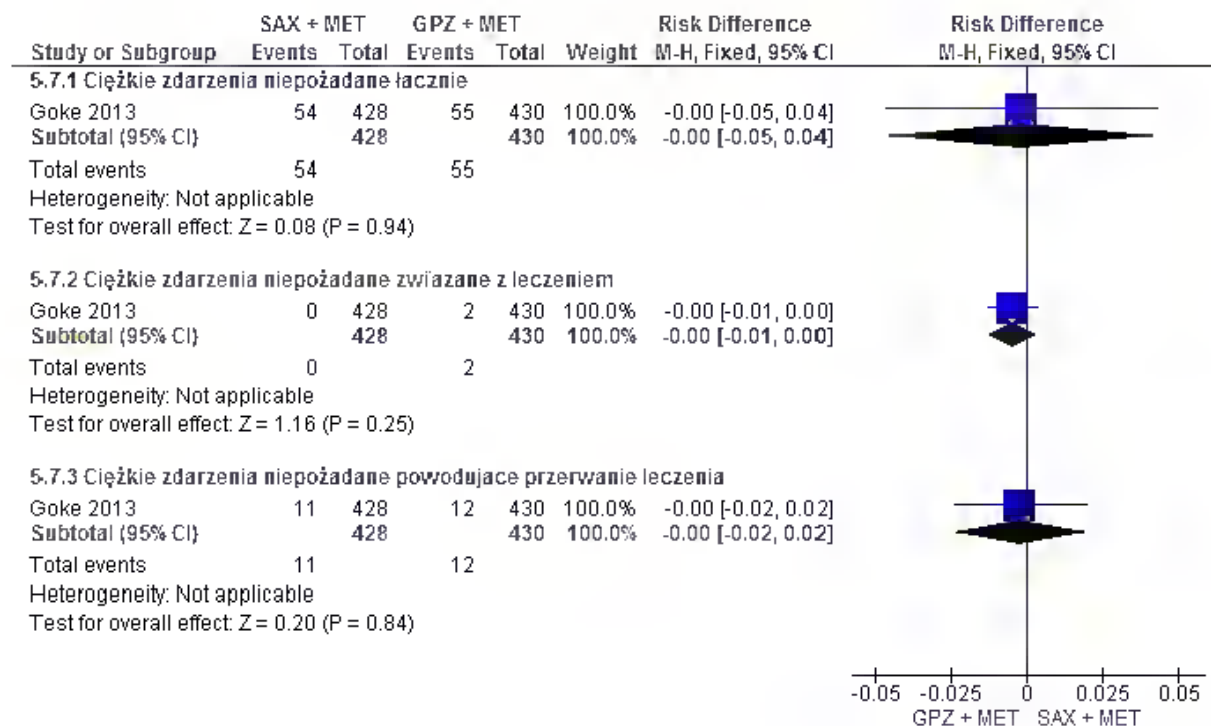
**Rysunek 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane po 52 tyg. (RD).**



**Rysunek 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane po 104 tyg. (RR).**



**Rysunek 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane po 104 tyg. (RD).**



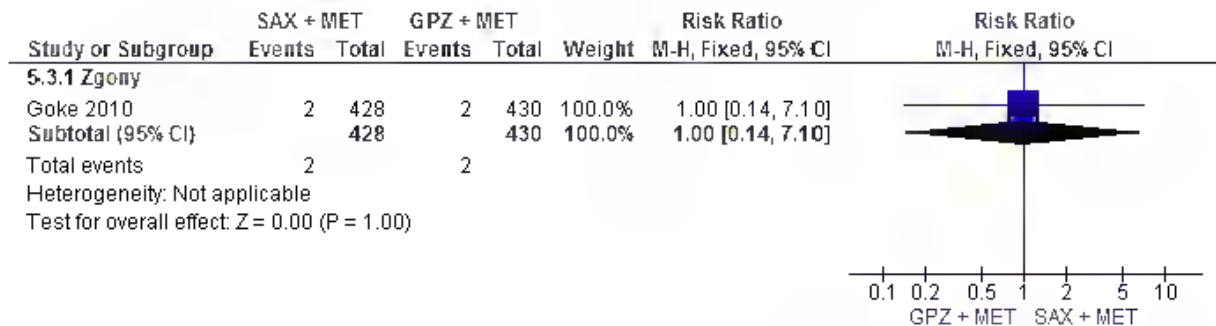
### 7.1.3 Zgony

W badaniu Goke 2010 częstości występowania zgonów zarówno po 52, jak i po 104 tygodniach leczenia, były porównywalne w grupach saksagliptyny i glipizydu (odpowiednio: RR=1,005 [95%CI: 0,14; 7,10], p=ns; RD=0,00002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH=na oraz RR=2,01 [95%CI: 0,37; 10,91], p=ns; RD=0,005 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns; NNH=na).

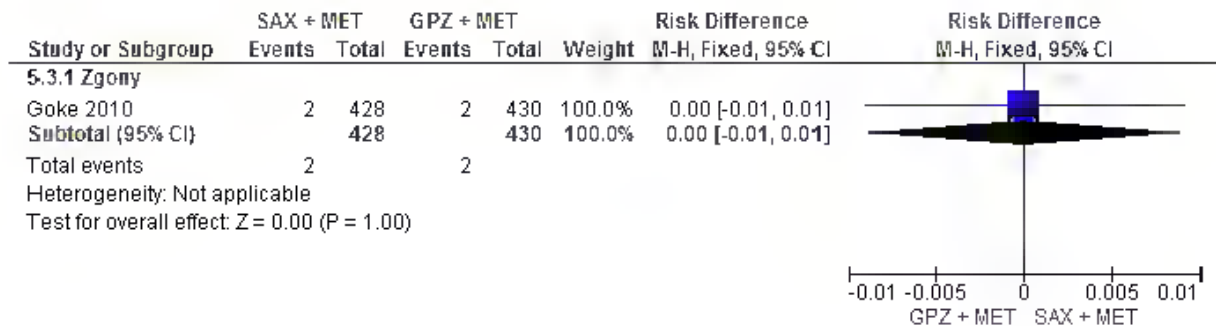
Tabela 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zgony.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ocena po 52 tygodniach obserwacji						
Zgony	428/430	1,005 [0,14; 7,10]	ns	0,00002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Ocena po 104 tygodniach obserwacji						
Zgony	428/430	2,01 [0,37; 10,91]	ns	0,005 [-0,01; 0,02]	ns	na

Rysunek 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zgony po 52 tyg. (RR).

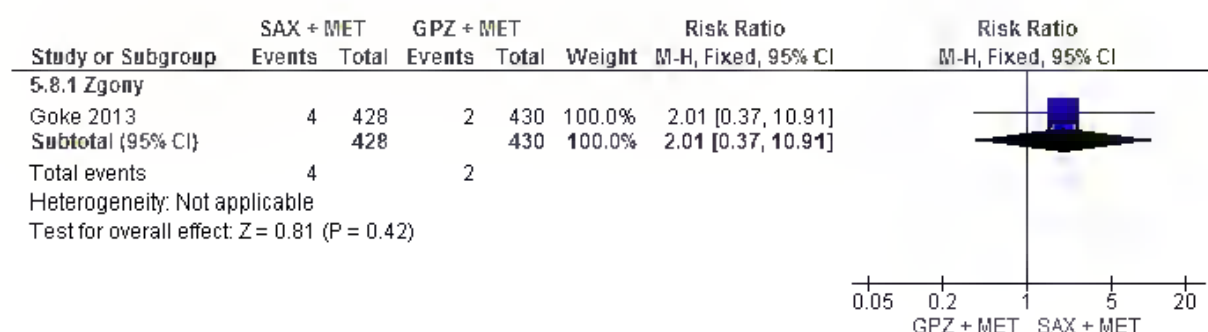


Rysunek 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zgony po 52 tyg. (RD).

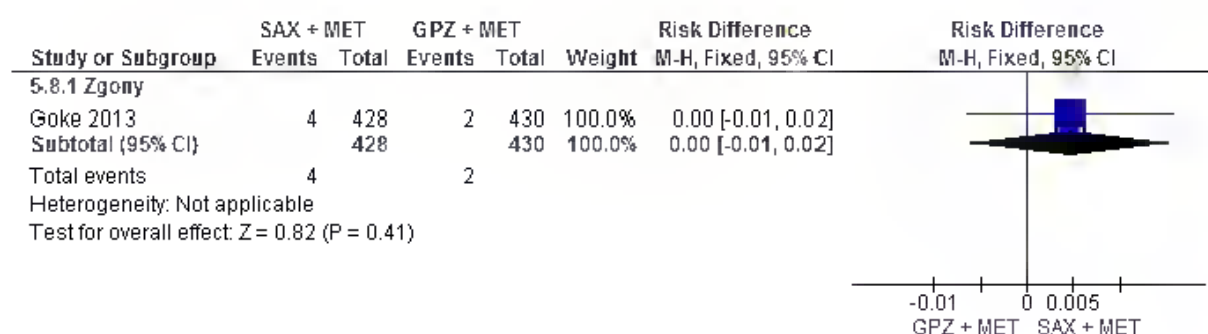




**Rysunek 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zgony po 104 tyg. (RR).**



**Rysunek 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zgony po 104 tyg. (RD).**



### 7.1.4 Hipoglikemia

W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji w grupie glipizydu istotnie statystycznie częściej niż w grupie saksagliptyny występowały: **hipoglikemia łącznie** (RR=0,08 [95%CI: 0,05; 0,15], p<0,00001; RD=-0,33 [95%CI: -0,38; -0,28], p<0,00001; NNH=na), **hipoglikemia potwierdzona ≤50 mg/dl** (RR=0,01 [95%CI: 0,001; 0,21], p=0,002; RD=-0,09 [95%CI: -0,12; -0,06], p<0,00001; NNH=na), **hipoglikemia objawowa potwierdzona ≤50 mg/dl** (RR=0,01 [95%CI: 0,001; 0,23], p=0,003; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,06], p<0,00001; NNH=na) oraz **ciężka hipoglikemia** (RR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,17], p=0,06 – wynik nieistotny statystycznie; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], p=0,01; NNH=na).

Hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej występowała z porównywalną częstością w obu grupach (RR=0,11 [95%CI: 0,01; 2,07], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,001], p=0,07; NNH=na).

Po 104 tygodniach obserwacji w grupie glipizydu istotnie statystycznie częściej niż w grupie saksagliptyny występowały: **hipoglikemia łącznie** (RR=0,09 [95%CI: 0,05; 0,15], p<0,00001; RD=-0,35 [95%CI: -0,40; -0,30], p<0,00001; NNH=na) **hipoglikemia potwierdzona ≤50 mg/dl** (RR=0,01 [95%CI: 0,001; 0,19], p=0,002; RD=-0,10 [95%CI: -0,13; -0,07], p<0,00001; NNH=na) oraz **hipoglikemia objawowa potwierdzona ≤50**

**mg/dl** (RR=0,01 [95%CI: 0,001; 0,21], p=0,002; RD=-0,09 [95%CI: -0,12; -0,06], p<0,00001; NNH=na).

W dedykowanej analizie post hoc dotyczącej zdarzeń hipoglikemii występujących w badaniu Goke 2013<sup>30</sup> wykazano, że w grupie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą hipoglikemia wystąpiła u mniejszego odsetka chorych (15/428 chorych w grupie saksagliptyny vs 165/430 chorych w grupie glipizydu po 104 tygodniach obserwacji). Obserwowano także mniejszą częstość wystąpienia epizodów hipoglikemii w grupie saksagliptyny (24 vs 896 zdarzeń). Większość chorych leczonych glipizydem w skojarzeniu z metforminą doświadczała kilku epizodów hipoglikemii w ciągu 104 tygodni obserwacji (124/165 chorych, 75%). W grupie chorych leczonych saksagliptyną u 10/15 chorych (67%) wystąpił 1 epizod hipoglikemii podczas obserwacji.

Spośród wszystkich zdarzeń hipoglikemii częstość występowania epizodów o umiarkowanym nasileniu wynosiła 22,4% w grupie glipizydu i 10,5% w grupie saksagliptyny po 54 tygodniach obserwacji oraz 23,4% w grupie glipizydu i 12,5% w grupie saksagliptyny po 104 tygodniach obserwacji. Zdarzenia wymagające interwencji medycznej obserwowano jedynie w grupie chorych leczonych glipizydem (4 zdarzenia u 4 chorych podczas 104 tygodni obserwacji).<sup>30</sup>

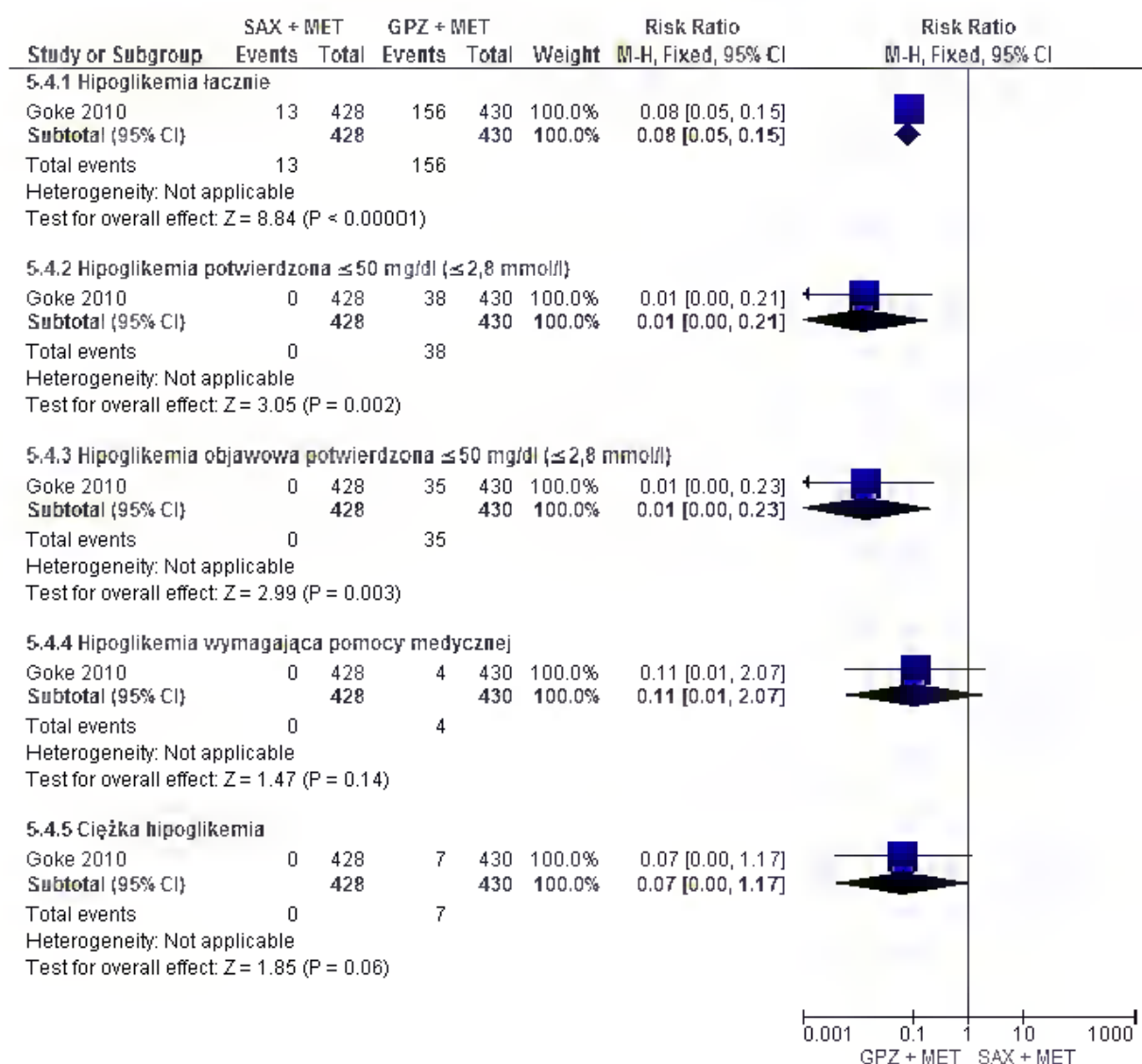
**Tabela 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia.**

Punkt końcowy	N <sub>1</sub> /N <sub>2</sub>	RR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Ocena po 52 tygodniach obserwacji</b>						
Hipoglikemia łącznie	428/430	0,08 [0,05; 0,15]	<0,00001	-0,33 [-0,38; -0,28]	<0,00001	na*
Hipoglikemia potwierdzona ≤50 mg/dl (≤2,8 mmol/l)	428/430	0,01 [0,001; 0,21]	0,002	-0,09 [-0,12; -0,06]	<0,00001	na*
Hipoglikemia objawowa potwierdzona ≤50 mg/dl (≤2,8 mmol/l)	428/430	0,01 [0,001; 0,23]	0,003	-0,08 [-0,11; -0,06]	<0,00001	na*
Hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej	428/430	0,11 [0,01; 2,07]	ns	-0,01 [-0,02; 0,001]	0,07	na
Gęzka hipoglikemia	428/430	0,07 [0,004; 1,17]	0,06	-0,02 [-0,03; -0,004]	0,01	na*
<b>Ocena po 104 tygodniach obserwacji</b>						
Hipoglikemia	428/430	0,09 [0,05; 0,15]	<0,00001	-0,35 [-0,40; -0,30]	<0,00001	na*

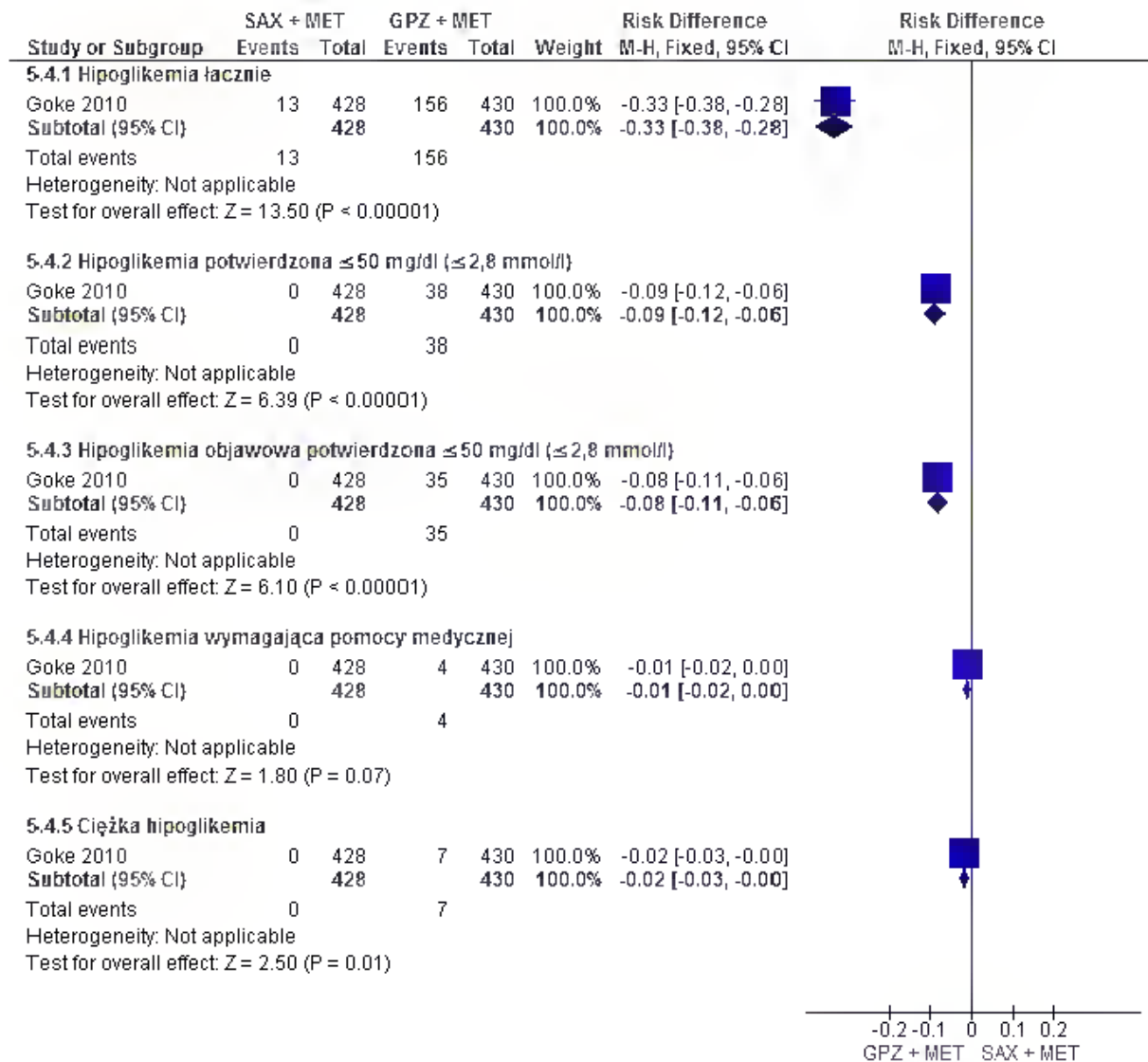
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
łącznie	430					
Hipoglikemia potwierdzona ≤50 mg/dl (≤2,8 mmol/l)	428/430	0,01 [0,001; 0,19]	0,002	-0,10 [-0,13; -0,07]	<0,00001	na*
Hipoglikemia objawowa potwierdzona ≤50 mg/dl (≤2,8 mmol/l)	428/430	0,01 [0,001; 0,21]	0,002	-0,09 [-0,12; -0,06]	<0,00001	na*

\* wynik istotny statystycznie na korzyść saksagliptyny.

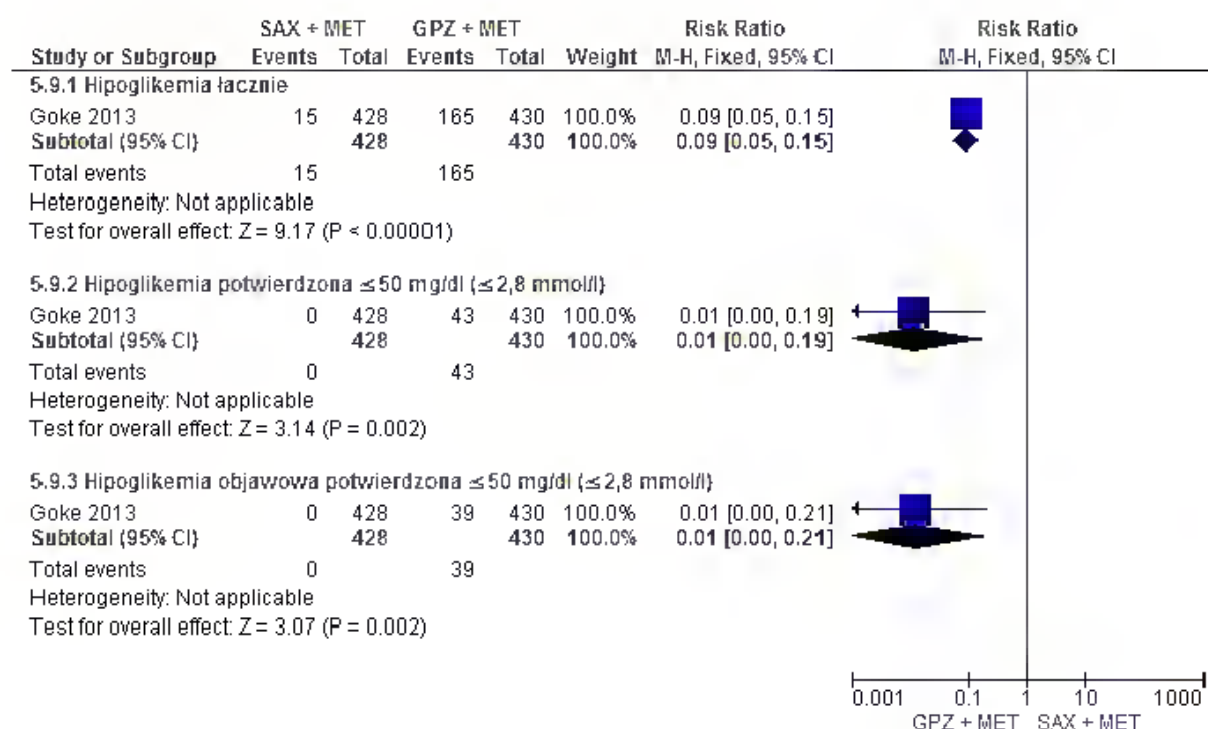
Rysunek 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia po 52 tyg. (RR).



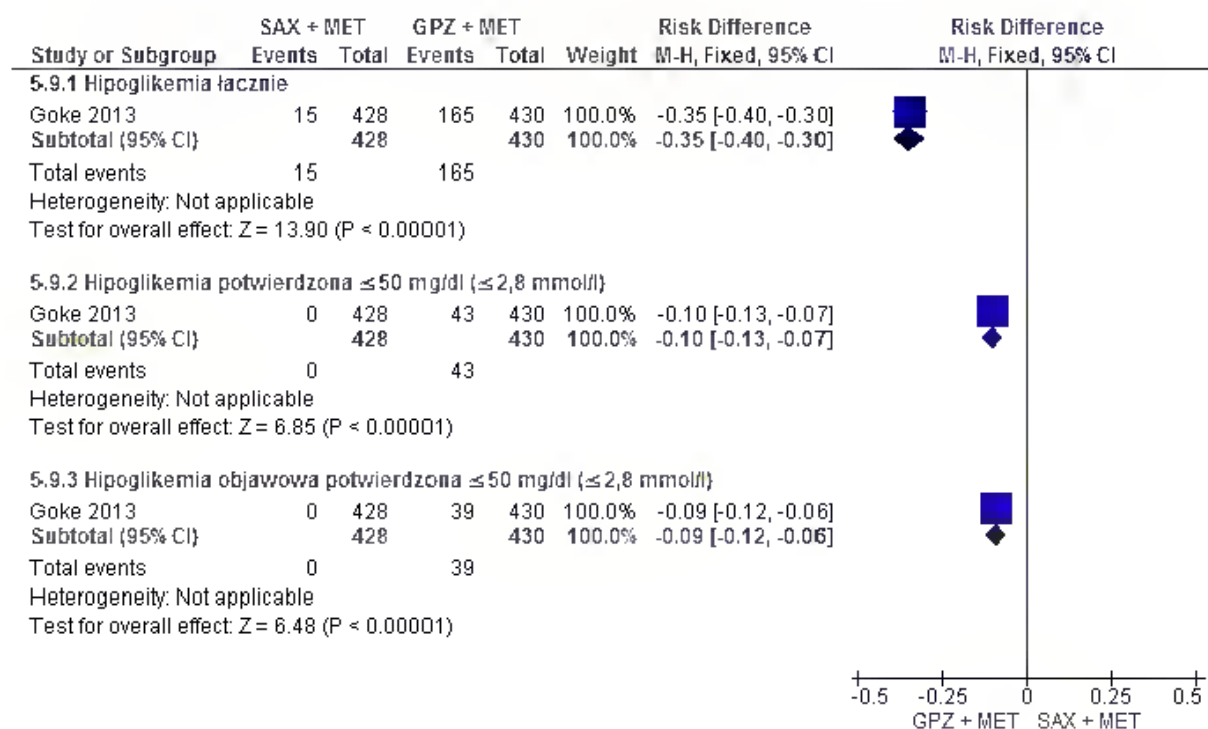
**Rysunek 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia po 52 tyg (RD).**



**Rysunek 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia po 104 tyg. (RR).**



**Rysunek 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia po 104 tyg. (RD).**



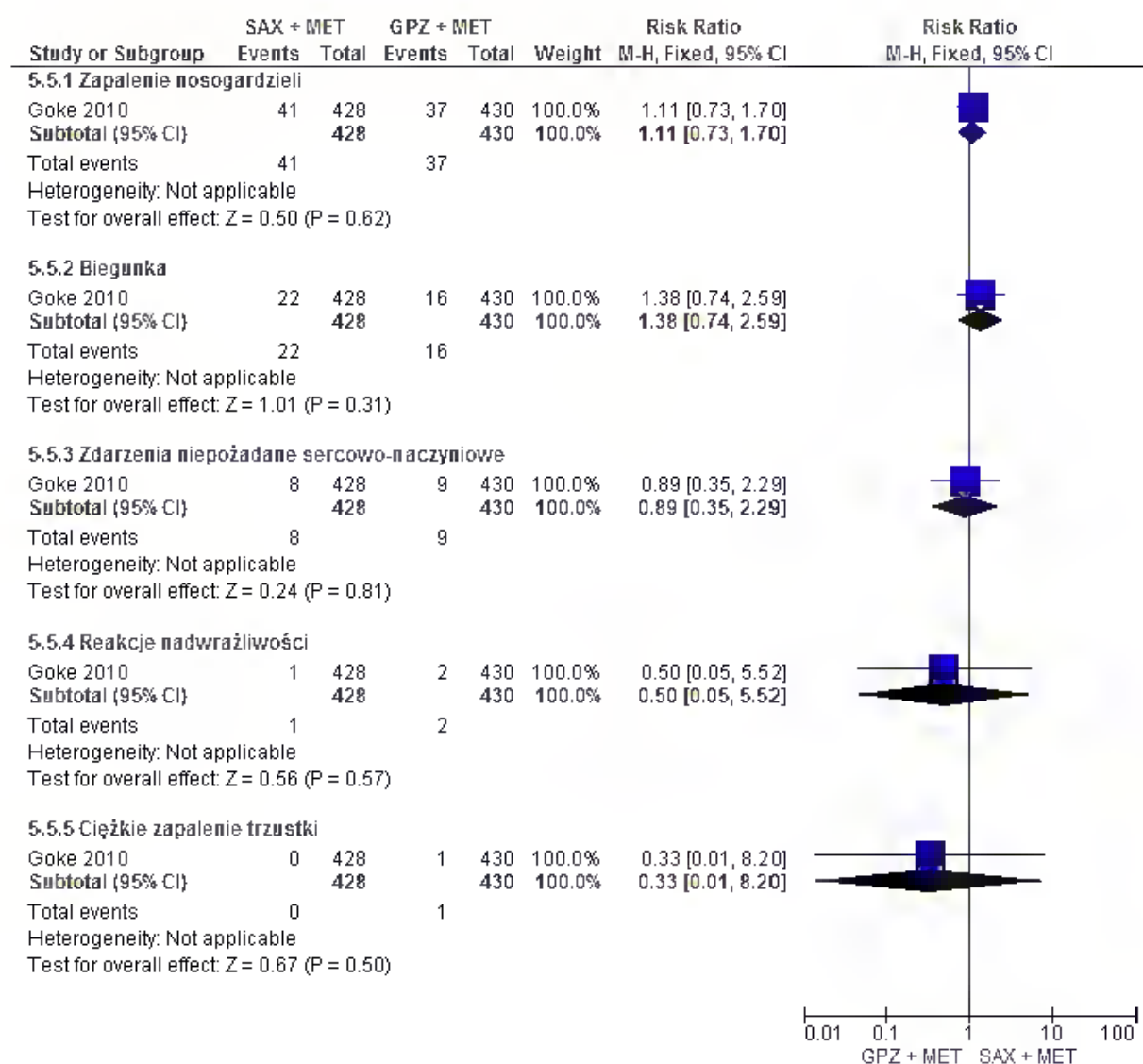
### 7.1.5 Pozostałe zdarzenia niepożądane

W badaniu Goke 2010/Goke 2013, zarówno po 52, jak i po 104 tygodniach obserwowano porównywalne częstości występowania pozostałych wymienionych w publikacjach zdarzeń niepożądanych w grupach saksagliptyny i glipizydu.

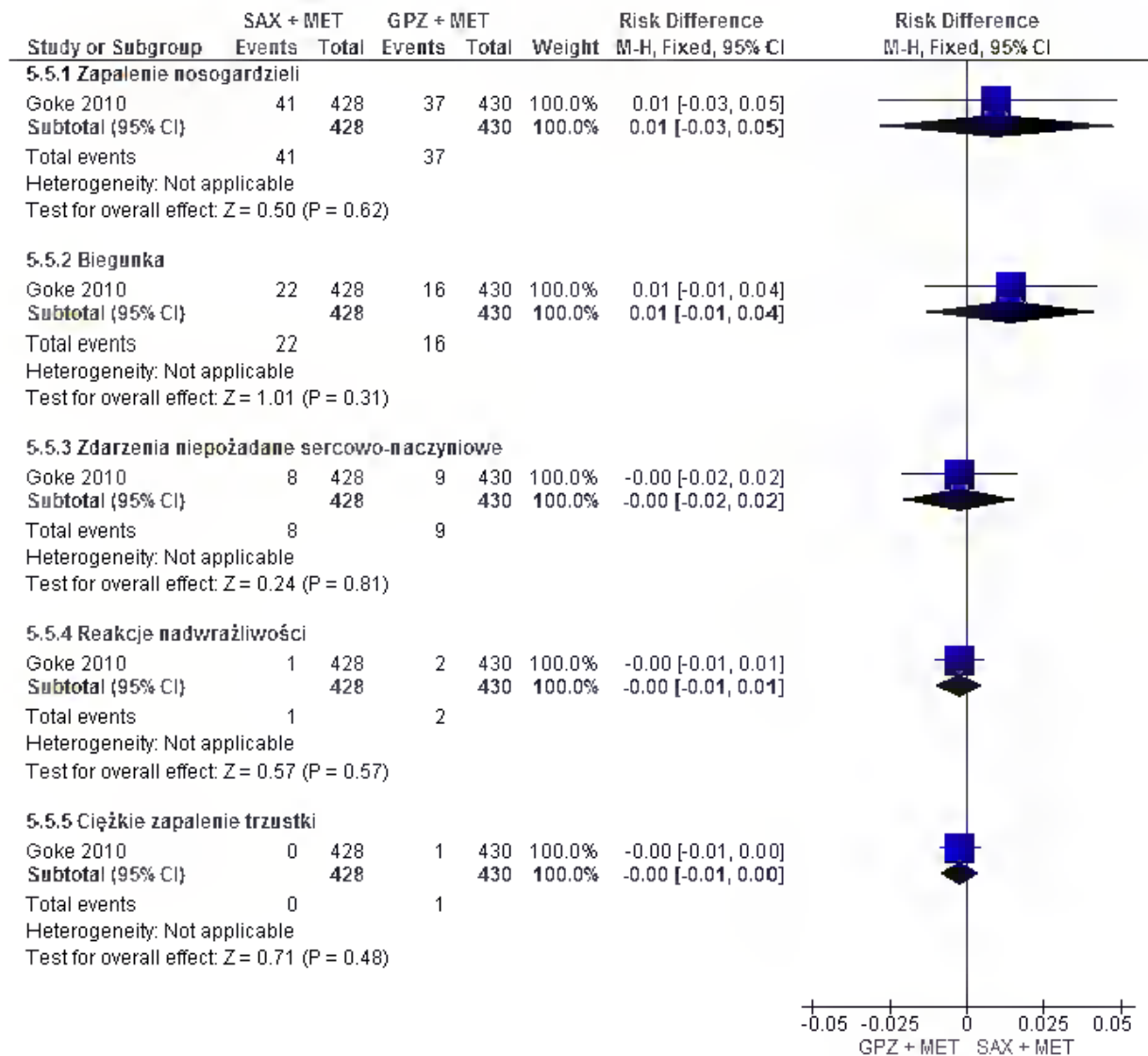
**Tabela 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Ocena po 52 tygodniach obserwacji</b>						
Zapalenie nosogardzieli	428/430	1,11 [0,73; 1,70]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Biegunka	428/430	1,38 [0,74; 2,59]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na
ZN sercowo-naczyniowe	428/430	0,89 [0,35; 2,29]	ns	-0,002 [-0,02; 0,02]	ns	na
Reakcje nadwrażliwości	428/430	0,50 [0,05; 5,52]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Ciężkie zapalenie trzustki	428/430	0,33 [0,01; 8,20]	ns	-0,002 [-0,01; 0,004]	ns	na
<b>Ocena po 104 tygodniach obserwacji</b>						
Zapalenie nosogardzieli	428/430	1,13 [0,76; 1,68]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Biegunka	428/430	1,48 [0,81; 2,70]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zakażenie górnych dróg oddechowych	428/430	1,57 [0,85; 2,90]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Nadciśnienie	428/430	0,64 [0,36; 1,11]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na

**Rysunek 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe zdarzenia niepożądane po 52 tyg. (RR).**

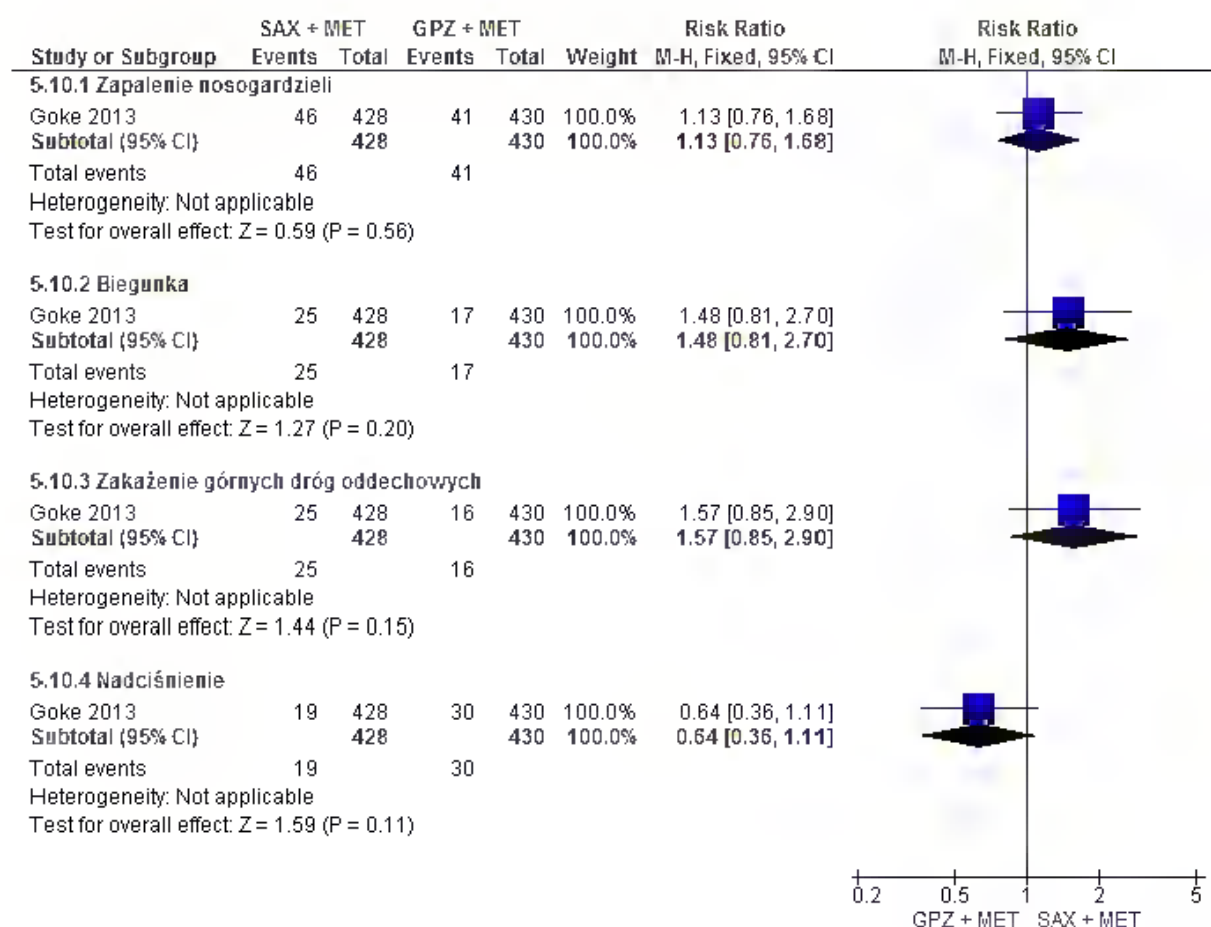


**Rysunek 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe zdarzenia niepożądane po 52 tyg. (RD).**

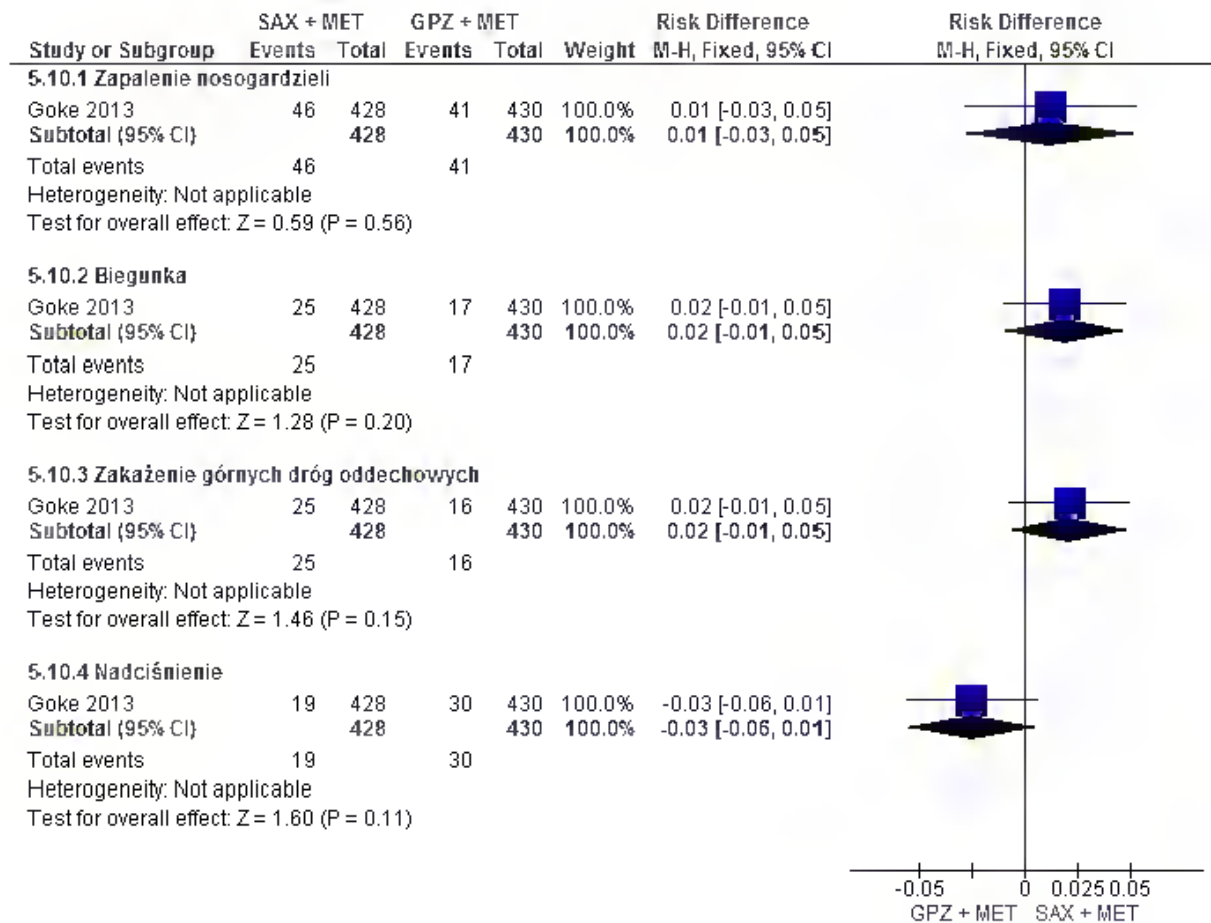




**Rysunek 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe zdarzenia niepożądane po 104 tyg. (RR).**



**Rysunek 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe zdarzenia niepożądane po 104 tyg. (RD).**



## 7.2 Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) z insuliną glargine (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań porównujących oba leki), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie 2 włączonych badań (SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL i GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL).

Okres obserwacji w badaniu Moses 2014 (SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL) wynosił 24 tygodnie, natomiast w badaniu LEAD-5 (GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL) – 26 tygodni.

### 7.2.1 Zdarzenia niepożądane

Stosowanie saksagliptyny i insuliny glargine powodowało zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (RR=0,90 [95%CI: 0,69; 1,17], p=ns; wynik nieistotny statystycznie) i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (RR=0,13 [95%CI: 0,01; 3,15], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

**Tabela 68. Analiza bezpieczeństwa SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	SAX/GLA vs PLA RR [95% CI]	SAX vs GLA, RR [95% CI]
ZN łącznie	SAX	129	81 (62,8)	0,88 [0,74; 1,05]	<b>0,90 [0,69; 1,17]</b>
	PLA	128	91 (71,7)		
	GLA	232	127 (54,7)	0,98 [0,80; 1,19]	
	PLA	114	64 (56,1)		
ZN powodujące przerwanie leczenia	SAX	129	1 (0,8)	0,33 [0,03; 3,14]	<b>0,13 [0,01; 3,15]</b>
	PLA	128	3 (2,3)		
	GLA	232	5 (2,2)	2,46 [0,29; 20,79]	
	PLA	114	1 (0,9)		

### 7.2.2 Zgony

Ze względu na brak raportowania zgonów w badaniach nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego.

### 7.2.3 Hipoglikemia

Stosowanie saksagliptyny i insuliny glargine powodowało zbliżoną częstość występowania hipoglikemii (RR=0,93 [95%CI: 0,36; 2,44], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

**Tabela 69. Analiza bezpieczeństwa SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – hipoglikemia.**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	SAX/GLA vs PLA RR [95% CI]	SAX vs GLA, RR [95% CI]
Hipoglikemia	SAX	129	13 (10,1)*	1,61 [0,69; 3,76]	<b>0,93 [0,36; 2,44]</b>
	PLA	128	8 (6,3)*		
	GLA	232	67 (28,9)**	1,73 [1,10; 2,74]	
	PLA	114	19 (16,7)**		

\* objawy hipoglikemii potwierdzone lub nie pomiarem stężenia glukozy we krwi; \*\* objawy hipoglikemii i stężenie glukozy <3,1 mmol/l.

### 7.2.4 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych były porównywalne podczas stosowania saksagliptyny i insuliny glargine: zapalenie nosogardzieli (RR=0,52 [95%CI: 0,17; 1,55], p=ns), biegunka (RR=5,56 [95%CI: 0,93; 33,12], p=ns), nadciśnienie (RR=4,23 [95%CI: 0,52; 34,43], p=ns), dyslipidemia (RR=4,44 [95%CI: 0,38; 51,50], p=ns), zakażenie dróg moczowych (RR=0,68 [95%CI: 0,08; 5,81], p=ns).

**Tabela 70. Analiza bezpieczeństwa SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – pozostałe zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	SAX/ GLA vs PLA RR [95% CI]	SAX vs GLA, RR [95% CI]
Zapalenie nosogardzieli	SAX	129	8 (6,2)	0,66 [0,28; 1,56]	<b>0,52 [0,17; 1,55]</b>
	PLA	128	12 (9,4)		
	GLA	232	26 (11,2)	1,28 [0,64; 2,56]	
	PLA	114	10 (8,8)		
Biegunka	SAX	129	7 (5,4)	1,39 [0,45; 4,26]	<b>5,56 [0,93; 33,12]</b>
	PLA	128	5 (3,9)		
	GLA	232	3 (1,3)	0,25 [0,06; 0,96]	
	PLA	114	6 (5,3)		
Nadciśnienie	SAX	129	7 (5,4)	3,47 [0,74; 16,4]	<b>4,23 [0,52; 34,43]</b>
	PLA	128	2 (1,6)		
	GLA	232	5 (2,2)	0,82 [0,20; 3,37]	
	PLA	114	3 (2,6)		
Dyslipidemia	SAX	129	5 (3,9)	0,71 [0,23; 2,18]	<b>4,44 [0,38; 51,50]</b>
	PLA	128	7 (5,5)		
	GLA	232	1 (0,4)	0,16 [0,02; 1,56]	
	PLA	114	3 (2,6)		
Zakażenie dróg moczowych	SAX	129	4 (3,1)	0,50 [0,15; 1,61]	<b>0,68 [0,08; 5,81]</b>
	PLA	128	8 (6,3)		
	GLA	232	3 (1,3)	0,74 [0,12; 4,35]	
	PLA	114	2 (1,8)		

### 7.3 Bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4 – SAX + MET vs SIT + MET

Bezpieczeństwo saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z innym inhibitorem DPP-4 (sitagliptyną) w skojarzeniu z metforminą oceniano bezpośrednio w

terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy w badaniu Scheen 2010. Okres obserwacji w badaniu wynosił 18 tygodni.

Do analizy bezpieczeństwa w badaniu włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa dla saksagliptyny 5 mg/d w porównaniu z sitagliptyną 100 mg/d stosowanymi w skojarzeniu z metforminą w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy raportowane w publikacji Scheen 2010.

W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględniono hipoglikemię oraz pozostałe zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 2% chorych, a także inne zdarzenia opisane w publikacji pełnotekstowej.

**Tabela 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – ZN, ciężkie ZN łącznie i zgony.**

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	Zgony, n (%)
<b>Scheen 2010</b>							
SAX + MET	403	190 (47,1)	21 (5,2)	9 (2,2)	7 (1,7)	1 (0,2)	0 (0)
SIT + MET	398	188 (47,2)	30 (7,5)	9 (2,3)	5 (1,3)	2 (0,5)	0 (0)

**Tabela 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – ZN z poszczególnych układów i hipoglikemia.**

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, n (%)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, n (%)	Zaburzenia sercowo-naczyniowe, n (%)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, n (%)
<b>Scheen 2010</b>						
SAX + MET	403	101 (25,1)	37 (9,2)	29 (7,2)	0 (0)	8 (2)
SIT + MET	398	100 (25,1)	42 (10,6)	33 (8,3)	2 (0,5)	20 (5)

\* w publikacji podano jedynie wartości procentowe.

**Tabela 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – pozostałe ZN.**

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	Hipoglikemia, n (%)	Ciężka hipoglikemia, n (%)	Grypa, n (%)	Zakażenie dróg moczowych, n (%)	Zapalenie nosogardzieli, n (%)	Ból głowy, n (%)
<b>Scheen 2010</b>							
SAX + MET	403	13 (3,2)	0 (0)	23 (5,7)	23 (5,7)	16 (4,0)	11 (2,7)
SIT + MET	398	11 (2,8)	2 (0,5)	23 (5,8)	21 (5,3)	16 (4,0)	9 (2,3)

**Tabela 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – pozostałe ZN cd.**

Badanie, grupa	Liczba osób w populacji, N	Biegunka, n (%)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	Ból pleców, n (%)	Nudności, n (%)	Bóle stawów, n (%)	Skórne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)
<b>Scheen 2010</b>							
SAX + MET	403	10 (2,5)	9 (2,2)	7 (1,7)	4 (1,0)	2 (0,5)	3 (0,7)
SIT + MET	398	10 (2,5)	4 (1,0)	10 (2,5)	9 (2,3)	10 (2,5)	6 (1,5)

\* w publikacji podano jedynie wartości procentowe.

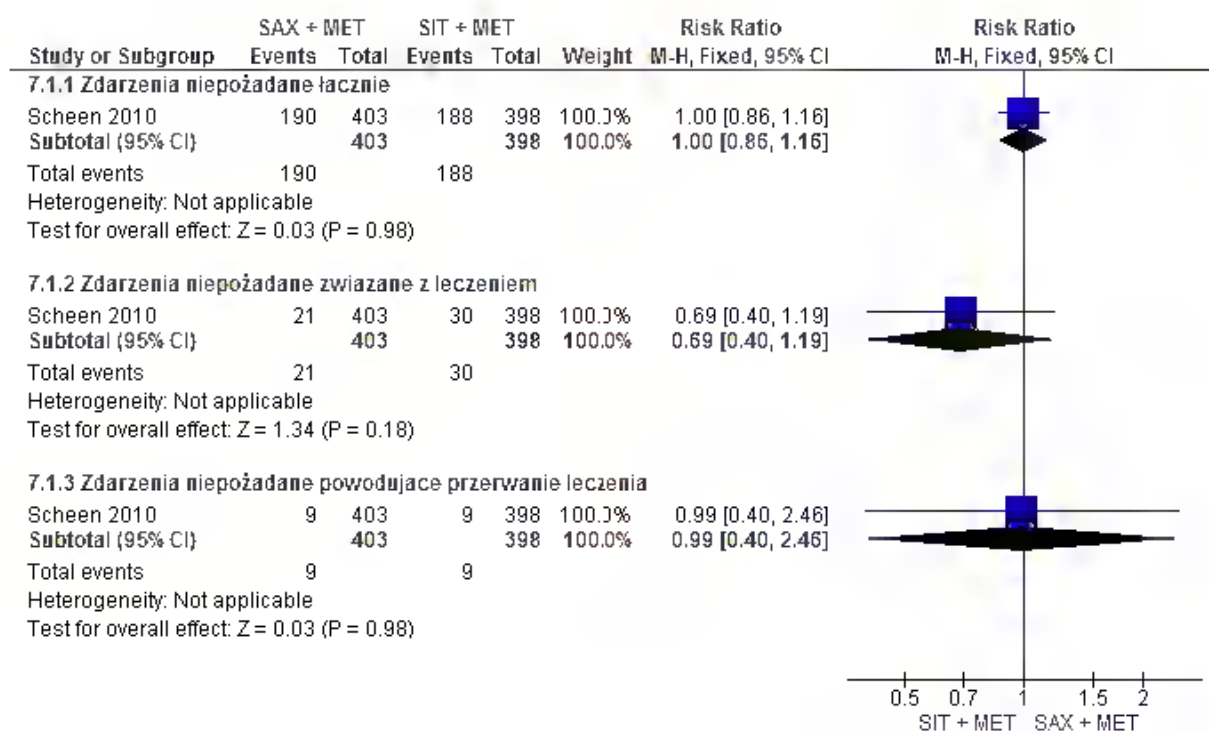
### 7.3.1 Zdarzenia niepożądane

W badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwacji częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były porównywalne w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (odpowiednio: RR=0,998 [95%CI: 0,86; 1,16], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNH=na; RR=0,69 [95%CI: 0,40; 1,19], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH=na oraz RR=0,99 [95%CI: 0,40; 2,46], p=ns; RD=-0,0003 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH=na).

**Tabela 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane.**

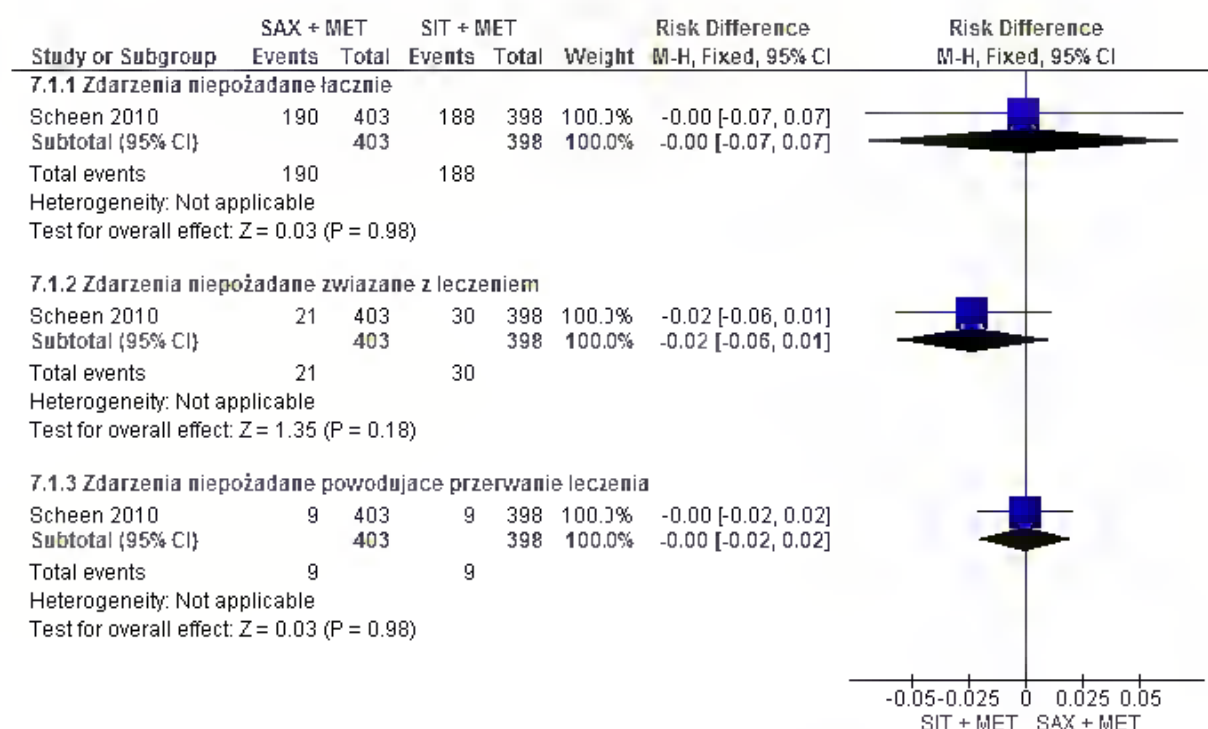
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	403/398	0,998 [0,86; 1,16]	ns	-0,001 [-0,07; 0,07]	ns	na
ZN związane z leczeniem	403/398	0,69 [0,40; 1,19]	ns	-0,02 [-0,06; 0,01]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia	403/398	0,99 [0,40; 2,46]	ns	-0,0003 [-0,02; 0,02]	ns	na

**Rysunek 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane (RR).**





**Rysunek 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane (RD).**



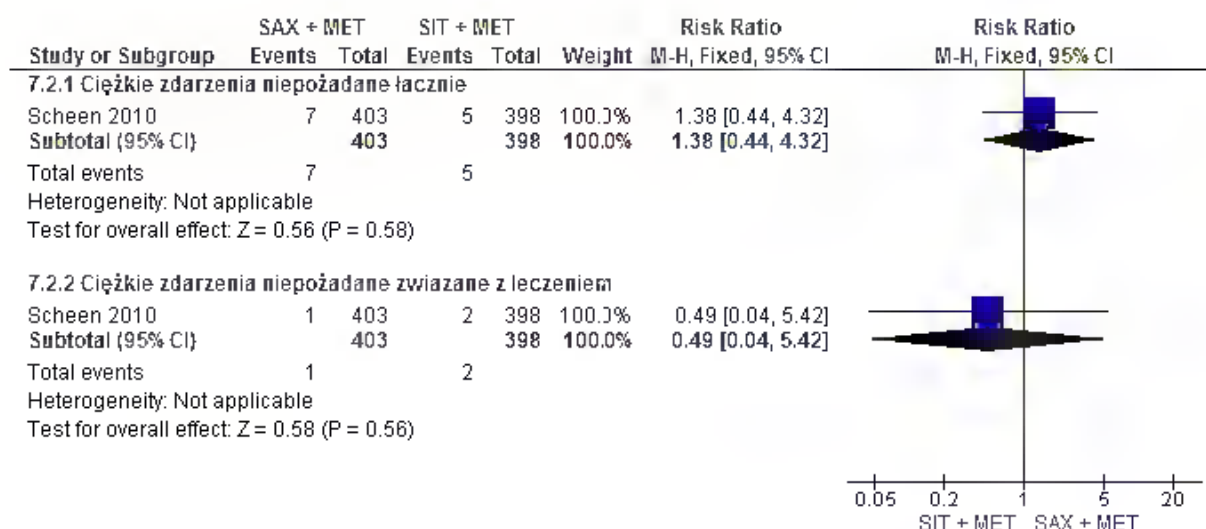
### 7.3.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano zbliżone częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (odpowiednio: RR=1,38 [95%CI: 0,44; 4,32], p=ns; RD=0,005 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns; NNH=na oraz RR=0,49 [95%CI: 0,04; 5,42], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH=na).

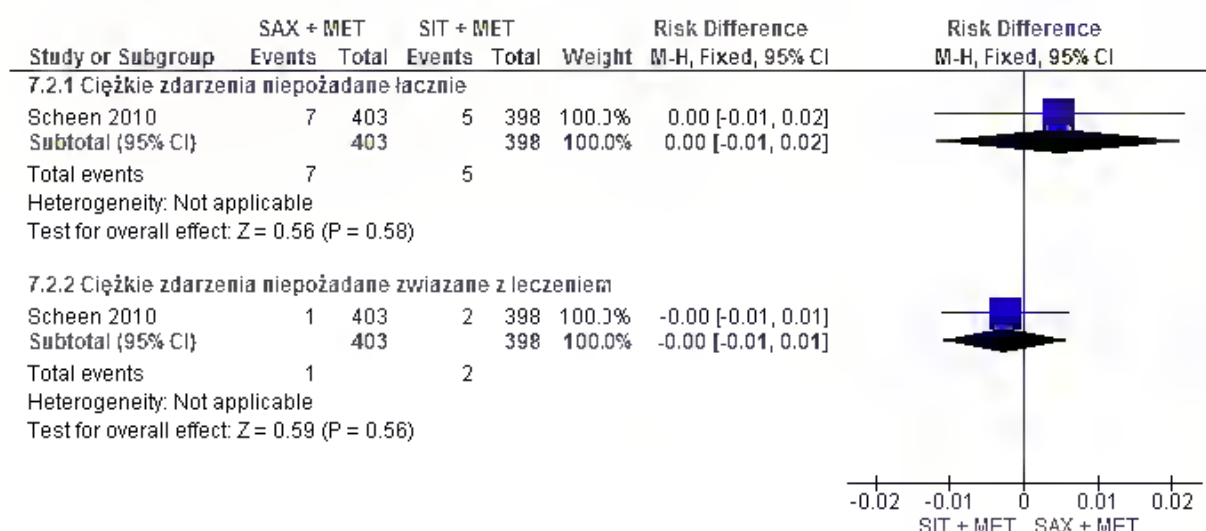
**Tabela 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie ZN łącznie	403/398	1,38 [0,44; 4,32]	ns	0,005 [-0,01; 0,02]	ns	na
Ciężkie ZN związane z leczeniem	403/398	0,49 [0,04; 5,42]	ns	-0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na

**Rysunek 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia (RR).**



**Rysunek 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia (RD).**



### 7.3.3 Zgony

W badaniu Scheen 2010 w ciągu 18 tygodni obserwacji nie obserwowano zgonów.

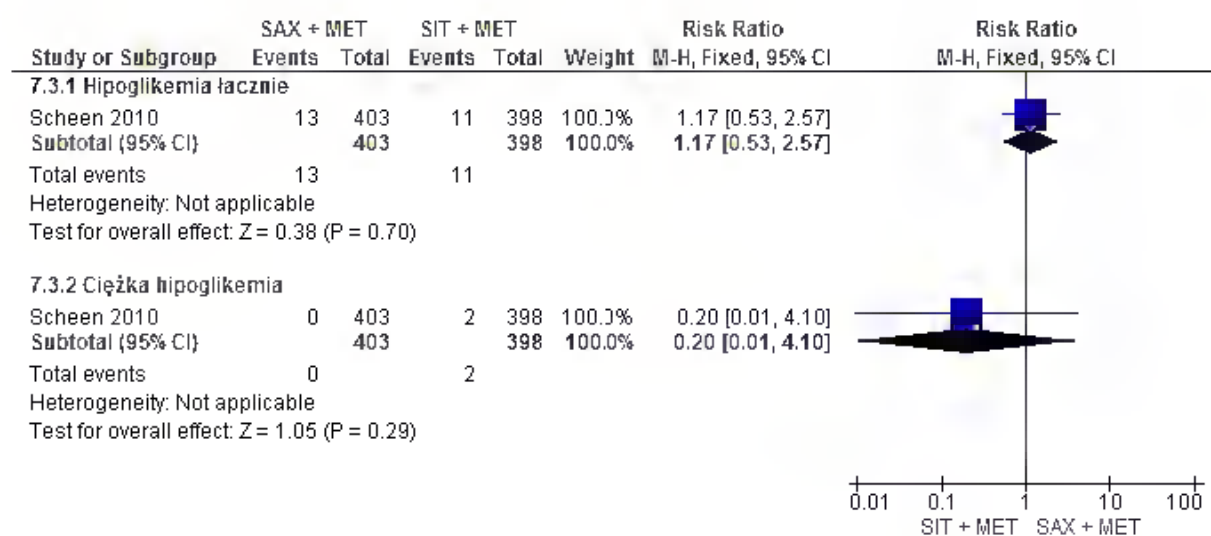
### 7.3.4 Hipoglikemia

W badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwacji częstości występowania hipoglikemii łącznie oraz ciężkiej hipoglikemii były zbliżone w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (odpowiednio: RR=1,17 [95%CI: 0,53; 2,57], p=ns; RD=0,005 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH=na oraz RR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,10], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH=na).

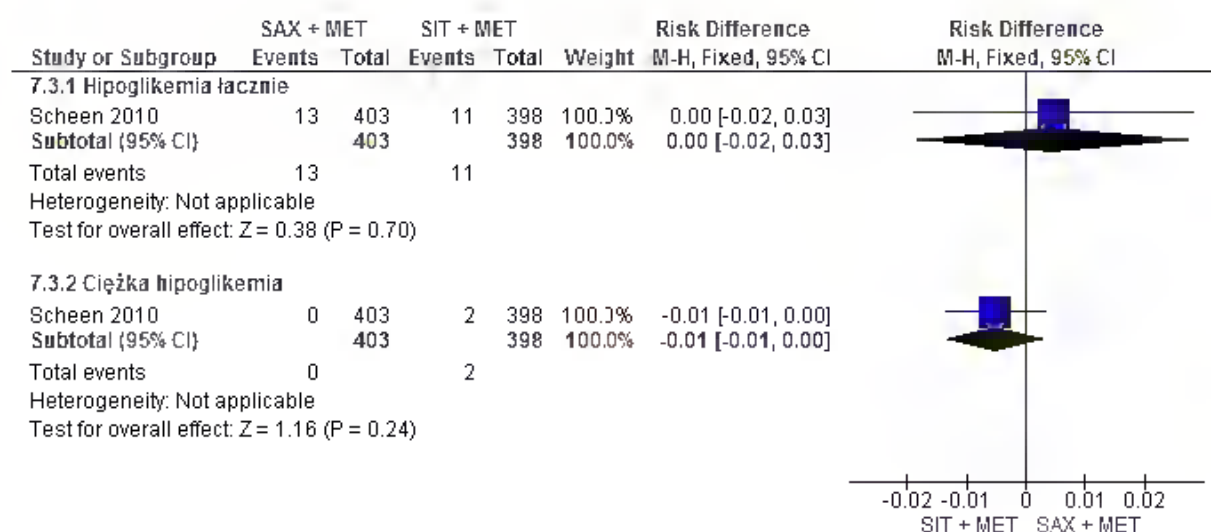
**Tabela 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Hipoglikemia łącznie	403/398	1,17 [0,53; 2,57]	ns	0,005 [-0,02; 0,03]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	403/398	0,20 [0,01; 4,10]	ns	-0,01 [-0,01; 0,003]	ns	na

**Rysunek 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia (RR).**



**Rysunek 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia (RD).**



### 7.3.5 Pozostałe zdarzenia niepożądane

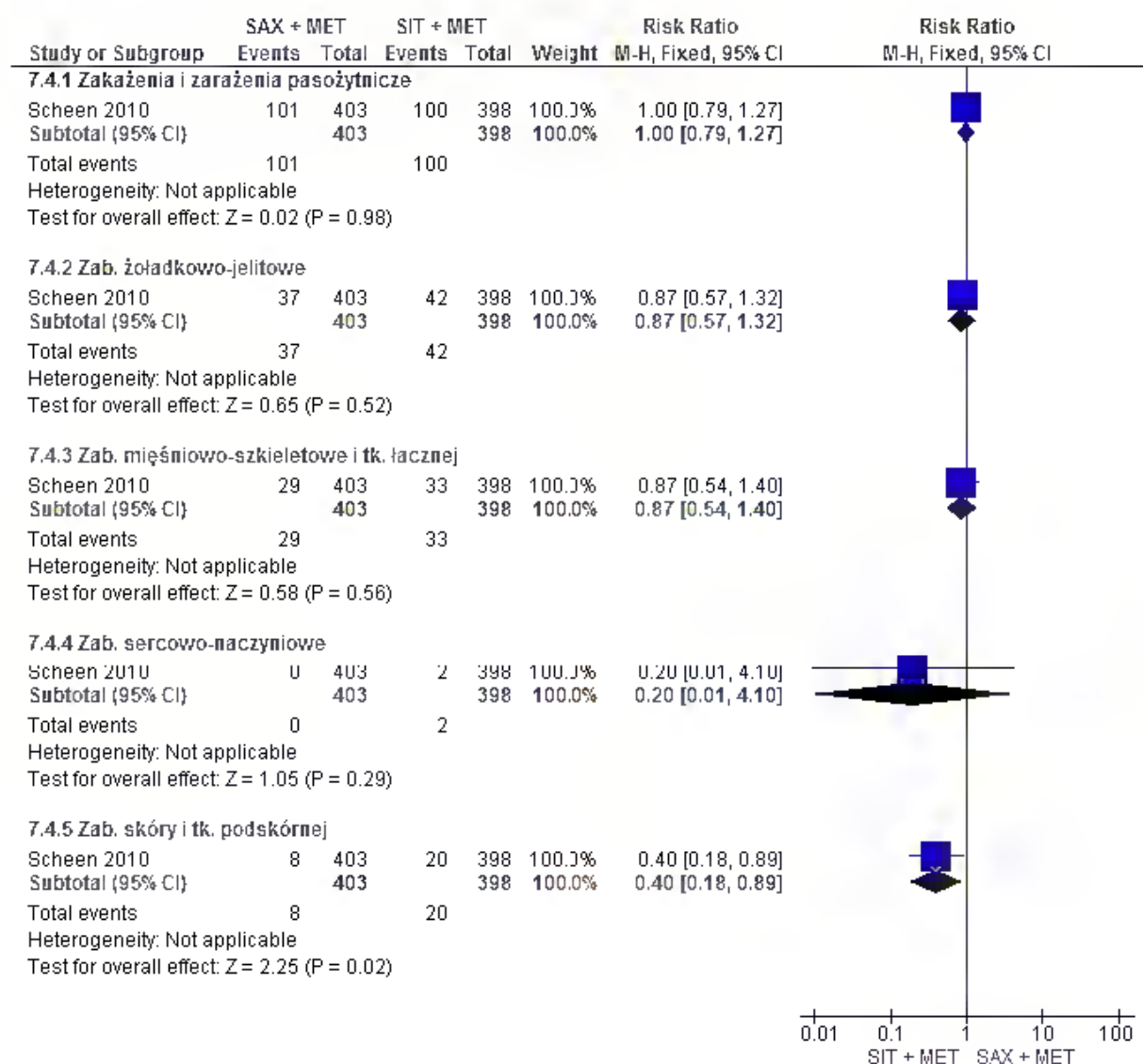
W badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwacji **zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** oraz **bóle stawów** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie sitagliptyny niż w grupie saksagliptyny (odpowiednio RR=0,40 [95%CI: 0,18; 0,89], p=0,02; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; -0,005], p=0,02; NNH=na oraz RR=0,20 [95%CI: 0,04; 0,90], p=0,04; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,003], p=0,02; NNH=na).

**Tabela 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN.**

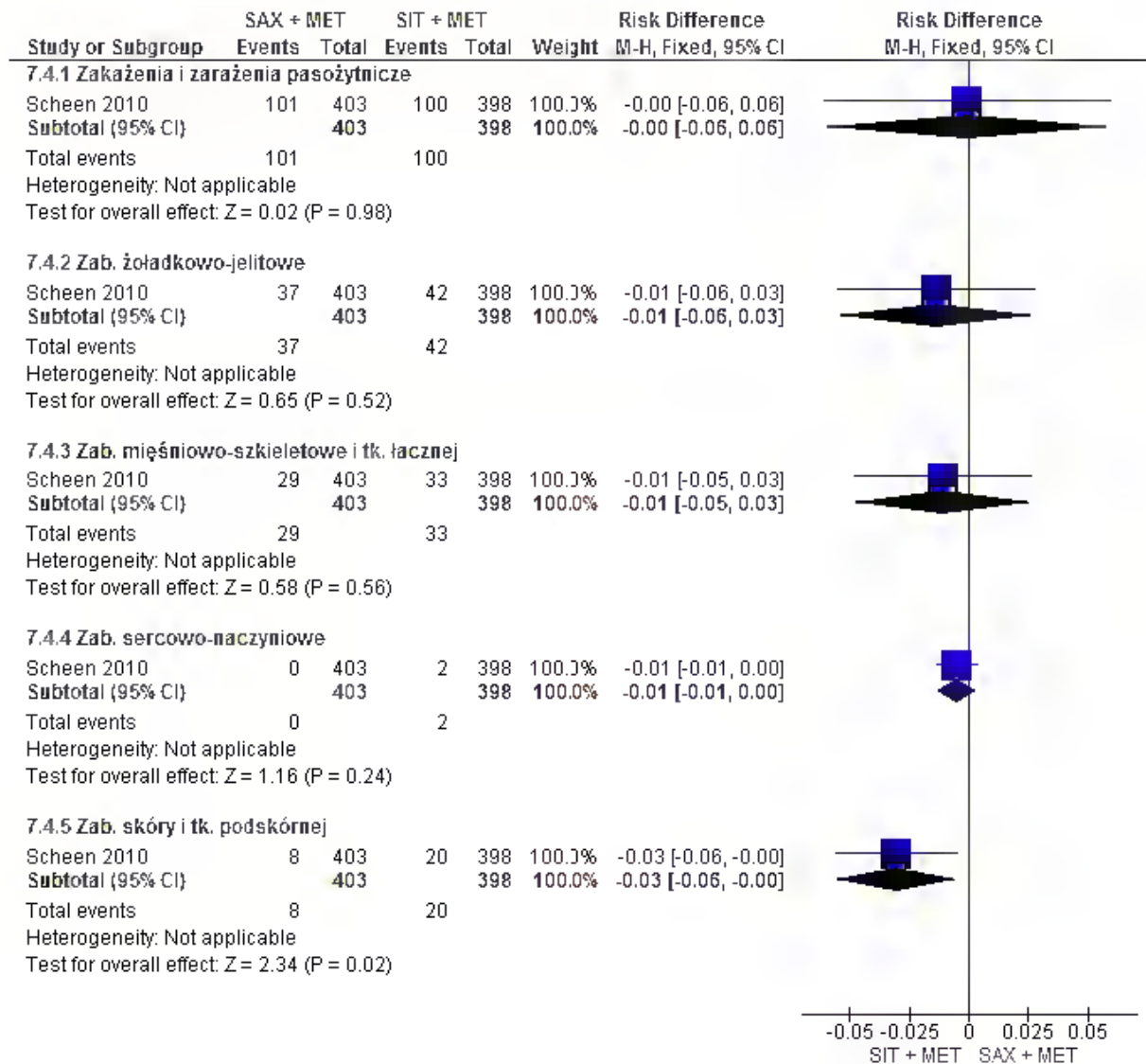
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	403/398	0,997 [0,79; 1,27]	ns	-0,001 [-0,06; 0,06]	ns	na
Zab. żołądkowo-jelitowe	403/398	0,87 [0,57; 1,32]	ns	-0,01 [-0,06; 0,03]	ns	na
Zab. mięśniowo-szkieletowe i tk. łącznej	403/398	0,87 [0,54; 1,40]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
Zab. sercowo-naczyniowe	403/398	0,20 [0,01; 4,10]	ns	-0,01 [-0,01; 0,00]	ns	na
Zab. skóry i tk. podskórnej	403/398	0,40 [0,18; 0,89]	0,02	-0,03 [-0,06; -0,005]	0,02	na*
Grypa	403/398	0,99 [0,56; 1,73]	ns	-0,001 [-0,03; 0,03]	ns	na
Zakażenie dróg moczowych	403/398	1,08 [0,61; 1,92]	ns	0,004 [-0,03; 0,04]	ns	na
Zapalenie nosogardzieli	403/398	0,99 [0,50; 1,95]	ns	-0,0005 [-0,03; 0,03]	ns	na
Ból głowy	403/398	1,21 [0,51; 2,88]	ns	0,005 [-0,02; 0,03]	ns	na
Biegunka	403/398	0,99 [0,42; 2,35]	ns	-0,0003 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zakażenie górnych dróg oddechowych	403/398	2,22 [0,69; 7,16]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Ból pleców	403/398	0,69 [0,27; 1,80]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Nudności	403/398	0,44 [0,14; 1,41]	ns	-0,01 [-0,03; 0,005]	ns	na
Bóle stawów	403/398	0,20 [0,04; 0,90]	0,04	-0,02 [-0,04; -0,003]	0,02	na*
Zkórne ZN związane z leczeniem	403/398	0,49 [0,12; 1,96]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na

\*wynik istotny statystycznie na korzyść saksagliptyny.

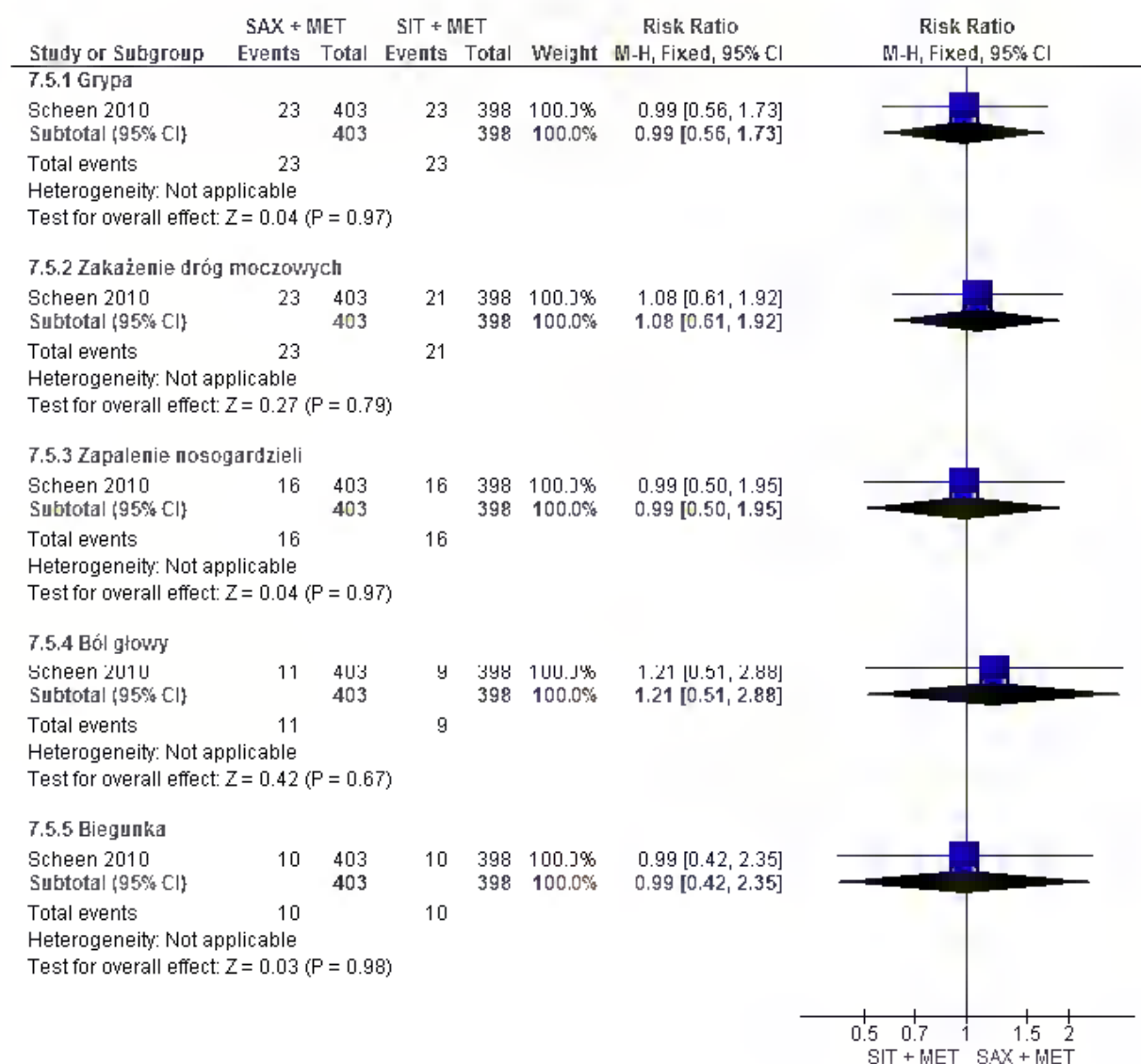
**Rysunek 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN cz. 1 (RR).**



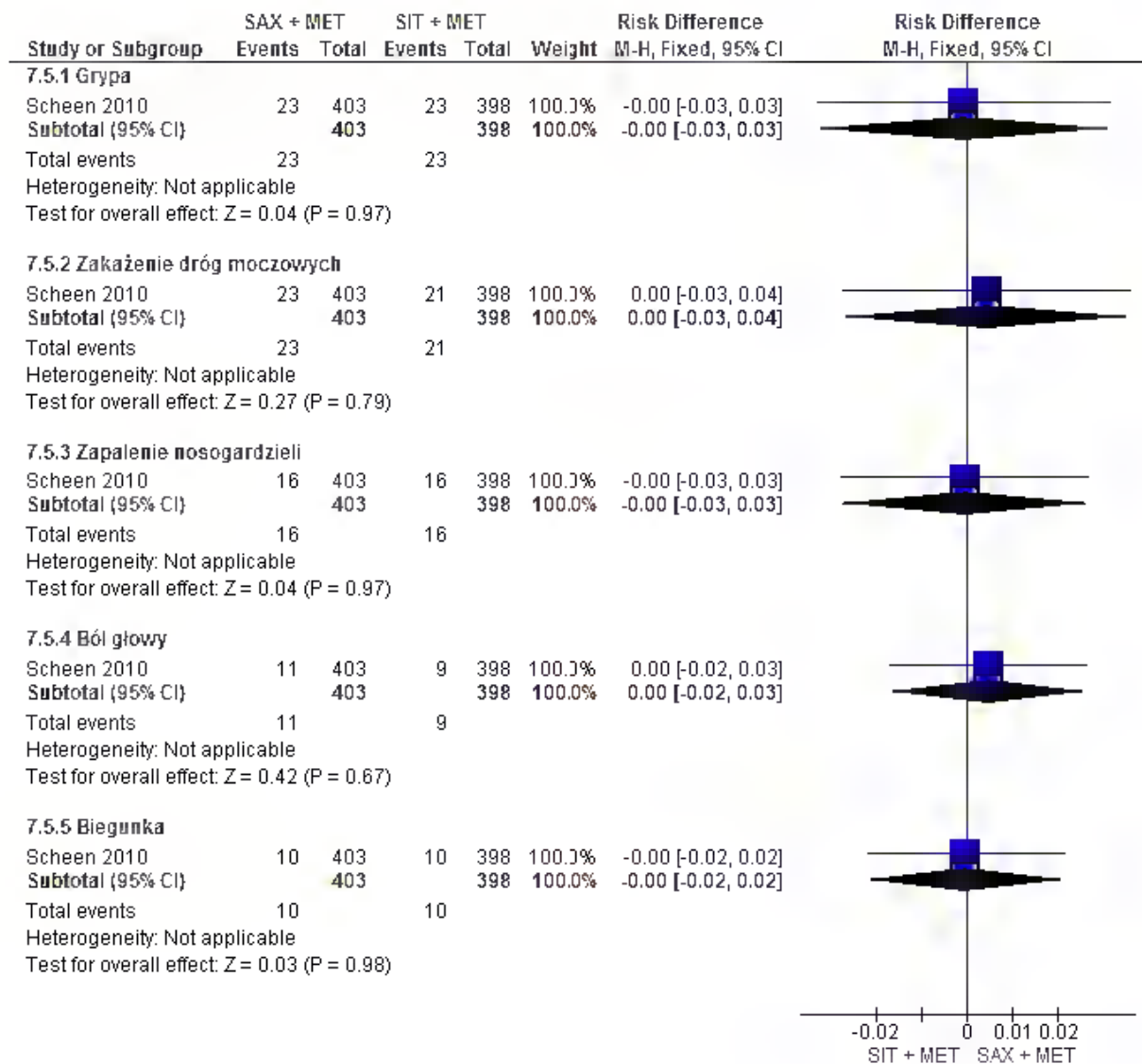
**Rysunek 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN cz. 1 (RD).**



**Rysunek 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN cz. 2 (RR).**

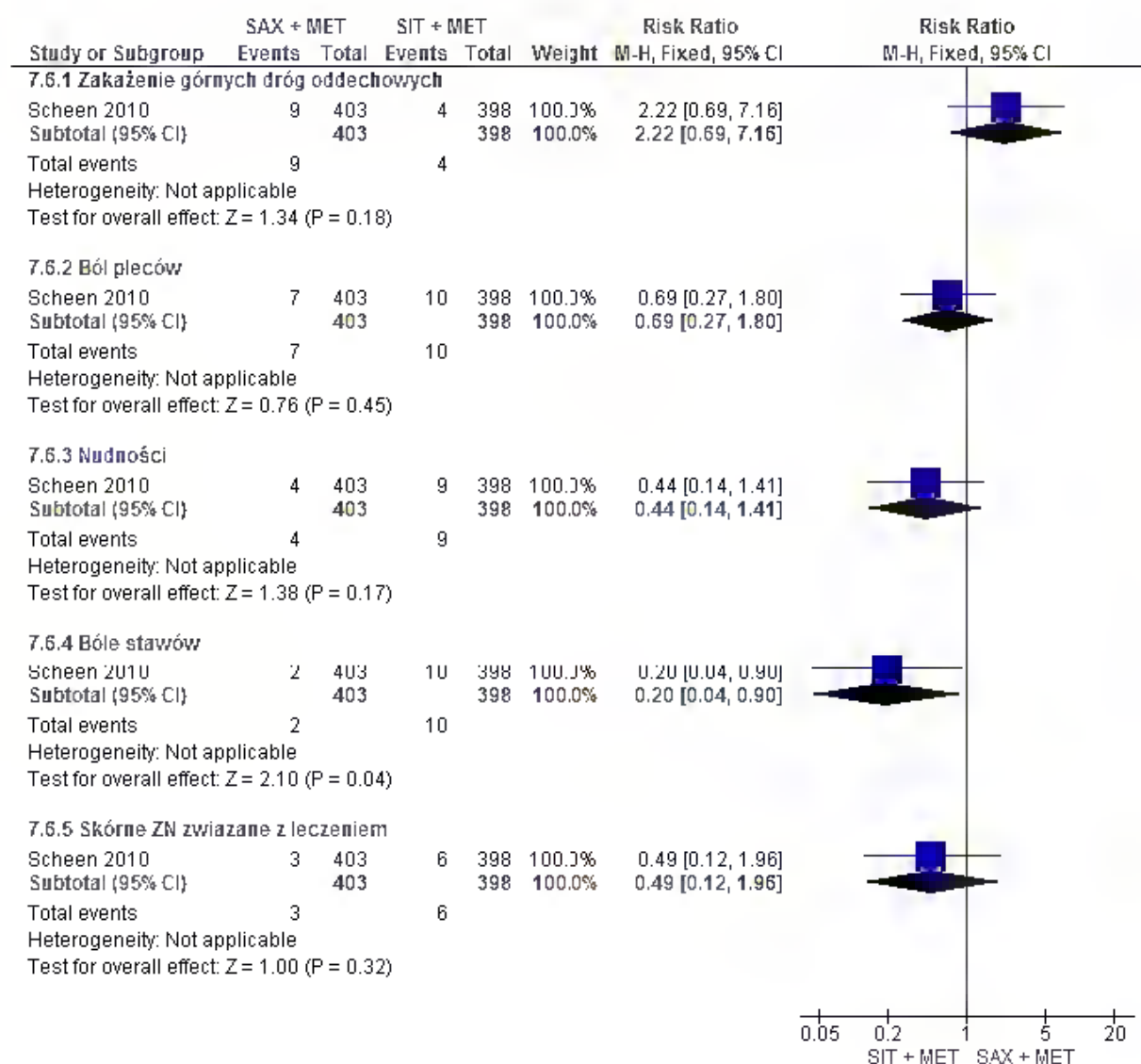


**Rysunek 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN cz. 2 (RD).**

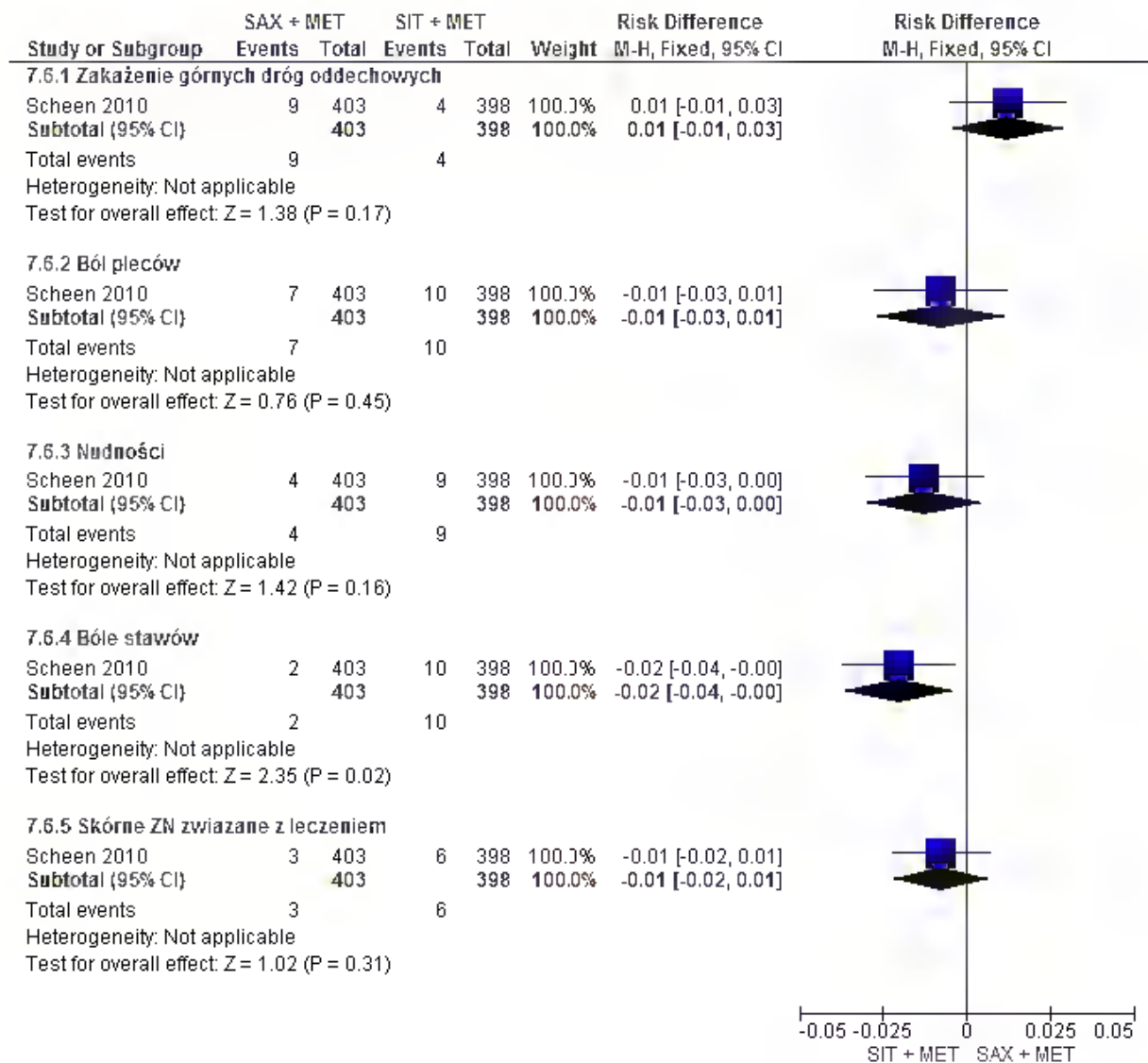




**Rysunek 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN cz. 3 (RR).**



**Rysunek 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN cz. 3 (RD).**



## 8 Ograniczenia

Nie odnaleziono badań dedykowanych dla preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę. W związku z wykazaną biorównoważnością wnioskowanie dotyczące terapii saksagliptyną w połączeniu z metforminą (SAX/MET; Komboglyze®) można uogólnić na terapię saksagliptyną (Onglyza®) w skojarzeniu z metforminą (SAX+MET). Dla pozostałych połączeń leków z grupy DPP-4 i metforminy pozytywnie ocenionych przez AOTM, również nie zidentyfikowano dedykowanych badań klinicznych i w analizach przedłożonych do weryfikacji przejęto założenia o równej skuteczności preparatów połączonych (DPP-4/MET) i terapii skojarzonej (DPP-4+MET).

Wybór komparatorów dla produktu Komboglyze® jest spójny z wyborem komparatorów dla saksagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą, która uzyskała pozytywną rekomendację AOTM.

Do niniejszej analizy włączono 4 opublikowane randomizowane badania kliniczne (6 publikacji, 5 abstraktów konferencyjnych, w tym 1 przedłużona obserwacja badania) spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą:

- w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy – publikacje Goke 2010 i Goke 2013 (przedłużona obserwacja Goke 20101): SAX + MET vs GPZ + MET;
- po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – badanie Moses 2014: SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL;
- bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4 – badanie Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET;

oraz 1 badanie umożliwiające porównanie pośrednie saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) z insuliną (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (badanie LEAD-5: GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL).

Niewielka liczba badań oceniających stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w każdym z analizowanych wskazań uniemożliwiła przeprowadzenie metaanaliz.

Ograniczeniem analizy jest brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) z insuliną (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika). Z tego względu w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Moses 2014 (SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL) i LEAD-5 (GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL). Badania włączone do porównania pośredniego charakteryzowały się wysoką/umiarkowaną wysoką jakością. Jakość badania Moses 2014 oceniono na 5

pkt, natomiast jakość badania LEAD-5 - na 3/5 pkt (badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine). Dodatkowo, charakterystyki chorych, w zakresie parametrów podanych w publikacjach z badań, są zbliżone, co podnosi wiarygodność porównania interwencji. Biorąc pod uwagę fakt, że jedyną możliwą formą porównania saksagliptyny z insuliną jest porównanie pośrednie, jakość dowodów oraz zbliżona charakterystyka populacji wskazują, że pomimo ograniczeń wnioskowanie może być wiarygodne.

Należy jednak podkreślić, że wykorzystanie porównania pośredniego wynika z braku możliwości porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii z technologią opcjonalną, co nie stoi w sprzeczności z rozrządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Dodatkowo, analiza dotychczasowej praktyki AOTM pozwala na stwierdzenie, że raporty oparte na wynikach porównania pośredniego są często składane przez Wnioskodawców do AOTM a metodyka jest pozytywnie weryfikowana przez AOTM.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu [...]”<sup>37</sup> Zapis ten:

- nie wskazuje na sposób porównania technologii medycznych (bezpośredni lub pośredni), tym bardziej nie wyklucza porównań pośrednich zalecanych w Wytocznych AOTM;
- nie definiuje terminu „wyższość”, tym bardziej nie wyklucza żadnych punktów końcowych, w których są zdefiniowane przewagi zarówno statystyczne jak i kliniczne;
- nie określa liczby punktów końcowych, w których należy takie przewagi wykazać.

**Powyższa interpretacja zapisów ustawy jest identyczna jak w przypadku dossier refundacyjnego złożonego dla leku Onglyza®. Lek otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTM<sup>1</sup>.**

W kontekście porównania pośredniego, różne definicje hipoglikemii w badaniach (w badaniu Moses 2014: objawy hipoglikemii potwierdzone lub nie pomiarem stężenia glukozy we krwi; w badaniu LEAD-5: objawy hipoglikemii i stężenie glukozy <3,1 mmol/l) uniemożliwiają jednoznaczną ocenę częstości występowania tego punktu końcowego w populacji chorych nieskutecznie leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Ograniczeniem analizy jest brak podanej liczebności populacji, w której oceniono zmianę wartości HbA<sub>1c</sub> w badaniu LEAD-5. W analizie przyjęto liczebność populacji ITT.

W badaniach włączonych do przeglądu analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w większości

badania została zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oszacowano co najmniej raz parametr skuteczności poza oszacowaniem wyjściowym. Do analizy bezpieczeństwa włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego do analizy włączono także przedłużoną obserwację badania Goke 2010 (publikacja Goke 2013), w której okres obserwacji wynosił 104 tygodnie. Wyniki przedłużonej obserwacji dostarczają dodatkowych dowodów szczególnie w kontekście długoterminowego bezpieczeństwa saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w populacji chorych nieskutecznie leczonych metforminą.

## 9 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Nie odnaleziono badań dedykowanych dla preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę. W związku z wykazaną biorównoważnością wnioskowanie dotyczące terapii saksagliptyną w połączeniu z metforminą (SAX/MET; Komboglyze®) można uogólnić na terapię saksagliptyną (Onglyza®) w skojarzeniu z metforminą (SAX+MET) - patrz rozdz. 2. Dla pozostałych połączeń leków z grupy DPP-4 i metforminy pozytywnie ocenionych przez AOTM, również nie zidentyfikowano dedykowanych badań klinicznych i w analizach przedłożonych do weryfikacji przyjęto założenia o równej skuteczności preparatów połączonych (DPP-4/MET) i terapii skojarzonej (DPP-4+MET).

Do dnia 12 listopada 2014 r. zidentyfikowano 4 opublikowane randomizowane badania kliniczne (6 publikacji, 5 abstraktów konferencyjnych, w tym 1 przedłużona obserwacja badania) spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą:

- w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy - publikacje Goke 2010 i Goke 2013 (przedłużona obserwacja Goke 2010): SAX + MET vs GPZ + MET;
- po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika - badanie Moses 2014: SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL;
- bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4 - badanie Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET;

oraz 1 badanie umożliwiające porównanie pośrednie saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) z insuliną (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (badanie LEAD-5: GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL).

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania saksagliptyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika), w analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Moses 2014 (SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL) i LEAD-5 (GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL). Biorąc pod uwagę fakt, że jedyną możliwą formą porównania saksagliptyny z insuliną

jest porównanie pośrednie, jakość dowodów oraz zbliżona charakterystyka populacji wskazują, że pomimo ograniczeń wnioskowanie może być wiarygodne. Tym bardziej, że porównanie pośrednie leków metodą Buchera jest zgodne z wytycznymi AOTM, jest dopuszczone przez ustawę refundacyjną, która nie ogranicza porównań do badań head-to-head oraz jest zgodne z praktyką prowadzenia analiz w przypadku braku innych możliwości porównania technologii. Co więcej, nie było kwestionowane przez analityków AOTM podczas weryfikacji dossier refundacyjnego dla leku Onglyze®, gdzie wykorzystano identyczne założenia analityczne.

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do analizy włączono także przedłużoną obserwację badania Goke 2010 (publikacja Goke 2013), w której okres obserwacji wynosił 104 tygodni. Wyniki przedłużonej obserwacji dostarczają dodatkowych dowodów szczególnie w kontekście długoterminowego bezpieczeństwa saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w populacji chorych nieskutecznie leczonych metforminą.

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych, dotyczących oceny stosowania saksagliptyny w analizowanych populacjach chorych jest umiarkowanie wysoka. Badania Goke 2010 i Scheen 2010, oceniające bezpośrednio skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo saksagliptyny w porównaniu z wybranymi komparatorami, charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością. Każde z badań oceniono na 4 pkt. Krytyczna ocena badań wynika z braku opisu metod zaślepienia (1 badanie) oraz braku opisu metod randomizacji (1 badanie). Spośród badań włączonych do porównania pośredniego saksagliptyny z insuliną glargine jakość badania Moses 2014 oceniono na 5 pkt, zaś jakość badania LEAD-5 – na 3/5 pkt (badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine oraz metodą podwójnie ślepej próby dla grup liraglutytu i placebo).

Skuteczność i bezpieczeństwo saksagliptyny w badaniach bezpośrednich oceniano łącznie w populacji 1 659 chorych (w tym 831 chorych randomizowanych do grup saksagliptyny). We włączonym do porównania pośredniego badaniu Moses 2014 skuteczność i bezpieczeństwo saksagliptyny oceniano w populacji 257 chorych (129 chorych randomizowanych do grupy saksagliptyny).

W badaniu Goke 2010 oceniającym stosowanie saksagliptyny w porównaniu z glipizydem (leczenie skojarzone z metforminą), w populacji chorych nieskutecznie leczonych metforminą, wykazano, że stosowanie saksagliptyny związane jest z uzyskaniem zbliżonej kontroli glikemii jak w przypadku stosowania glipizydu. Po 52 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę wartości HbA<sub>1c</sub> w populacji *Per Protocol* (MD=0,06% [-0,05; 0,17], p=ns) oraz w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0% (MD=0,12 [-0,02; 0,26], p=0,09). Zbliżoną skuteczność saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą wykazano także w kontekście oceny odsetków chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% oraz odsetków chorych osiągających HbA<sub>1c</sub><7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0%. Stosowanie

saksagliptyny było związane z istotnie statystycznie większym spadkiem masy ciała (-1,1 kg vs 1,1 kg,  $p < 0,0001$ ) oraz z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych (ZN łącznie, ZN związanych z leczeniem) oraz hipoglikemii (łącznie, hipoglikemii potwierdzonej  $\leq 50$  mg/dl, hipoglikemii objawowej potwierdzonej  $\leq 50$  mg/dl, ciężkiej hipoglikemii). Wyniki przedłużonej obserwacji badania Goke 2010 potwierdzają mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym hipoglikemii, podczas stosowania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą przez 104 tygodnie.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) z insuliną (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w terapii trójlekowej po nieskuteczności leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą Buchera, które wykazało zbliżoną skuteczność porównywanych interwencji w kontekście redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> (MD=-0,19% [95% CI: -1,13; 0,75],  $p = \text{ns}$ ) oraz odsetków chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> < 7,0% (RR=1,12 [95%CI: 0,53; 2,37],  $p = \text{ns}$ ). Stosowanie saksagliptyny powodowało jednak istotnie statystycznie mniejszy wzrost masy ciała chorych niż stosowanie insuliny glargine (MD=1,22 kg [95% CI: 0,09; 2,35]). Częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym hipoglikemii były porównywalne dla ocenianych interwencji, jednak różne definicje hipoglikemii w badaniach włączonych do porównania (w badaniu Moses 2014: objawy hipoglikemii potwierdzone lub nie pomiarem stężenia glukozy we krwi; w badaniu LEAD-5: objawy hipoglikemii i stężenie glukozy < 3,1 mmol/l) uniemożliwiają jednoznaczne wnioskowanie.

Ze względu na fakt, iż naturalnym komparatorem dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą są inne leki z grupy inhibitorów DPP-4 w połączeniu z metforminą, w analizie uwzględniono dane kliniczne z najwyższego poziomu wiarygodności porównujące saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą z innym inhibitorem DPP-4 w skojarzeniu z metforminą (porównanie bezpośrednie z sitagliptyną w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności leczenia metforminą - badanie Scheen 2010). W badaniu wykazano zbliżoną skuteczność saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą. Obserwowano m.in. porównywalną zmianę wartości HbA<sub>1c</sub> (w populacji *Per Protocol*: MD=0,10% [95%CI: -0,01; 0,21],  $p = 0,07$ ) oraz porównywalne odsetki chorych osiągających HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6,5\%$  (RR=0,90 [95%CI: 0,72; 1,13],  $p = \text{ns}$ ) i odsetki chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> < 7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,0\%$  (RR=0,84 [95%CI: 0,68; 1,05],  $p = \text{ns}$ ). Częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym hipoglikemii, w grupach saksagliptyny i sitagliptyny były zbliżone. Wyjątek stanowiły zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz bóle stawów, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie sitagliptyny (odpowiednio RR=0,40 [95%CI: 0,18; 0,89],  $p = 0,02$  oraz RR=0,20 [95%CI: 0,04; 0,90],  $p = 0,04$ ). Wytyczne kliniczne nie różnicują leków z grupy inhibitorów DPP-4, zatem wykazane



zbliżona skuteczność oraz profil bezpieczeństwa saksagliptyny i sitagliptyny są uzasadnione.

Dodanie saksagliptyny do wcześniej stosowanego leczenia powoduje zmniejszenie wartości HbA<sub>1c</sub>. Skuteczność leczenia jest porównywalna względem aktywnych komparatorów.

W najnowszym opracowaniu wtórnym Craddy 2014<sup>38</sup> na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej 85 badań (w tym 8 badań randomizowanych oceniających stosowanie saksagliptyny) wykazano zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów DPP-4 (alogliptyny, linagliptyny, saksagliptyny, sitagliptyny i wildagliptyny) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej.

Produkt Komboglyze® (saksagliptyna/metformina) jest rekomendowany przez *Haute Autorité de Santé*<sup>39</sup>, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*<sup>40,41</sup> i *Scottish Medicines Consortium*<sup>42</sup> po nieskuteczności metforminy lub u chorych stosujących saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek oraz przez *Scottish Medicines Consortium*<sup>43</sup> w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, kiedy stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. *Canadian Expert Drug Advisory Committee* rekomenduje finansowanie produktu Komboglyze® u chorych, dla których insulina nie stanowi odpowiedniej opcji terapeutycznej lub u chorych stosujących terapię metforminą, pochodną sulfonilomocznika i saksagliptyną, w celu zastąpienia saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach.<sup>44</sup>

FDA ostrzega przed możliwym zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania saksagliptyny, a także zwraca uwagę na zgłaszanie ostrego zapalenia trzustki i ciężkich reakcji nadwrażliwości przez chorych stosujących saksagliptynę po wprowadzeniu leku do obrotu.<sup>32,33</sup>

Dodatkowo FDA informuje o podjętych pracach nad określeniem ryzyka wystąpienia niewydolności serca podczas stosowania saksagliptyny u chorych z cukrzycą<sup>34</sup>, jednakże należy podkreślić, że wyniki odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, że **leczenie saksagliptyną nie wpływa negatywnie na częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych<sup>45,46</sup> ani na częstości występowania zapalenia trzustki** (metaanaliza wyników 4 badań<sup>†</sup> w opracowaniu Monami 2014: OR =0,41 [0,09; 1,87], p=0,25).<sup>47</sup> W opracowaniu wtórnym Monami 2014b wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności serca podczas stosowania saksagliptyny, jednak wynik po

---

<sup>†</sup> badania Goke 2010 (NCT00575588, SAX + MET vs SUL + MET, po nieskuteczności MET), Pflutzner 2011 (SAX vs MET u chorych wcześniej nieleczonych) i Hollander 2011 (SAX +TZD vs PLA + TZD, po nieskuteczności TZD) oraz nieopublikowane badanie NCT00614939 (u chorych z niewydolnością nerek); łączna liczebność populacji 1 872 chorych w grupie SAX i 1 027 chorych w grupie komparatora.

wykluczeniu badania SAVOR-TIMI 53 (przeprowadzonego w populacji chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka) był nieistotny statystycznie.<sup>48</sup>

Badanie SAVOR-TIMI 53 to wieloośrodkowe, międzynarodowe randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka. Pierwszorzędowym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar niezakończony zgonem). Drugorzędowym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa punktu końcowego składającego się z pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego plus hospitalizacje z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca lub rewaskularyzacji wieńcowej. Predefiniowane punkty dotyczące bezpieczeństwa obejmowały hipoglikemie, zapalenia trzustki, trombocytopenie, limfocytopenie, infekcje, nowotwory, reakcje nadwrażliwości oraz reakcje skórne, złamania kości i nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby. Do badania włączono łącznie 16 492 chorych, których randomizowano do grup saksagliptyny 5 mg/d (lub 2,5 mg/d, gdy eGFR ≤ 50 ml/min) i placebo. Na początku badania 5,4% chorych nie było leczonych lekami przeciwcukrzycowymi, 25,0% stosowało 1 doustny lek przeciwcukrzycowy (OAD), 24,8% - 2 OAD, zaś 2,9% - 3 lub więcej OAD. Łącznie 40,9% chorych stosowało insulinę w monoterapii lub w skojarzeniu z OAD (charakterystyka chorych - patrz tabela poniżej). Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 2,1 roku.<sup>49,50</sup>

**Tabela 79. Charakterystyka populacji w badaniu SAVOR-TIMI 53.**

Grupa	Liczebność populacji, N	Wiek, średnia (SD), lata	BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	HbA <sub>1c</sub> %, średnia (SD)
SAX	8 280	65,1 (8,5)	31,1 (5,5)	8,0 (1,4)
PLA	8 212	65,0 (8,6)	31,2 (5,7)	8,0 (1,4)

U pacjentów leczonych saksagliptyną obserwowano istotne statystycznie obniżenie glikemii na czczo oraz wartości HbA<sub>1c</sub> na końcu badania w porównaniu do grupy placebo ( $p < 0,001$ ). Pacjenci leczeni saksagliptyną rzadziej wymagali intensyfikacji leczenia nowymi lekami przeciwcukrzycowymi lub zwiększenia dawki przyjmowanych leków przeciwcukrzycowych w porównaniu do grupy placebo ( $p < 0,001$ ) lub inicjacji insulinoterapią przez okres większy niż 3 miesiące ( $p < 0,001$ ).<sup>50</sup>

Badanie SAVOR-TIMI 53 dostarcza dodatkowych dowodów w kontekście długoterminowego bezpieczeństwa saksagliptyny. W badaniu wykazano, że częstości występowania złożonych punktów końcowych (zgon z przyczyn sercowo naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar; zgon z przyczyn sercowo naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca lub rewaskularyzacji wieńcowej), a także m.in. częstości

występowania zgonów, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru, były zbliżone w grupach saksagliptyny i placebo (patrz poniższa tabela).

**Tabela 80. Analiza skuteczności w badaniu SAVOR-TIMI 53: SAX vs PLA.**

Punkt końcowy	HR [95%CI]	p
Zgon z przyczyn sercowo naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar ( <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> )	1,00 [0,89; 1,12]	0,99
Zgon z przyczyn sercowo naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca lub rewaskularyzacji wieńcowej	1,02 [0,94; 1,11]	0,66
Zgon niezależnie od przyczyny	1,11 [0,96; 1,27]	0,15
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	1,03 [0,87; 1,22]	0,72
Zawał mięśnia sercowego	0,95 [0,80; 1,12]	0,52
Udar	1,11 [0,88; 1,39]	0,38
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	1,19 [0,89; 1,60]	0,24
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	1,27 [1,07; 1,51]	0,007
Hospitalizacja z powodu rewaskularyzacji wieńcowej	0,91 [0,80; 1,04]	0,18
Podwojenie stężenia kreatyniny, rozpoczęcie dializy, przeszczep nerki lub stężenie kreatyniny >6,0 mg/dl	1,08 [0,88; 1,32]	0,46
Hospitalizacja z powodu hipoglikemii	1,22 [0,82; 1,83]	0,33

Zgodnie z wynikami badania leczenie saksagliptyną nie powoduje zmiany częstości występowania zdarzeń niedokrwienych, jednak obserwowano zwiększoną częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie saksagliptyny. Autorzy wskazują, że obserwacja była niespodziewana i może mieć charakter przypadkowy związany z testowaniem wielu hipotez.

Zgodnie z obserwacjami z badania SAVOR-TIMI 53 **stosowanie saksagliptyny poprawia kontrolę glikemii i nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2.**<sup>50</sup>

## 10 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 12 listopada 2014 r. nie odnaleziono badań dedykowanych dla preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę, w związku z czym analizę przeprowadzono na podstawie badań dla terapii skojarzonej saksagliptyną i metforminą w postaci odrębnych preparatów. Na podstawie wyników badań biorównoważności przyjęto jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę oraz saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach. Zidentyfikowano 4 opublikowane randomizowane badania kliniczne (6 publikacji, 5 abstraktów konferencyjnych, w tym 1 przedłużoną obserwację badania) spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą:

- w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy - publikacje Goke 2010 i Goke 2013 (przedłużona obserwacja Goke 2010): SAX + MET vs GPZ + MET;
- po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika - badanie Moses 2014: SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL;
- bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4 - badanie Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET;

oraz 1 badanie umożliwiające porównanie pośrednie saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) z insuliną (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (badanie LEAD-5: GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę 5 mg/d z insuliną, stąd wykorzystano porównanie pośrednie leków metodą Buchera (opis metody w aneksie 12.3).

Porównanie pośrednie było możliwe poprzez badania Moses 2014 (SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL) oraz badanie LEAD-5 (GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL). Charakterystyki chorych włączonych do badań, w zakresie parametrów podanych w publikacjach, są zbliżone. Okres obserwacji w badaniu Moses 2014 wynosił 24 tygodnie, natomiast w badaniu LEAD-5 - 26 tygodni.

Przyjmując za jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę oraz saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach, ocena skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w połączeniu z metforminą w porównaniu z glipizydem w skojarzeniu z metforminą w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy na podstawie badania Goke 2010 wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

- w badaniu Goke 2010 w populacji *Full Analysis Set* po 52 tygodniach obserwacji średnia **zmiana wartości HbA<sub>1c</sub>** wynosiła -0,57 p.p. w grupie saksagliptyny i -0,66 p.p. w grupie glipizydu (brak danych dotyczących odchyłeń standardowych; po 104 tygodniach obserwowano zbliżoną redukcję HbA<sub>1c</sub> w grupach saksagliptyny i glipizydu, MD=-0,06 [-0,17; 0,05], p=ns);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwowano porównywalną **zmianę wartości HbA<sub>1c</sub>** w populacji *Per Protocol* w grupach saksagliptyny i glipizydu (MD=0,06 [-0,05; 0,17], p=ns);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwowano porównywalną **zmianę wartości HbA<sub>1c</sub>** w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0% w grupach saksagliptyny i glipizydu (MD=0,12 [-0,02; 0,26], p=0,09);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji **odsetki chorych osiagających HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%** były porównywalne w grupach saksagliptyny i glipizydu (RR=1,05 [95%CI: 0,87; 1,26], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,05; 0,08], p=ns; NNT=na);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji **odsetki chorych osiagających HbA<sub>1c</sub><7,0%** w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0% były porównywalne w grupach saksagliptyny i glipizydu (RR=0,89 [95%CI: 0,75; 1,06], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,13; 0,02], p=ns; NNT=na; po 104 tyg. obserwowano zbliżone odsetki chorych osiagających HbA<sub>1c</sub><7,0% w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0% w grupach saksagliptyny i glipizydu, RR=1,02 [95%CI: 0,77; 1,35], p=ns; RD=0,005 [95%CI: -0,06; 0,07], p=ns; NNH=na);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji w grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie większy **spadek masy ciała** niż w grupie glipizydu (-1,1 kg vs 1,1 kg, p<0,0001; brak danych dotyczących odchyłeń standardowych; po 104 tygodniach obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w grupie saksagliptyny w porównaniu do grupy glipizydu (MD=-2,80 kg [-3,35; -2,25], p<0,00001);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji w grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie mniejszą **redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG)** w porównaniu do obserwowanej w grupie glipizydu (MD=7,00 mg/dl [2,57; 11,43], p=0,002; po 104 tygodniach w grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG) w porównaniu do obserwowanej w grupie glipizydu (MD=-2,70 mg/dl [-3,24; -2,16], p<0,00001);

- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę poziomu insuliny na czczo w grupach saksagliptyny i glipizydu (MD=-0,20  $\mu$ U/ml [-1,70; 1,30], p=ns);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę poziomu C-peptydu na czczo w grupach saksagliptyny i glipizydu (MD=-0,15 ng/ml [-0,33; 0,03], p=0,10);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach w grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze **zwiększenie poziomu glukagonu na czczo** w porównaniu do obserwowanego w grupie glipizydu (MD=-4,80 pg/ml [-8,49; -1,11], p=0,01);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach w grupie saksagliptyny obserwowano istotnie statystycznie większą **redukcję poziomu proinsuliny** na czczo w porównaniu do obserwowanej w grupie glipizydu (MD=-5,50 pmol/l [-8,78; -2,22], p=0,001);
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach w grupie glipizydu obserwowano istotnie statystycznie większą **poprawę funkcji komórek  $\beta$**  (zmiana wskaźnika funkcji komórki HOMA 2 $\beta$ ) w porównaniu do obserwowanej w grupie saksagliptyny (MD=-14,30% [-21,37; -7,23], p<0,0001);
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
  - w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji **zdarzenia niepożądane łącznie** oraz **zdarzenia niepożądane związane z leczeniem** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie glipizydu niż w grupie saksagliptyny (odpowiednio: RR=0,89 [95%CI: 0,81; 0,99], p=0,02; RD=-0,07 [95%CI: -0,14; -0,01], p=0,02; NNH=na oraz RR=0,31 [95%CI: 0,23; 0,43], p<0,00001; RD=-0,21 [95%CI: -0,27; -0,16], p<0,00001; NNH=na). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia była porównywalna w obu grupach (po 104 tygodniach obserwowano istotnie statystycznie większą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem** w grupie glipizydu niż w grupie saksagliptyny (RR=0,32 [95%CI: 0,23; 0,43], p<0,00001; RD=-0,23 [95%CI: -0,28; -0,17], p<0,00001; NNH=na) oraz zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w obu grupach);
  - w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia były porównywalne w grupach saksagliptyny i glipizydu (po 104 tygodniach obserwowano zbliżone częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich

zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach saksagliptyny i glipizydu);

- w badaniu Goke 2010 (Goke 2013) częstości występowania zgonów zarówno po 52, jak i po 104 tygodniach leczenia, były porównywalne w grupach saksagliptyny i glipizydu;
- w badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji w grupie glipizydu istotnie statystycznie częściej niż w grupie saksagliptyny występowały: **hipoglikemia łącznie** (RR=0,08 [95%CI: 0,05; 0,15], p<0,00001; RD=-0,33 [95%CI: -0,38; -0,28], p<0,00001; NNH=na), **hipoglikemia potwierdzona ≤50 mg/dl** (RR=0,01 [95%CI: 0,001; 0,21], p=0,002; RD=-0,09 [95%CI: -0,12; -0,06], p<0,00001; NNH=na), **hipoglikemia objawowa potwierdzona ≤50 mg/dl** (RR=0,01 [95%CI: 0,001; 0,23], p=0,003; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,06], p<0,00001; NNH=na) oraz **ciężka hipoglikemia** (RR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,17], p=0,06 – wynik nieistotny statystycznie; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], p=0,01; NNH=na). Hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej występowała z porównywalną częstością w obu grupach (po 104 tygodniach obserwacji w grupie glipizydu istotnie statystycznie częściej niż w grupie saksagliptyny występowały: **hipoglikemia łącznie** (RR=0,09 [95%CI: 0,05; 0,15], p<0,00001; RD=-0,35 [95%CI: -0,40; -0,30], p<0,00001; NNH=na) **hipoglikemia potwierdzona ≤50 mg/dl** (RR=0,01 [95%CI: 0,001; 0,19], p=0,002; RD=-0,10 [95%CI: -0,13; -0,07], p<0,00001; NNH=na) oraz **hipoglikemia objawowa potwierdzona ≤50 mg/dl** (RR=0,01 [95%CI: 0,001; 0,21], p=0,002; RD=-0,09 [95%CI: -0,12; -0,06], p<0,00001; NNH=na));
- w badaniu Goke 2010 (Goke 2013), zarówno po 52, jak i po 104 tygodniach obserwowano porównywalne częstości występowania pozostałych wymienionych w publikacjach zdarzeń niepożądanych w grupach saksagliptyny i glipizydu.

Przyjmując za jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę oraz saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach, pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w połączeniu z metforminą (w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika) w porównaniu z insuliną glargine w skojarzeniu z metforminą (i pochodną sulfonylomocznika), w terapii trójlekowej po nieskuteczności pochodnej sulfonylomocznika i metforminy na podstawie badań Moses 2014 i LEAD-5 wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

- stosowanie saksagliptyny i insuliny glargine powodowało zbliżoną **redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub>** (MD=-0,19 [95% CI: -1,13; 0,75], p=ns; wynik nieistotny statystycznie);

- zbliżony odsetek chorych stosujących saksagliptynę i insulinę glarginę osiągał **wartość HbA<sub>1c</sub><7,0%** (RR=1,12 [95%CI: 0,53; 2,37], p=ns; wynik nieistotny statystycznie);
- stosowanie saksagliptyny powodowało istotnie statystycznie mniejszy **wzrost masy ciała** chorych niż stosowanie insuliny glarginę (MD=1,22 kg [95% CI: 0,09; 2,35]);
- stosowanie saksagliptyny powodowało mniejszą **redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG)** w porównaniu do stosowania insuliny glarginę (MD=-1,88 mmol/l), jednak ze względu na brak danych dotyczących parametrów zmienności w badaniu LEAD-5 nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyniku;
- stosowanie saksagliptyny powodowało mniejszą **redukcję poziomu glukozy po posiłku (PPG)** w porównaniu do stosowania insuliny glarginę (MD=-0,71 mmol/l), jednak ze względu na brak danych dotyczących parametrów zmienności w badaniu LEAD-5 nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyniku;
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
  - stosowanie saksagliptyny i insuliny glarginę powodowało zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (RR=0,90 [95%CI: 0,69; 1,17], p=ns; wynik nieistotny statystycznie) i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (RR=0,13 [95%CI: 0,01; 3,15], p=ns; wynik nieistotny statystycznie);
  - ze względu na brak raportowania zgonów w badaniach nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego;
  - stosowanie saksagliptyny i insuliny glarginę powodowało zbliżoną częstość występowania hipoglikemii (RR=0,93 [95%CI: 0,36; 2,44], p=ns; wynik nieistotny statystycznie);
  - częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych były porównywalne podczas stosowania saksagliptyny i insuliny glarginę: zapalenie nosogardzieli (RR=0,52 [95%CI: 0,17; 1,55], p=ns), biegunka (RR=5,56 [95%CI: 0,93; 33,12], p=ns), nadciśnienie (RR=4,23 [95%CI: 0,52; 34,43], p=ns), dyslipidemia (RR=4,44 [95%CI: 0,38; 51,50], p=ns), zakażenie dróg moczowych (RR=0,68 [95%CI: 0,08; 5,81], p=ns).

Przyjmując za jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę oraz saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach, ocena skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w połączeniu z metforminą w porównaniu z sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy na podstawie badania Scheen 2010 wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**
  - w badaniu Scheen 2010 w populacji *Full Analysis Set* średnia **zmiana wartości HbA<sub>1c</sub>** wynosiła -0,42 p.p. w grupie saksagliptyny i -0,59 p.p. w



grupie sitagliptyny (brak danych dotyczących odchyień standardowych; MD=0,17 [95%CI: 0,06; 0,28]; w badaniu przyjęto, że hipoteza *non-inferiority* jest spełniona, gdy górna granica 95%CI wynosi <0,3 p.p.);

- w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano porównywalną **zmianę wartości HbA<sub>1c</sub>** w populacji *Per Protocol* w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (MD=0,10 [95%CI: -0,01; 0,21], p=0,07);
- w badaniu Scheen 2010 **odsetki chorych osiagających HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%** były porównywalne w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (RR=0,90 [95%CI: 0,72; 1,13], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,03], p=ns; NNT=na);
- w badaniu Scheen 2010 **odsetki chorych osiagających HbA<sub>1c</sub><7,0%** w populacji chorych z początkowym HbA<sub>1c</sub>≥7,0% były porównywalne w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (RR=0,84 [95%CI: 0,68; 1,05], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,14; 0,02], p=ns; NNT=na);
- w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach w grupie saksagliptyny i placebo obserwowano taki sam **spadek masy ciała** chorych (odpowiednio: 0,4 kg vs 0,4 kg [brak danych dotyczących parametrów zmienności]);
- w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach w grupie sitagliptyny obserwowano istotnie statystycznie większą **redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG)** w porównaniu do obserwowanej w grupie saksagliptyny (MD=0,30 mmol/l [95%CI: 0,08; 0,52], p=0,009);
- w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę poziomu insuliny na czczo w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (MD=2,50 μmol/l [95%CI: -5,22; 10,22], p=ns);
- w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę poziomu glukagonu na czczo w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (MD=0,90 pmol/l [95%CI: -0,18; 1,98], p=0,10);
- w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę poziomu proinsuliny na czczo w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (MD=1,00 pmol/l [95%CI: -1,41; 3,41], p=ns);
- w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę poziomu C-peptydu na czczo w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (MD=0,04 nmol/l [95%CI: -0,02; 0,10], p=ns);
- w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano porównywalną zmianę funkcji komórek β (zmiana wskaźnika funkcji komórki HOMA 2β) w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (MD=-2,10% [95%CI: -6,52; 2,32], p=ns);
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
  - w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwacji częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych powodujących

przerwanie leczenia były porównywalne w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (odpowiednio: RR=0,998 [95%CI: 0,86; 1,16], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNH=na; RR=0,69 [95%CI: 0,40; 1,19], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH=na oraz RR=0,99 [95%CI: 0,40; 2,46], p=ns; RD=-0,0003 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH=na);

- w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwowano zbliżone częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (odpowiednio: RR=1,38 [95%CI: 0,44; 4,32], p=ns; RD=0,005 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns; NNH=na oraz RR=0,49 [95%CI: 0,04; 5,42], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH=na);
- w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwacji częstości występowania hipoglikemii łącznie oraz ciężkiej hipoglikemii były zbliżone w grupach saksagliptyny i sitagliptyny (odpowiednio: RR=1,17 [95%CI: 0,53; 2,57], p=ns; RD=0,005 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH=na oraz RR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,10], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH=na);
- w badaniu Scheen 2010 po 18 tygodniach obserwacji **zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** oraz **bóle stawów** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie sitagliptyny niż w grupie saksagliptyny (odpowiednio RR=0,40 [95%CI: 0,18; 0,89], p=0,02; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; -0,005], p=0,02; NNH=na oraz RR=0,20 [95%CI: 0,04; 0,90], p=0,04; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,003], p=0,02; NNH=na).

## 11 Wnioski

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną produktu Komboglyze® we wnioskowanej populacji pacjentów oraz fakt, iż dowody naukowe wykazują biorównoważność pomiędzy produktem Komboglyze® (preparat złożony zawierający saksagliptynę i metforminę) a jednoczesnym stosowaniem saksagliptyny i metforminy w osobnych tabletkach, wnioskowanie dotyczące terapii skojarzonej można uogólnić na ocenianą interwencję (produkt Komboglyze®).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w połączeniu z metforminą przedstawiono na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą (porównanie bezpośrednie, *head-to-head*):

- w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy – publikacje Goke 2010 i Goke 2013 (przedłużona obserwacja Goke 2010): SAX + MET vs GPZ + MET;
- po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – badanie Moses 2014: SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL;
- bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4 – badanie Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET.

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania saksagliptyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Moses 2014 (SAX + MET + SUL vs PLA + MET + SUL) i LEAD-5 (GLA + MET + SUL vs PLA + MET + SUL).

Stosowanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą w populacji chorych nieskutecznie leczonych metforminą związane jest z uzyskaniem zbliżonej kontroli glikemii jak w przypadku stosowania glipizydu w skojarzeniu z metforminą, przy zmniejszeniu częstości wystąpienia istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych, w tym hipoglikemii.

Wnioskowanie o skuteczności saksagliptyny w połączeniu z metforminą (w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika) w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą (i pochodną sulfonilomocznika) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika jest możliwe w oparciu o wyniki porównania pośredniego. **Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność w kontekście redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>. Stosowanie saksagliptyny powodowało jednak istotnie statystycznie mniejszy wzrost masy ciała chorych niż stosowanie insuliny glargine. Obie terapie charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa,** jednak wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na akceptowane ograniczenia metodyki porównania pośredniego.

W badaniu bezpośrednio porównującym saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą z sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą wykazano zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji, co może wskazywać na tzw. „efekty klasy”.

**Wykazane korzyści kliniczne oraz profil bezpieczeństwa porównywalny z placebo, wskazują na saksagliptynę w połączeniu z metforminą jako na technologię alternatywną dla dotychczas dostępnego aktywnego leczenia.**

W przypadku terapii saksagliptyną w połączeniu z metforminą spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z odsunięcia w czasie kosztownej i budzącej obawy wśród pacjentów insulinoterapii oraz z doustnej drogi podania dwóch substancji czynnych w postaci jednej tabletki. Podanie preparatu złożonego w postaci jednej tabletki może być również związane ze zwiększeniem stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) oraz przestrzegania planu terapeutycznego przez pacjenta (ang. *adherence*).

Jakość badań oceniających bezpośrednio stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą z wybranym komparatorem została uznana za umiarkowanie wysoką (po 4 pkt). Za podwyższeniem jakości dowodów przemawia liczna populacja chorych (1 659 chorych, w tym 831 chorych randomizowanych do grup saksagliptyny w badaniach bezpośrednich).

## 12 Aneks

### 12.1 Strategia wyszukiwania badań – porównanie pośrednie

W celu wyszukania badań umożliwiających porównanie pośrednie saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) z insuliną (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika), w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *The Cochrane Library* zastosowano strategie przedstawione poniżej. Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 12 listopada 2014 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: patrz poniższe tabele, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji. W bazie danych *The Cochrane Library*, ze względu na względnie mniejszą liczbę trafień, nie ograniczano się także do rodzaju badań.

Strategię dla bazy MEDLINE (PubMed) przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania z wykorzystaniem dodatkowych filtrów nakierowanych na maksymalną czułość wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych, zaproponowanych w podręczniku *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format)*.<sup>19</sup>

**Tabela 81. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.11.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Diabetes Mellitus, Type 2[mh]	85 758
#2	diabetes[tw]	427 071
#3	#1 OR #2	427 071
#4	insulin[nm]	156 981
#5	insulin[tw]	325 435
#6	#4 OR #5	325 435
#7	metformin[nm]	7 230
#8	metformin[tw]	11 416
#9	#7 OR #8	11 416

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	Sulfonylurea Compounds[nm]	4 651
#11	sulfonylurea[tw]	7 937
#12	#10 OR #11	7 937
#13	#6 AND #9 AND #12	926
#14	#3 AND #13	907
#15	randomized controlled trial[pt]	375 954
#16	controlled clinical trial[pt]	88 029
#17	randomized[tiab]	328 918
#18	placebo[tiab]	161 586
#19	drug therapy[sh]	1 708 435
#20	randomly[tiab]	223 113
#21	trial[tiab]	375 007
#22	groups[tiab]	1 430 563
#23	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	3 462 761
#24	#14 AND #23	817
#25	animals[mh] NOT humans[mh]	3 946 733
#26	#24 NOT #25	<b>814</b>

**Tabela 82. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 12.11.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'diabetes mellitus'/exp	634 407
#2	'diabetes':ab,ti	479 553
#3	#1 OR #2	708 029
#4	'insulin'/exp	257 947
#5	insulin:ab,ti	345 926
#6	#4 OR #5	416 430
#7	'metformin'/exp	35 847
#8	metformin:ab,ti	16 646
#9	#7 OR #8	36 783
#10	'sulfonylurea'/exp	10 077
#11	sulfonylurea:ab,ti	5 735
#12	#10 OR #11	13 460
#13	#6 AND #9 AND #12	4 835
#14	#3 AND #13	4 760

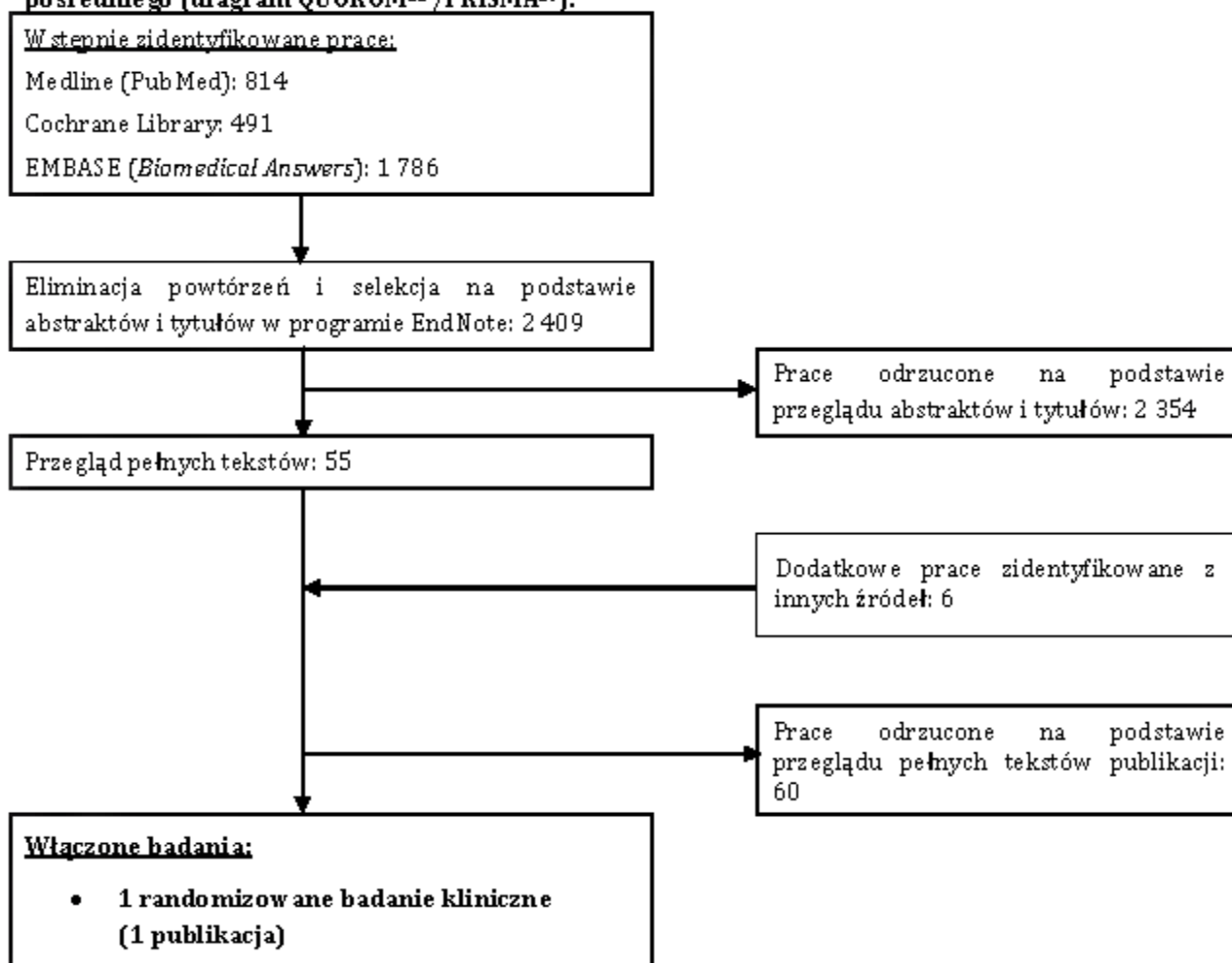
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#15	'clinical trial (topic)'/exp	120 558
#16	'controlled study'/exp	4 602 569
#17	'double blind procedure'/exp	117 577
#18	'single blind procedure'/exp	18 756
#19	'randomized controlled trial'/exp	351 892
#20	'controlled clinical trial'/exp	470 914
#21	'randomization'/exp	63 737
#22	randomized	636 699
#23	randomly	274 445
#24	random* AND allocation*	9 370
#25	'control group'/exp	70 491
#26	rct	17 809
#27	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 #26	5 011 378
#28	#14 AND #27	1 832
#29	#28 AND [humans]/lim	1 798
#30	#29 AND [embase]/lim	1 786

**Tabela 83. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 12.11.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	8 643
#2	(insulin):ti,ab,kw	22 665
#3	#1 OR #2	22 665
#4	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	1 607
#5	(metformin):ti,ab,kw	2 852
#6	#4 OR #5	2 852
#7	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees	1 319
#8	(sulfonylurea):ti,ab,kw	1 148
#9	#7 OR #8	1 763
#10	#3 AND #6 AND #9	505
#11	#7 in Clinical Trials	491

## 12.2 Wyniki wyszukiwania badań – porównanie pośrednie

Rysunek 66. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego (diagram QUOROM<sup>28</sup> /PRISMA<sup>29</sup>).





## 12.3 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w porównaniu z insuliną korzystano z metody Buchera,<sup>22</sup> wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru RR):

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

## 12.4 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tabela 84. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

Opracowano na podstawie:

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

<sup>3</sup> SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

## 12.5 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania randomizowane		
1	Göke 2010	Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; D1680C00001 Investigators. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. <i>Int J Clin Pract.</i> 2010 Nov;64(12):1619-31.
		Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. <i>Int J Clin Pract.</i> 2013 Apr;67(4):307-16.
		Mintz ML, Minervini G. Saxagliptin versus glipizide as add-on therapy to metformin: assessment of hypoglycemia. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2014 Jan 30. [Epub ahead of print]
		Allen, E. and N. Berglind. Saxagliptin Vs Glipizide as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes: A 2-Year Assessment of HbA1c, Hypoglycaemia, and Weight Gain in a Randomised, Double-Blind Study. <i>Diabetologia</i> (2011) 54:[Suppl1]S337
		Göke, B., B. Gallwitz, et al. Saxagliptin Vs Glipizide as Add-on Therapy to Metformin for Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm): Long-Term Safety and Efficacy. <i>Diabetes</i> 60: A305.
		Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; Saxagliptin is non-inferior to glipizide when added to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>ADA</i> 2010, 578-P.
		Bouzamondo, H., C. Karyekar, et al. Saxagliptin (Saxa) Vs Glipizide (Glip) as Add-on Therapy to Metformin (Met) for Type 2 Diabetes (T2d): Assessment of HbA1c, Hypoglycemia, and Weight Gain. <i>Diabetes</i> 60: A305.
		Frederich, R., S. J. Parikh, et al. (2013). Early Onset of Increased Hypoglycemic Incidence with Glipizide (Glip) Vs. Saxagliptin (Saxa) in Type 2 Diabetes Patients on Metformin. <i>Diabetes</i> 62: A299-A300.
2	Moses 2014	Moses RG, Kalra S, Brook D, Sockler J, Monyak J, Visvanathan J, Fisher SA. A Randomized Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Saxagliptin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Plus a Sulfonylurea. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 May;16(5):443-50.
3	LEAD-5	Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia.</i> 2009 Oct;52(10):2046-55.
4	Scheen 2010	Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2010 Oct;26(7):540-9.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania wtórne		
1	Agarwal 2014	Agarwal S, Parashar A, Menon V. Meta-analysis of the cardiovascular outcomes with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: validation of the current FDA mandate. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2014 Jun;14(3):191-207.
2	Aroda 2012	Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. <i>Clin Ther</i> . 2012 Jun;34(6):1247-1258.e22.
3	Craddy 2014	Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison. <i>Diabetes Ther</i> . 2014 Mar 25. [Epub ahead of print]
4	Esposito 2014	Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D. Baseline glycaemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors : meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20,053 patients. <i>Endocrine</i> . 2014 May;46(1):43-51
5	Esposito 2014b	Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Capuano A, Giugliano D. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. <i>BMJ Open</i> . 2014 Jun 10;4(6):e005442. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005442.
6	Fass 2013	Fass AD, Gershman JA. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with metformin. <i>Adv Ther</i> . 2013 Apr;30(4):337-53.
7	Gerrald 2012	Gerrald KR, Van Scoyoc E, Wines RC, Runge T, Jonas DE. Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2012 Jun;14(6):481-92.
8	Goossen 2012	Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2012 Apr 20.
9	Karagiannis 2012	Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ</i> . 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.
10	Liu 2012	Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2012 Sep;14(9):810-20.
11	Monami 2013	Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2013 Feb;15(2):112-20.
12	Monami 2014	Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2014 Jan;16(1):48-56.
13	Monami 2014b	Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis</i> . 2014 Jul;24(7):689-97.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
14	Wu 2014	Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. <i>Cardiovasc Ther.</i> 2014 Aug;32(4):147-58.
15	Zhang 2014	Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2014 Mar;30(3):241-56.
16	Raport IQWiG 2012	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG - Berichte - Nr. 152. Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <a href="https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf">https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf</a> [dostęp 24.11.2014 r.]
17	Raport IQWiG 2013a	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG - Berichte - Nr. 167. Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <a href="https://www.iqwig.de/download/A13-12_Saxagliptin-Metformin%20neues%20Anwendungsgebiet%29_Nutzenbewertung%20C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf">https://www.iqwig.de/download/A13-12_Saxagliptin-Metformin%20neues%20Anwendungsgebiet%29_Nutzenbewertung%20C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf</a> [dostęp 24.11.2014]
18	Raport IQWiG 2013b	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <a href="https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf">https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf</a> [dostęp 24.11.2014 r.]
19	Raport AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG Secretariat Appraisal Report (ASAR). Saxagliptin (Onglyza) 1975 ASAR.
20	Raport CADTH	CADTH. Saxagliptin (onglyza). Clinical Review Report. November 2013.

## 12.6 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania RCT wykluczone z przeglądu (porównanie bezpośrednie)		
1	Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R; CV181-040 Investigators. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. <i>Int J Clin Pract.</i> 2009 Sep;63(9):1395-406.	nieprawidłowa populacja
2	Chacra AR, Tan GH, Ravichandran S, List J, Chen R; CV181040 Investigators. Safety and efficacy of saxagliptin in combination with submaximal sulphonylurea versus up-titrated sulphonylurea over 76 weeks. <i>Diab Vasc Dis Res.</i> 2011 Apr;8(2):150-9.	nieprawidłowa populacja
	Erratum: "Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Vol. 63, Issue 9, 1395–1406." <i>Int J Clin Pract.</i> 2010 Jan;64(2):277.	
3	Karyekar CS, Frederich R, Ravichandran S. Clinically relevant reductions in HbA1c without hypoglycaemia: results across four studies of saxagliptin. <i>Int J Clin Pract.</i> 2013 Aug;67(8):759-67.	nieprawidłowa populacja
4	Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2012 Apr;28(4):513-23.	nieprawidłowa populacja
5	Barnett AH, Charbonnel B, Li J, Donovan M, Fleming D, Iqbal N. Saxagliptin add-on therapy to insulin with or without metformin for type 2 diabetes mellitus: 52-week safety and efficacy. <i>Clin Drug Investig.</i> 2013 Oct;33(10):707-17.	nieprawidłowa populacja
6	DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS; Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. <i>Diabetes Care.</i> 2009 Sep;32(9):1649-55.	nieprawidłowy komparator
7	Hansen L, Iqbal N, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B. Postprandial Dynamics of Plasma Glucose, Insulin, and Glucagon in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Saxagliptin Plus Dapagliflozin Add-On to Metformin Therapy. <i>Endocr Pract.</i> 2014 Nov 4:1-29. [Epub ahead of print]	nieprawidłowy komparator
8	Hermans MP, Delibasi T, Farmer I, Lohm L, Maheux P, Piatti P, Malvolti E, Jörgens S, Charbonnel B. Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2012 Oct;28(10):1635-45.	nieprawidłowy komparator
9	Hollander P, Li J, Allen E, Chen R; CV181-013 Investigators. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with	nieprawidłowa populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidine dione alone. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2009 Dec;94(12):4810-9.	
10	Hollander PL, Li J, Frederich R, Allen E, Chen R; CV181013 Investigators. Safety and efficacy of saxagliptin added to thiazolidine dione over 76 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diab Vasc Dis Res.</i> 2011 Apr;8(2):125-35.	nieprawidłowa populacja
11	Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R; CV181-039 Investigators. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2009 Jun;11(6):611-22.	nieprawidłowy komparator
12	Li CJ, Liu XJ, Bai L, Yu Q, Zhang QM, Yu P, Yu DM. Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents. <i>Diabetol Metab Syndr.</i> 2014 May 31;6:69.	nieprawidłowa populacja
13	Neutel JM, Zhao C, Karyekar CS. Adding Saxagliptin to Metformin Extended Release (XR) or Uptitration of Metformin XR: Efficacy on Daily Glucose Measures. <i>Diabetes Ther.</i> 2013 Dec;4(2):269-83.	nieprawidłowy komparator
14	Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, Schützer KM. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. <i>Int J Clin Pract.</i> 2011 Dec;65(12):1230-9.	nieprawidłowa populacja
15	Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren ML, Suchower L, Gause-Nilsson I; D1680C00007 Investigators. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2011 Jun;13(6):523-32.	nieprawidłowa populacja
16	Ott C, Raff U, Schmidt S, Kistner I, Friedrich S, Bramlage P, Harazny JM, Schmieder RE. Effects of saxagliptin on early microvascular changes in patients with type 2 diabetes. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2014 Jan 14;13:19.	krótki okres stosowania terapii, badanie typu <i>cross-over</i>
17	Sjöstrand M, Iqbal N, Lu J, Hirshberg B. Saxagliptin improves glycemic control by modulating postprandial glucagon and C-peptide levels in Chinese patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2014 Aug;105(2):185-91.	nieprawidłowy komparator
18	Stenlöf K, Raz I, Neutel J, Ravichandran S, Berglind N, Chen R. Saxagliptin and metformin XR combination therapy provides glycemic control over 24 hours in patients with T2DM inadequately controlled with metformin. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2010 Oct;26(10):2355-63.	nieprawidłowy komparator
19	Tatosian DA, Guo Y, Schaeffer AK, Gaibu N, Popa S, Stoch A, Langdon RB, Kauh EA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin. <i>Diabetes Ther.</i> 2013 Dec;4(2):431-42.	nieprawidłowa populacja
20	White JL, Buchanan P, Li J, Frederich R. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily saxagliptin plus metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control on metformin monotherapy. <i>BMC Endocr Disord.</i> 2014 Feb 24;14(1):17.	nieprawidłowy komparator

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
21	Yang W, Pan CY, Tou C, Zhao J, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2011 Nov;94(2):217-24.	nieprawidłowy komparator
22	Bryzinski B, Allen E, Cook W, Hirshberg B. Saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes receiving concomitant statin therapy. <i>J Diabetes Complications.</i> 2014 Jul 17. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.07.006. [Epub ahead of print]	analiza post hoc, brak osobnych wyników w analizowanej populacji
23	Hirshberg B, Parker A, Edelberg H, Donovan M, Iqbal N. Safety of saxagliptin: events of special interest in 9156 patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2014 Oct;30(7):556-69.	analiza post hoc, brak osobnych wyników w analizowanej populacji
24	Iqbal N, Allen E, Öhman P. Long-term safety and tolerability of saxagliptin add-on therapy in older patients (aged ≥ 65 years) with type 2 diabetes. <i>Clin Interv Aging.</i> 2014 Sep 4;9:1479-87.	analiza post hoc, brak osobnych wyników w analizowanej populacji
25	Iqbal N, Parker A, Frederich R, Donovan M, Hirshberg B. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2014 Feb 4;13:33.	analiza post hoc, brak osobnych wyników w analizowanej populacji
26	Davidson JA. Tolerability of saxagliptin in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results from 6 phase III studies. <i>J Manag Care Pharm.</i> 2014 Feb;20(2):120-9.	analiza post hoc, brak osobnych wyników w analizowanej populacji
Badania RCT wykluczone z przeglądu (porównanie pośrednie)		
1	Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM. Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. <i>Am J Med.</i> 2004 Feb 15;116(4):230-5.	brak placebo jako komparatora
2	Alshaikh, A. R. Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. <i>Pak J Med Sci</i> 14-17	brak placebo jako komparatora
3	Bergental R, Lewin A, Bailey T, Chang D, Gylvin T, Roberts V; NovoLog Mix-vs.-Exenatide Study Group. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonylurea. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2009 Jan;25(1):65-75.	brak placebo jako komparatora
4	Bergental RM, Rosenstock J, Arakaki RF, Prince MJ, Qu Y, Sinha VP, Howey DC, Jacober SJ. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2012 Nov;35(11):2140-7.	brak placebo jako komparatora
5	Blicklé JF, Hancu N, Piletic M, Profozic V, Shestakova M, Dain MP, Jacqueminet S, Grimaldi A. Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7-8% A1c levels. The TULIP study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2009 Apr;11(4):379-86.	chorzy z niskim poziomem HbA <sub>1c</sub>
6	Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2008 Mar 29;371(9618):1073-	brak placebo jako komparatora

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	84.	
7	Dailey G, Aurand L, Stewart J, Ameer B, Zhou R. Comparison of three algorithms for initiation and titration of insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus. <i>J Diabetes</i> . 2013 Aug 12. doi: 10.1111/1753-0407.12080. [Epub ahead of print]	brak placebo jako komparatora
8	Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, Jones S, Nicolay C, Kilcoyne A. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2009 Dec;11(12):1153-62.	brak placebo jako komparatora
9	Davies M, Heller S, Sreenan S, Sapin H, Adetunji O, Tahbaz A, Vora J. Once-weekly exenatide versus once- or twice-daily insulin detemir: randomized, open-label, clinical trial of efficacy and safety in patients with type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulfonylureas. <i>Diabetes Care</i> . 2013 May;36(5):1368-76.	brak placebo jako komparatora
10	Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Guerci B, MacConell L, Haber H, Scism-Bacon J, Trautmann M. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. <i>Diabetes Care</i> . 2012 Apr;35(4):683-9.	brak placebo jako komparatora
11	Dorkhan M, Dencker M, Stagmo M, Groop L. Effect of pioglitazone versus insulin glargine on cardiac size, function, and measures of fluid retention in patients with type 2 diabetes. <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2009 Mar 20;8:15.	brak placebo jako komparatora
12	Dorkhan M, Frid A, Groop L. Differences in effects of insulin glargine or pioglitazone added to oral anti-diabetic therapy in patients with type 2 diabetes: what to add - insulin glargine or pioglitazone? <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2008 Dec;82(3):340-5.	brak placebo jako komparatora
13	Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiro R, Schisano B, Ceriello A, Beneduce F, Feola G, Giugliano D. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> . 2008 Oct 21;149(8):531-9.	brak placebo jako komparatora
14	Farmer AJ, Oke J, Stevens R, Holman RR. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2011 Dec;13(12):1136-41.	brak placebo jako komparatora
15	Fogelfeld L, Dharmalingam M, Robling K, Jones C, Swanson D, Jacober S. A randomized, treat-to-target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naive patients with Type 2 diabetes. <i>Diabet Med</i> . 2010 Feb;27(2):181-8.	brak placebo jako komparatora
16	Fonseca VA, Theuma P, Mudaliar S, Leissinger CA, Clejan S, Henry RR. Diabetes treatments have differential effects on nontraditional cardiovascular risk factors. <i>J Diabetes Complications</i> . 2006 Jan-Feb;20(1):14-20.	niewielka liczebność populacji w ramieniu (N<30)
17	Forst T, Larbig M, Hohberg C, Forst S, Diessel S, Borchert M, Roth W, Pfützner A. Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial beta-cell protection in individuals with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2010 May;12(5):437-41.	brak placebo jako komparatora



Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
18	Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. <i>Diabet Med.</i> 2006 Jul;23(7):736-42.	31% chorych nieleczonych lekami doustnymi lub leczonych MET w monoterapii
19	Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, de Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. <i>J Fam Pract.</i> 2004 May;53(5):393-9.	brak placebo jako komparatora
20	Hartemann-Heurtier A, Halbron M, Golmard JL, Jacqueminet S, Bastard JP, Rouault C, Ayed A, Pieroni L, Clément K, Grimaldi A. Effects of bed-time insulin versus pioglitazone on abdominal fat accumulation, inflammation and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2009 Oct;86(1):37-43.	brak placebo jako komparatora
21	Hausmann M, Dellweg S, Osborn C, Heinemann L, Buchwald A, Roskamp R, Genova P, Heise T. Inhaled insulin as adjunctive therapy in subjects with type 2 diabetes failing oral agents: a controlled proof-of-concept study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2006 Sep;8(5):574-80.	brak placebo jako komparatora
22	Heine, R. J., L. F. Gaal, et al. Exenatide Versus Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2005;143:559-569.	brak placebo jako komparatora
23	Hollander P, Raslova K, Skjøth TV, Råstam J, Liutkus JF. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2011 Mar;13(3):268-75.	brak placebo jako komparatora
24	Houlden R, Ross S, Harris S, Yale JF, Sauriol L, Gerstein HC. Treatment satisfaction and quality of life using an early insulinization strategy with insulin glargine compared to an adjusted oral therapy in the management of Type 2 diabetes: the Canadian INSIGHT Study. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2007 Nov;78(2):254-8.	brak placebo jako komparatora
25	Janka HU, Plewe G, Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2007 Feb;55(2):182-8.	brak placebo jako komparatora
26	Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2005 Feb;28(2):254-9.	brak placebo jako komparatora
27	Kabadi UM, Kabadi M. Comparative efficacy of glimepiride and/or metformin with insulin in type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2006 Jun;72(3):265-70.	brak placebo jako komparatora
28	Kokić S, Buković D, Radman M, Capkun V, Gabrić N, Lesko V, Karelović D, Stancerić T. Lispro insulin and metformin versus other combination in the diabetes mellitus type 2 management after secondary oral antidiabetic drug failure. <i>Coll Antropol.</i> 2003 Jun;27(1):181-7.	brak placebo jako komparatora
29	Kvapil M, Swatko A, Hilberg C, Shestakova M. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2006 Jan;8(1):39-48.	brak placebo jako komparatora

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
30	Labrousse-Lhermine F, Cazals L, Ruidavets JB; GEDEC Study Group, Hanaire H. Long-term treatment combining continuous subcutaneous insulin infusion with oral hypoglycaemic agents is effective in type 2 diabetes. <i>Diabetes Metab.</i> 2007 Sep;33(4):253-60.	brak placebo jako komparatora
31	López-Alvarenga JC, Aguilar-Salinas CA, Velasco-Perez ML, Arita-Melzer O, Guillen LE, Wong B, Brito G, Mercado V, Gómez-Pérez FJ, Rull-Rodrigo JA. Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 1999 Jan;1(1):29-35.	niewielka liczebność populacji (N<30)
32	Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. <i>Horm Metab Res.</i> 2003 Mar;35(3):189-96.	brak placebo jako komparatora
33	De Mattia G, Laurenti O, Moretti A. Comparison of glycaemic control in patients with Type 2 diabetes on basal insulin and fixed combination oral antidiabetic treatment: results of a pilot study. <i>Acta Diabetol.</i> 2009 Mar;46(1):67-73.	brak placebo jako komparatora
34	Matyjaszek-Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Rogalska D, Nowakowski A; GWAA Polish Study Group. Exenatide twice daily versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes in Poland - subgroup data from a randomised multinational trial GWAA. <i>Endokrynol Pol.</i> 2013;64(5):375-82.	brak placebo jako komparatora
35	Md Isa SH, Najihah I, Nazaimoon WM, Kamarudin NA, Umar NA, Mat NH, Khalid BA. Improvement in C-reactive protein and advanced glycosylation end-products in poorly controlled diabetics is independent of glucose control. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2006 Apr;72(1):48-52.	brak placebo jako komparatora
36	Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, Bain S, Johansen T, Begtrup K, Birkeland KI; NN1250-3668 (BEGIN FLEX) Trial Investigators. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2013 Apr;36(4):858-64.	brak placebo jako komparatora
37	Nauck M, Horton E, Andjelkovic M, Ampudia-Blasco FJ, Parusel CT, Boldrin M, Balena R; T-emerge 5 Study Group. Taspoglutide, a once-weekly glucagon-like peptide 1 analogue, vs. insulin glargine titrated to target in patients with Type 2 diabetes: an open-label randomized trial. <i>Diabet Med.</i> 2013 Jan;30(1):109-13.	brak placebo jako komparatora
38	Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulphonylurea and metformin: a non-inferiority study. <i>Diabetologia.</i> 2007 Feb;50(2):259-67.	brak placebo jako komparatora
39	Niazi R, Muzaffar Z. Comparison of bedtime NPH insulin or metformin combined with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure in obese type II (NIDDM) patients. <i>J Pak Med Assoc.</i> 1998 Nov;48(11):336-8.	brak placebo jako komparatora
40	Oikonomou D, Kopf S, von Bauer R, Djuric Z, Cebola R, Sander A, Englert S, Vittas S, Hidmark A, Morcos M, Korosoglou G, Nawroth PP, Humpert PM. Influence of insulin and glargine on outgrowth and number of	nieprawidłowa interwencja

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	circulating endothelial progenitor cells in type 2 diabetes patients: a partially double-blind, randomized, three-arm unicenter study. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2014 Oct 11;13(1):137.	
41	Papa G, Fedele V, Chiavetta A, Lorenti I, Leotta C, Luca S, Rabuazzo AM, Piro S, Alagona C, Spadaro L, Purrello F, Pezzino V. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. <i>Acta Diabetol.</i> 2008 Mar;45(1):53-9.	populacja chorych w wieku $\geq 65$ lat
42	Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingam M, Skjøth TV, Rasmussen S, Garber AJ. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Aug;15(8):760-6.	brak placebo jako komparatora
43	Ponsse HH, Elte JW, Lehert P, Schouten JP, Bets D. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Clin Ther.</i> 2000 Jun;22(6):709-18.	brak placebo jako komparatora
44	Reynolds LR, Kingsley FJ, Karounos DG, Tannock LR. Differential effects of rosiglitazone and insulin glargine on inflammatory markers, glycemic control, and lipids in type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2007 Aug;77(2):180-7.	brak placebo jako komparatora
45	Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. <i>Diabetes Care.</i> 2003 Nov;26(11):3080-6.	brak placebo jako komparatora
46	Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, Milicevic Z, Jones CA, Sarwat S, Tan MH. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. <i>Clin Ther.</i> 2007 Nov;29(11):2349-64.	brak placebo jako komparatora
47	Rosenstock J, Bergenstal R, Defronzo RA, Hirsch IB, Klonoff D, Boss AH, Kramer D, Petrucci R, Yu W, Levy B; 0008 Study Group. Efficacy and safety of Technosphere inhaled insulin compared with Technosphere powder placebo in insulin-naive type 2 diabetes suboptimally controlled with oral agents. <i>Diabetes Care.</i> 2008 Nov;31(11):2177-82.	brak placebo jako komparatora
48	Rosenstock J, Lewin AJ, Norwood P, Somayaji V, Nguyen TT, Teeter JG, Johnson SL, Dai H, Terra SG. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PF-734200 added to metformin in Type 2 diabetes. <i>Diabet Med.</i> 2011 Apr;28(4):464-9.	brak placebo jako komparatora
49	Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. <i>Diabetes Care.</i> 2006 Mar;29(3):554-9.	brak placebo jako komparatora
50	Stehouwer MH, DeVries JH, Lumeij JA, Adèr HJ, Engbers AM, Iperen Av Av, Snoek FJ, Heine RJ. Combined bedtime insulin--daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycaemia rate--a randomised trial. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2003 Mar-Apr;19(2):148-52.	brak placebo jako komparatora

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
51	Strojek K, Shi C, Carey MA, Jacober SJ. Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2010 Oct;12(10):916-22.	brak placebo jako komparatora
52	Tong PC, Chow CC, Jorgensen LN, Cockram CS. The contribution of metformin to glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus receiving combination therapy with insulin. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2002 Aug;57(2):93-8.	brak placebo jako komparatora
53	Ushakova O, Sokolovskaya V, Morozova A, Valeeva F, Zanozina O, Sazonova O, Zhadanova E, Starceva M, Kazakova E, Saifullina M, Shapiro I, Tarasov A, Al-Tayar B, Starkova N. Comparison of biphasic insulin aspart 30 given three times daily or twice daily in combination with metformin versus oral antidiabetic drugs alone in patients with poorly controlled type 2 diabetes: a 16-week, randomized, open-label, parallel-group trial conducted in russia. <i>Clin Ther.</i> 2007 Nov;29(11):2374-84.	brak placebo jako komparatora
54	Vähätalo M, Rönnemaa T, Viikari J. Recognition of fasting or overall hyperglycaemia when starting insulin treatment in patients with type 2 diabetes in general practice. <i>Scand J Prim Health Care.</i> 2007 Sep;25(3):147-53.	brak placebo jako komparatora
55	Vinik AI, Zhang Q. Adding insulin glargine versus rosiglitazone: health-related quality-of-life impact in type 2 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2007 Apr;30(4):795-800.	brak placebo jako komparatora
56	Weiss SR, Cheng SL, Kourides IA, Gelfand RA, Landschulz WH; Inhaled Insulin Phase II Study Group. Inhaled insulin provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral agents: a randomized controlled trial. <i>Arch Intern Med.</i> 2003 Oct 27;163(19):2277-82.	nieprawidłowa interwencja
57	Wilms, B., K. Grupe-Idowu, et al. Effects of an Overnight Infusion of Glp-1 and a Subcutaneous 'Bedtime' Nph-Insulin in Patients with Type 2 Diabetes. <i>Diabetes und Stoffwechsel</i> 9-13.	brak placebo jako komparatora
58	Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, Bystedt T, Caldwell I, Davies M, Lahdenperä S, Nijpels G, Vähätalo M. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. <i>Diabetes Care.</i> 2007 Jun;30(6):1364-9.	brak placebo jako komparatora
59	Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hänninen J, Levänen H, Lahdenperä S, Lehtonen R, Ryysy L. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. <i>Diabetologia.</i> 2006 Mar;49(3):442-51.	brak placebo jako komparatora
60	Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, Endahl L, Mathieu C; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). <i>Diabetes Care.</i> 2012 Dec;35(12):2464-71.	brak placebo jako komparatora
Badania wtórne		
1	Boland CL, Degeeter M, Nuzum DS, Tzefos M. Evaluating second-line treatment options for type 2 diabetes: focus on secondary effects of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors. <i>Ann Pharmacother.</i> 2013	brak cech przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Apr;47(4):490-505.	
2	Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2012 Aug;14(8):762-7.	brak cech przeglądu systematycznego
3	Gao W, Dong J, Liu J, Li Y, Liu F, Yang L, Zhou X, Liao L. Efficacy and safety of initial combination of DPP-IV inhibitors and metformin versus metformin monotherapy in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014, 16(2): 179-85.	ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii lub początkowego leczenia skojarzonego
4	Gibbs JP, Fredrickson J, Barbee T, Correa I, Smith B, Lin SL, Gibbs MA. Quantitative model of the relationship between dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibition and response: meta-analysis of alogliptin, saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin efficacy results. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2012 Oct;52(10):1494-505.	brak cech przeglądu systematycznego
5	Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. <i>Endocrine.</i> 2014 Aug;46(3):406-19.	brak cech przeglądu systematycznego
6	Katout M, Zhu H, Rutsky J, Shah P, Brook RD, Zhong J, Rajagopalan S. Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression. <i>Am J Hypertens.</i> 2014 Jan;27(1):130-9.	brak wyników dla saksagliptyny
7	Kawalec P, Mikrut A, Łopuch S. The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2014 May;30(4):269-83.	brak wyników dla saksagliptyny w porównaniu z wybranym komparatorem w analizowanej populacji
8	Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Marinai C. Testing the therapeutic equivalence of alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin or vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Ther.</i> 2014 Jun;5(1):341-4.	brak cech przeglądu systematycznego
9	Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. <i>Ann Pharmacother.</i> 2012 Nov;46(11):1453-69.	brak cech przeglądu systematycznego
10	Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DS, O'Keefe JH. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. <i>Am J Cardiol.</i> 2012 Sep 15;110(6):826-33.	ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii
11	Rizos EC, Ntzani EE, Papanas N, Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Maltezos E, Elisaf MS. Combination therapies of DPP4 inhibitors and GLP1 analogues with insulin in type 2 diabetic patients: a systematic review. <i>Curr Vasc Pharmacol.</i> 2013 Nov;11(6):992-1000.	ocena leczenia skojarzonego z insuliną
12	Standl E, Erbach M, Schnell O. Dipeptidyl-peptidase-4 Inhibitors and Heart Failure: Class Effect, Substance-Specific Effect, or Chance Effect?	brak cech przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2014 Dec;16(12):353.	
13	Wong MC, Wang HH, Kwan MW, Zhang DD, Liu KQ, Chan SW, Fan CK, Fong BC, Li ST, Griffiths SM. Comparative effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue as add-on therapies to sulphonylurea among diabetes patients in the Asia-Pacific region: a systematic review. PLoS One. 2014 Mar 10;9(3):e90963. doi: 10.1371/journal.pone.0090963. eCollection 2014.	brak wyników dla saksagliptyny w porównaniu z wybranym komparatorem w analizowanej populacji
14	Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2014 Jan;16(1):30-7.	ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii lub początkowego leczenia skojarzonego
15	Yang LP. Saxagliptin: a review of its use as combination therapy in the management of type 2 diabetes mellitus in the EU. Drugs. 2012 Jan 22;72(2):229-48.	brak cech przeglądu systematycznego
16	Yousefzadeh P, Wang X. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular disease risks in type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Res. 2013;2013:459821.	brak cech przeglądu systematycznego
17	National Horizon Scanning Centre. Saxagliptin (BMS 477118) for type 2 diabetes. April 2008. <a href="http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/SAXAGLIPTIN-bms-477118-for-type-2-diabetes-mellitu/">http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/SAXAGLIPTIN-bms-477118-for-type-2-diabetes-mellitu/</a>	brak pełnego raportu HTA
18	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. <a href="https://www.iqwig.de/download/A13-32_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-Vpdf">https://www.iqwig.de/download/A13-32_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-Vpdf</a> [dostęp 21.01.2014 r.]	nieprawidłowa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)

## 12.7 Krytyczna ocena badań

Tabela 85. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

Goke 2010					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd	chorzy z T2DM, nieskutecznie leczeni metforminą (n=858)  horyzont czasowy: 52 tygodnie (przedłużona faza: 104 tygodni)	<ul style="list-style-type: none"> <li>SAX 5 mg/d + MET 1500-3000 mg/d, n=428</li> <li>glipizyd 5-20 mg/d + MET 1500-3000 mg/d, n=430</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej do uzyskanej w 52 tyg.;</li> <li><u>drugorzędowe punkty końcowe</u>: odsetek chorych raportujących co najmniej 1 zdarzenie hipoglikemii w ciągu 52 tyg.;</li> <li>zmiana masy ciała po 52 tygodniach;</li> <li>średnie nachylenie wykresu regresji zmian HbA<sub>1c</sub>;</li> <li>zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG, ang. <i>fasting plasma glucose</i>);</li> <li>zmiana poziomu insuliny, C-peptydu, glukagonu i proinsuliny na czczo;</li> <li>odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi glikemicznej na leczenie, zdefiniowane jako HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%;</li> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej u chorych z początkową wartością HbA<sub>1c</sub> ≥7,0%;</li> <li>odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi glikemicznej na leczenie, zdefiniowane jako HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0% u chorych z początkową wartością HbA<sub>1c</sub> ≥7,0%;</li> <li>zmiana funkcji komórek β;</li> <li>zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG, ang. <i>postprandial glucose</i>) w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, ang. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>);</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5
kryteria włączenia		kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: ≥18 lat;</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>HbA<sub>1c</sub> &gt;6,5-10% podczas stosowania metforminy w monoterapii w dawce ≥1500 mg/d przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1;</li> <li>kwasicca ketonowa lub hiperosmotyczna nieketonowa śpiączka cukrzycowa w wywiadzie;</li> <li>terapia insuliną w ciągu roku przed włączeniem do badania;</li> <li>leczenie tiazolidynodionem w ciągu 12 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>terapia systemowa glikokortykosteroidami inna niż terapia zastępcza;</li> <li>wcześniejsze leczenie inhibitorem DPP-4;</li> <li>oddawanie krwi, osocza lub płytek krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>zastoinowa niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) lub rozpoznana frakcja wyrzutowa lewej komory ≤40%;</li> <li>znaczące choroby układu krążenia w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania, zdefiniowane jako: zawał mięśnia sercowego, angioplastyka wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe, choroby naczyniowe lub naprawcza operacja naczyniowa, niestabilna dławica piersiowa, przemijające niedokrwienie mózgu lub udar mózgu;</li> <li>hemoglobinopatia stwierdzona w wywiadzie;</li> <li>znaczące nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania;</li> <li>leczenie HIV/przeciwwirusowe lub induktorem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4);</li> <li>stężenie kreatyniny ≥1,5 mg/dl (≥133 μmol/l) dla mężczyzn lub ≥1,4 mg/dl (≥124 μmol/l) dla kobiet;</li> <li>czynna choroba wątroby i/lub znaczące zaburzenia czynności wątroby (poziom aminotransferazy asparaginianowej &gt;2 razy powyżej górnej granicy normy, i/lub poziom aminotransferazy alaninowej &gt;2 razy powyżej górnej granicy normy i/lub poziom bilirubiny całkowitej &gt;2,0 mg/dl (&gt;34 μmol/l));</li> <li>jakiegokolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości badań laboratoryjnych.</li> </ul>			
komentarz: brak					

**Moses 2014**

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	35 ośrodków w Australii, Kanadzie, Indiach, Korei, Tajlandii i Wielkiej Brytanii	chorzy z T2DM, <b>nie skutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika</b> (n=257)  horyzont czasowy: 24 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>SAX5 mg/d + MET + SUL, n=129</li> <li>PLA + MET + SUL, n=128</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>pierwszorzędowy punkt końcowy</b>; zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej do uzyskanej w 24 tygodniu;</li> <li><b>drugorzędowe punkty końcowe</b>; zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) po 24 tygodniach;</li> <li>zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG);</li> <li>odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi glikemicznej na leczenie, zdefiniowane jako HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0% (&lt;53 mmol/mol) po 24 tygodniach;</li> <li>zmiana masy ciała;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	wg AOTM: II wg JADAD: 5
<b>kryteria włączenia</b>			<b>kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: ≥18 lat;</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>wskaźnik masy ciała BMI ≤40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>nieodpowiednia kontrola glikemii (HbA<sub>1c</sub> ≥7,5% i ≤10,0%; 53-86 mmol/mol) podczas leczenia skojarzonego stałą maksymalną tolerowaną dawką metforminy o natychmiastowym uwalnianiu lub przedłużonym uwalnianiu (≥1500 mg) i pochodnej sulfonilomocznika (≥50% maksymalnej zalecanej dawki) przez ≥8 tygodni przed włączeniem do badania.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>objawy nieodpowiednio kontrolowanej cukrzycy;</li> <li>klirens kreatyniny (CrCl) &lt;1,0 mL/s lub CrCl ≥10 razy powyżej górnej granicy normy;</li> <li>zastoinowa niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA lub frakcja wyrzutowa lewej komory &lt;40%;</li> <li>czynna choroba wątroby i/lub znaczące zaburzenia czynności wątroby (poziom aminotransferazy asparaginianowej &gt;3 razy powyżej górnej granicy normy, i/lub poziom aminotransferazy alaninowej &gt;3 razy powyżej górnej granicy normy i/lub poziom bilirubiny całkowitej &gt;34,2 μmol/l);</li> <li>hemoglobino patia w wywiadzie;</li> <li>nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania;</li> <li>terapia insuliną, inhibitorami DPP-4, agonistami receptora GLP-1 lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż metformina i pochodne sulfonilomocznika w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>leczenie systemowe glikokortykosteroidami inne niż terapia zastępcza;</li> <li>leczenie induktorami cytochromu P450 3A4 lub silnymi inhibitorami 3A4 lub 3A5;</li> <li>ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul>		
komentarz					



LEAD-5					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*	107 ośrodków w 17 krajach	chorzy z T2DM, <b>nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonylomocznika</b> (n=581)  horyzont czasowy: 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liraglutyd 1,8 mg/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=232</li> <li>• GLA średnio 24 IU/ml/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=234</li> <li>• PLA + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=115</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej do uzyskanej w 26 tygodniu;</li> <li>• <u>drugorzędowe punkty końcowe</u>: zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG);</li> <li>• zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG);</li> <li>• zmiana masy ciała;</li> <li>• zmiana obwodu talii;</li> <li>• zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi;</li> <li>• częstość rytmu serca;</li> <li>• zmiana funkcji komórek β (stosunek proinsuliny do C-peptydu);</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: 18-80 lat;</li> <li>• cukrzyca typu 2 leczona OAD przez co najmniej 3 miesiące;</li> <li>• BMI ≤ 45 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (&gt;1 OAD);</li> <li>• stosowanie MET 2g/d+GLI 4 mg/d przez co najmniej 3 tyg. i poziom glukozy na czczo (FPG, ang. <i>fasting plasma glucose</i>): 7,5-12,8 mmol/l.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• insulinoterapia w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie (za wyjątkiem krótkotrwałej terapii z powodu współistniejącej choroby);</li> <li>• stosowanie leków innych niż OAD, mogących mieć wpływ na poziom glukozy we krwi niewydolność wątroby lub nerek;</li> <li>• klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa;</li> <li>• retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki;</li> <li>• nadciśnienie ( ≥ 180/100 mmHg);</li> <li>• choroba nowotworowa;</li> <li>• nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii;</li> <li>• obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV;</li> <li>• ciąża.</li> </ul>		
komentarz					
* badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine.					

Scheen 2010					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	99 ośrodków w 9 krajach	chorzy z T2DM, <b>nieskutecznie leczeni metforminą</b> (n=801)  horyzont czasowy: 18 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>SAX 5 mg/d + MET 1500-3000 mg/d, n=403</li> <li>SIT 100 mg/d + MET 1500-3000 mg/d, n=398</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>pierwszorzędowy punkt końcowy:</b> zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej do uzyskanej w 18 tygodniu;</li> <li><b>drugorzędowe punkty końcowe:</b> odsetek chorych spełniający ch kryteria odpowiedzi glikemicznej na leczenie, zdefiniowane jako HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%;</li> <li>odsetek chorych spełniający ch kryteria odpowiedzi glikemicznej na leczenie, zdefiniowane jako HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0% u chorych z początkową wartością HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0%;</li> <li>zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG);</li> <li>zmiana poziomu insuliny, C-peptydu i proinsuliny na czczo;</li> <li>zmiana funkcji komórek β</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	wg AOTM: II A wg JAD AD: 5
<b>kryteria włączenia</b>		<b>kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: ≥ 18 lat;</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>wskaźnik masy ciała BMI ≤ 40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>HbA<sub>1c</sub> 6,5-10% pomimo stosowania metforminy w monoterapii w stałej dawce ≥ 1500 mg/d przez co najmniej 8 tygodni.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie tiazolidynodionem w ciągu ostatnich 12 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>leczenie insuliną w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania;</li> <li>wcześniej sje leczenie inhibitorem DPP-4;</li> <li>aktualne leczenie induktorami cytochromu P450 3A4, leczenie systemowe glikokortykosteroidami, leczenie HIV/przeciwwirusowe;</li> <li>cukrzyca typu 1;</li> <li>cukrzycowa kwasica ketonowa lub hiperosmotyczna nieketonowa śpiączka cukrzycowa w wywiadzie;</li> <li>zastoinowa niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA;</li> <li>frakcja wyrzutowa lewej komory ≤ 40%;</li> <li>poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>hemoglobinopatia;</li> <li>na używanie alkoholu lub narkotyków w ostatnim czasie;</li> <li>którekolwiek z przeciwwskazań wymienione w ulotkach stosowanych leków;</li> <li>stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 133 μmol/l (≥ 1,5 mg/dl) u mężczyzn i ≥ 124 μmol/l (≥ 1,4 mg/dl) u kobiet;</li> <li>zaburzenia czynności wątroby zdefiniowane jako: poziom aminotransferazy asparaginianowej lub poziom aminotransferazy alaninowej &gt; 2 razy górna granica normy lub poziom bilirubiny całkowitej &gt; 34 μmol/l (&gt; 2 mg/dl);</li> <li>poziom kinazy kreatynowej ≥ 3 razy górna granica normy;</li> <li>zakaźna choroba wątroby w wywiadzie;</li> <li>klinicznie istotna nieprawidłowość badań.</li> </ul>			
komentarz					

Agarwal 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	RCT opublikowane w języku angielskim, długość obserwacji ≥24 tygodnie	chorzy z cukrzycą typu 1 lub 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory DPP-4 (w tym SAX) w porównaniu z PLA lub aktywnym komparatorem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,</li> <li>• zawał mięśnia sercowego,</li> <li>• udar,</li> <li>• zgon z dowolnej przyczyny;</li> <li>• poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
MEDLINE, EMBASE, Cochrane z data odcięcia listopad 2013*			82 badania RCT, w tym 11 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pfutzner 2011 (SAX + MET vs SAX + PLA vs PLA + MET),</li> <li>• Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>• Hollander 2011 (SAX + TZD vs PLA + TZD),</li> <li>• Frederich 2012 (SAX vs PLA),</li> <li>• DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL),</li> <li>• Bernett 2012 (SAX + insulina ± MET vs PLA + insulina ± MET),</li> <li>• Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET),</li> <li>• Hermans 2012 (SAX + MET vs MET),</li> <li>• Pan 2012 (SAX vs PLA)</li> <li>• Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Scirica 2013 (SAX vs PLA).</li> </ul>	
komentarz				
* brak informacji dotyczącej liczby badaczy wyszukujących badania, brak opisanych etapów selekcji badań.				

Aro da 2012				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
prze gląd systematyczny z metaanalizą	RCT, długość obserwacji 12-52 tygodni, liczba chorych >10 w każdym ramieniu	chorzy z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>agoniści receptora GLP-1</li> <li>inhibitory DPP-4 (w tym SAX)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> jako pierwszorzę dowy punkt końcowy</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE, EMBASE, BIOSIS i BIOSIS trials z data odcięcia od 1.01.1990 do 30.06.2011</li> </ul>		80 publikacji, w tym 7 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL),</li> <li>DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>Fonse ca 2011 (SAX vs MET),</li> <li>Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET),</li> <li>Rosenstock 2008 (SAX vs PLA),</li> <li>Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET).</li> </ul>		
komentarz				

Craddy 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	RCT, analizy ekonomiczne, przeglądy systematyczne, meta-analizy	chorzy z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>) inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>), agoniści receptora GLP-1, inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2, pioglitazon w monoterapii, terapii dwu- lub trójlekowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c,</li> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana stężenia cholesterolu,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>hipoglikemia,</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, NHS Economic Evaluation Database, Heath Economic Evaluations Databases z data odcięcia do 30.11.2012</li> </ul>			85 publikacji (83 badania RCT), w tym 8 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL),</li> <li>Fonseca 2011 (SAX vs MET),</li> <li>Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET),</li> <li>Jadzinsky 2009/Pfutzner 2011 (SAX + MET vs SAX + PLA vs PLA + MET),</li> <li>Pan 2012 (SAX vs PLA)</li> <li>Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET).</li> </ul>	
komentarz				

Esposito 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	RCT, ≥30 chorych w każdej grupie, długość obserwacji ≥12 tygodni	chorzy z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory DPP-4 (w tym SAX)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub></li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
Medline, ISI Web of Knowledge i Scopus z data odcięcia do 31 marca 2013		78 badań RCT, w tym 12 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rosenstock 2008 (SAX vs PLA),</li> <li>• DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Hollander 2009 (SAX + TZD vs PLA + TZD),</li> <li>• Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>• Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL),</li> <li>• Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET),</li> <li>• Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET)</li> <li>• Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>• Pan 2012 (SAX vs PLA),</li> <li>• Fonseca 2012 (SAX + MET vs MET),</li> <li>• Frederich 2012 (SAX vs PLA),</li> <li>• Hermans 2012 (SAX + MET vs MET).</li> </ul>		
komentarz				

Esposito 2014b				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	RCT, długość obserwacji ≥76 tygodni	chorzy z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> jako pierwszorzędowy punkt końcowy</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
MEDLINE, EMBASE, Scopus i Web of Knowledge z data odcięcia do grudnia 2013			12 badań RCT, w tym 4 badania dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>Scirica 2013 (SAX vs PLA),</li> <li>Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL),</li> <li>Hollander 2009 (SAX +TZD vs PLA + TZD),</li> <li>Goke 2013 (SAX + MET vs GPZ + MET).</li> </ul>	
komentarz				

Fass 2013				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny bez metaanalizy	badania fazy 3, oceniające stosowanie inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z MET	chorzy z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>) w skojarzeniu z MET</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
MEDLINE, PubMed, EMBASE i <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> z datą odcięcia do października 2012*			15 badań, w tym 2 badania dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>De Fronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET).</li> </ul>	
komentarz				
* brak informacji dotyczącej liczby badaczy wyszukujących badania, brak opisanych etapów selekcji badań.				



Gerrald 2012				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	RCT, długość obserwacji >12 tygodni	chorzy z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>SAX</b> lub SIT w porównaniu z PLA i innymi lekami hipoglikemizującymi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub>;</li> <li>zmiana masy ciała;</li> <li>zmiana stężenia lipidów.</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE, Embase, <i>the Cochrane Library</i> i <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> z datą odcięcia do 3.02.2011</li> </ul>			29 badań (32 publikacje), w tym 6 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET),</li> <li>Rosenstock 2008 (SAX vs PLA),</li> <li>Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL)</li> <li>Hollander 2009 (SAX + TZD vs PLA + TZD)</li> <li>DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>Rosenstock 2009 (SAX vs PLA).</li> </ul>	
komentarz				

Goossen 2012				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	RCT, długość obserwacji $\geq 18$ tygodni	chorzy z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE (PubMed), CENTRAL, Springer i Wiley z data odcięcia do 17.10.2011</li> </ul>		67 badań (82 publikacji), w tym 8 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL)</li> <li>DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET),</li> <li>Hollander 2009 (SAX + TZD vs PLA + TZD)</li> <li>Nowicki 2011 (SAX vs PLA)†</li> <li>Pfutzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET).</li> </ul>		
komentarz				

Karagiannis 2012				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą*	RCT, długość obserwacji >12 tygodni	chorzy z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>) w porównaniu z MET w monoterapii lub w terapii skojarzonej z MET</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub>.</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Medline (PubMed), Embase (OVID) i <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia do 15.03.2011</li> </ul>			27 publikacji (15 badań, 11 przedłużonych obserwacji i 1 abstrakt konferencyjny), w tym 3 badania dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>Jadzinsky 2009 (SAX vs MET) + przedłużona obserwacja Pflutzner 2011</li> <li>Rosenstock 2009 (SAX vs MET) + przedłużona obserwacja (dane nieopublikowane)</li> <li>Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET)</li> </ul>	
komentarz				
* brak metaanaliz dedykowanych dla SAX.				

Liu 2012				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą*	RCT, długość obserwacji 12-52 tygodni	chorzy z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>leki przeciwcukrzycowe (w tym <b>SAX</b>) w skojarzeniu z MET</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub></li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> <li>PubMed i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> z data odcięcia do grudnia 2011</li> </ul>			39 badań, w tym 3 badania dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET)</li> <li>DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET)</li> <li>Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET)</li> </ul>	
komentarz				
* brak metaanaliz dedykowanych dla SAX.				

Monami 2013				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	RCT, długość obserwacji ≥24 tygodni	chorzy z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>) w porównaniu z PLA lub innymi lekami (doustnymi lub insuliną)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Medline i Embase z datą odcięcia do 1.03.2012</li> </ul>			70 badań, w tym 13 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pfutzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET)</li> <li>Hollander 2011 (SAX +TZD vs PLA + TZD)</li> <li>Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL)</li> <li>Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>Pan 2012 (SAX vs PLA)</li> <li>Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET)</li> <li>i 7 badań nieopublikowanych</li> </ul>	
komentarz				

Monami 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	RCT, długość obserwacji $\geq 12$ tygodni	chorzy z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym <b>SAX</b>) w porównaniu z PLA lub innymi lekami (doustnymi lub insuliną)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie trzustki</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Medline, Embase i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> z datą odcięcia do 1.03.2013</li> </ul>			129 badań, w tym 14 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fonseca 2012 (SAX + MET vs MET)</li> <li>Pfutzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET)</li> <li>Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET)</li> <li>Pan 2012 (SAX vs PLA)</li> <li>Rosenstock 2009 (SAX vs PLA)</li> <li>Barnett 2012 (SAX + insulina ± MET vs PLA + insulina ± MET)</li> <li>Hollander 2011 (SAX + TZD vs PLA + TZD)</li> <li>Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL)</li> <li>i 6 badań nieopublikowanych</li> </ul>	
komentarz				

Monami 2014b				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	RCT, długość obserwacji ≥24 tygodni	chorzy z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym SAX) w porównaniu z PLA lub innymi lekami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niewydolność serca</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
Medline, Embase, i Cochrane Central Register of Controlled Trials z data odcięcia do 1 października 2013			82 badania, w tym 14 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pfutzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET),</li> <li>Pan 2012 (SAX vs PLA),</li> <li>Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>Hollander 2011 (SAX +TZD vs PLA + TZD),</li> <li>Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL),</li> <li>Scirica 2013 (SAX vs PLA),</li> </ul> i 7 badań nieopublikowanych	
komentarz				

Wu 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	RCT opublikowane w języku angielskim, ≥100 chorych, długość obserwacji ≥24 tygodni	chorzy z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym SAX)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zgon z dowolnej przyczyny,</li> <li>zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,</li> <li>ostry zespół wieńcowy.</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
MEDLINE, EMBASE z data odcięcia od 2005 roku do lutego 2014		50 badań, w tym 13 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> <li>Barnett 2012 (SAX+ insulina ± MET vs PLA+ insulina ± MET),</li> <li>Chacra 2011 (SAX+ SUL vs PLA+ SUL),</li> <li>DeFronzo 2009 (SAX+ MET vs PLA+ MET),</li> <li>Frederich 2012 (SAX vs PLA),</li> <li>Goke 2010 (SAX+ MET vs GP2+ MET),</li> <li>Hermans 2012 (SAX+ MET vs MET)</li> <li>Hollander 2011 (SAX+TZD vs PLA+ TZD),</li> <li>Jadzinsky 2009 (SAX vs MET),</li> <li>Nowicki 2011 (SAX vs PLA),</li> <li>Pan 2012 (SAX vs PLA),</li> <li>Pfutzner 2011 (SAX+ MET vs PLA+ MET),</li> <li>Rosenstock 2009 (SAX vs PLA),</li> <li>Schirca 2013 (SAX vs PLA)</li> </ul>		
komentarz				



Zhang 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	RCT, długość obserwacji ≥18 tygodni	chorzy z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4 (w tym SAX) w porównaniu z SUL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE, EMBASE, <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> databases z data odcięcia do 30 czerwca 2013</li> </ul>			12 badań, w tym 1 badanie dla SAX: Goke 2013 (SAX + MET vs GPZ + MET)	
komentarz				

## Spis tabel

Tabela 1. Kontekst kliniczny wg s chematu PICO.....	20
Tabela 2. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ. <sup>14</sup> .....	22
Tabela 3. Refundacja saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w krajach o zbliżonym PKB <i>per capita</i> do Polski (dane Wnioskodawcy).....	23
Tabela 4. Refundacja saksagliptyny (Onglyza®) w krajach o zbliżonym PKB <i>per capita</i> do Polski (dane Wnioskodawcy).....	24
.....	24
.....	24
.....	25
.....	25
Tabela 9. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji – wariant sprzedażowy, analiza podstawowa.....	26
Tabela 10. Substancje czynne refundowane w Polsce (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.).....	26
Tabela 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.11.2014 r. ....	31
Tabela 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy EMBASE ( <i>Biomedical Answers</i> ); dane na dzień 12.11.2014 r. ....	32
Tabela 13. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 12.11.2014 r.....	33
Tabela 14. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 12.11.2014 r.....	34
Tabela 15. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.....	39
Tabela 16. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	42
Tabela 17. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.....	61
Tabela 18. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – cd.....	63
Tabela 19. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	64
Tabela 20. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.....	65
Tabela 21. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.....	69
Tabela 22. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – cd.....	70
Tabela 23. Zestawienie punktów końcowych.....	71
Tabela 24. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).....	73
Tabela 25. Chorzy, którzy ukończyli badania.....	74
Tabela 26. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX+ MET vs GPZ+ MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 52 tyg. obserwacji.....	79

Tabela 27. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 52 tyg. obserwacji cd.....	79
Tabela 28. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 104 tyg. obserwacji.....	80
Tabela 29. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2013 SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana HbA <sub>1c</sub> w populacji <i>Full Analysis Set</i> . ....	81
Tabela 30. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji <i>Per Protocol</i> . ....	81
Tabela 31. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana HbA <sub>1c</sub> w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,0%. ....	82
Tabela 32. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5%. ....	83
Tabela 33. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> < 7,0% w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,0%. ....	84
Tabela 34. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana masy ciała. ....	85
Tabela 35. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG). ....	86
Tabela 36. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu insuliny na czczo. ....	87
Tabela 37. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu C-peptydu na czczo. ....	87
Tabela 38. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukagonu na czczo. ....	88
Tabela 39. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu proinsuliny na czczo. ....	88
Tabela 40. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana funkcji komórek β. ....	89
Tabela 41. Analiza skuteczności SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowej. ....	89
Tabela 42. Analiza skuteczności SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> < 7,0%. ....	90
Tabela 43. Analiza skuteczności SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – zmiana masy ciała. ....	90
Tabela 44. Analiza skuteczności SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG). ....	91
Tabela 45. Analiza skuteczności SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG). ....	91
Tabela 46. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników 18 tyg. obserwacji. ....	93
Tabela 47. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 18 tyg. obserwacji cd. ....	93

Tabela 48. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MST vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji <i>Per Protocol</i> .....	94
Tabela 49. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%.....	95
Tabela 50. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> <7,0% w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥7,0%.....	96
Tabela 51. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG).....	97
Tabela 52. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu insuliny na czczo.....	97
Tabela 53. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukagonu na czczo.....	98
Tabela 54. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu proinsuliny na czczo.....	98
Tabela 55. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu C-peptydu na czczo.....	99
Tabela 56. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana funkcji komórek β.....	99
Tabela 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 52 tyg. obserwacji – ZN i ciężkie ZN łącznie.....	103
Tabela 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 52 tyg. obserwacji – zgony i hipoglikemia.....	103
Tabela 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 52 tyg. obserwacji – pozostałe zdarzenia niepożądane.....	104
Tabela 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 104 tyg. obserwacji – ZN i ciężkie ZN łącznie.....	104
Tabela 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 104 tyg. obserwacji – zgony i hipoglikemia.....	105
Tabela 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zestawienie wyników po 104 tyg. obserwacji – pozostałe zdarzenia niepożądane.....	105
Tabela 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX+ MET vs GPZ+ MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane.....	106
Tabela 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX+ MET vs GPZ+ MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	109
Tabela 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX+ MET vs GPZ+ MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zgony.....	112
Tabela 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX+ MET vs GPZ+ MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia.....	114
Tabela 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX+ MET vs GPZ+ MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe zdarzenia niepożądane.....	118

Tabela 68. Analiza bezpieczeństwa SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – zdarzenia niepożądane.....	123
Tabela 69. Analiza bezpieczeństwa SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – hipoglikemia.....	123
Tabela 70. Analiza bezpieczeństwa SAX + MET + SUL vs GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL – pozostałe zdarzenia niepożądane.....	124
Tabela 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – ZN, ciężkie ZN łącznie i zgony.....	126
Tabela 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – ZN z poszczególnych układów i hipoglikemia.....	126
Tabela 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – pozostałe ZN.....	127
Tabela 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – pozostałe ZN cd.....	127
Tabela 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane.....	128
Tabela 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	129
Tabela 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia.....	131
Tabela 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN.....	132
Tabela 79. Charakterystyka populacji w badaniu SAVOR-TIMI 53.....	146
Tabela 80. Analiza skuteczności w badaniu SAVOR-TIMI 53: SAX vs PLA.....	147
Tabela 81. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.11.2014 r.....	157
Tabela 82. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy EMBASE ( <i>Biomedical Answers</i> ); dane na dzień 12.11.2014 r.....	158
Tabela 83. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 12.11.2014 r.....	159
Tabela 84. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	161
Tabela 85. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	175

## Spis rycin

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa saksagliptyny (diagram QUOROM <sup>28</sup> /PRISMA <sup>29</sup> ).....	58
Rysunek 2. Chorzy, którzy ukończyli badanie Goke 2010 SAX + MET vs GPZ + MET (RR).....	74
Rysunek 3. Chorzy, którzy ukończyli badanie Goke 2010 SAX + MET vs GPZ + MET (RD).....	74
Rysunek 4. Chorzy, którzy ukończyli badania Moses 2014 i LEAD-5 (RR).....	75
Rysunek 5. Chorzy, którzy ukończyli badanie Moses 2014 i LEAD-5 (RD).....	75
Rysunek 6. Chorzy, którzy ukończyli badanie Scheen 2010 SAX + MET vs SIT + MET (RR).....	75
Rysunek 7. Chorzy, którzy ukończyli badanie Scheen 2010 SAX + MET vs SIT + MET (RD).....	76
Rysunek 8. Schemat porównania pośredniego SAX + MET + SUL z GLA + MET + SUL w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SUL.....	77
Rysunek 9. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana HbA <sub>1c</sub> w populacji <i>Full Analysis Set</i> po 104 tyg. (MD).....	81
Rysunek 10. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji <i>Per Protocol</i> (MD).....	82
Rysunek 11. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana HbA <sub>1c</sub> w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,0% (MD).....	82
Rysunek 12. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5% (RR).....	83
Rysunek 13. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5% (RD).....	83
Rysunek 14. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> < 7,0% w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,0% (RR).....	84
Rysunek 15. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> < 7,0% w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,0% (RD).....	85
Rysunek 16. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana masy ciała (MD).....	85
Rysunek 17. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010/Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) (MD).....	86
Rysunek 18. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu insuliny na czczo (MD).....	87
Rysunek 19. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu C-peptydu na czczo (MD).....	87
Rysunek 20. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukagonu na czczo (MD).....	88
Rysunek 21. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu proinsuliny na czczo (MD).....	88

Rysunek 22. Analiza skuteczności w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana funkcji komórek $\beta$ (MD).....	89
Rysunek 23. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana HbA <sub>1c</sub> od wartości początkowej w populacji <i>Per Protocol</i> (MD).....	94
Rysunek 24. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> $\leq 6,5\%$ (RR).....	95
Rysunek 25. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> $\leq 6,5\%$ (RD).....	95
Rysunek 26. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> $< 7,0\%$ w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> $\geq 7,0\%$ (RR).....	96
Rysunek 27. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> $< 7,0\%$ w populacji chorych z początkowym HbA <sub>1c</sub> $\geq 7,0\%$ (RD).....	96
Rysunek 28. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) (MD).....	97
Rysunek 29. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu insuliny na czczo (MD).....	97
Rysunek 30. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu glukagonu na czczo (MD).....	98
Rysunek 31. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu proinsuliny na czczo (MD).....	98
Rysunek 32. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana poziomu C-peptydu na czczo (MD).....	99
Rysunek 33. Analiza skuteczności w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET – zmiana funkcji komórek $\beta$ (MD).....	99
Rysunek 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane po 52 tyg. (RR).....	107
Rysunek 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane po 52 tyg. (RD).....	107
Rysunek 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane po 104 tyg. (RR).....	108
Rysunek 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane po 104 tyg. (RD).....	108
Rysunek 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane po 52 tyg. (RR).....	110
Rysunek 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane po 52 tyg. (RD).....	110
Rysunek 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane po 104 tyg. (RR).....	111

Rysunek 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia niepożądane po 104 tyg. (RD).....	111
Rysunek 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zgonyp o 52 tyg. (RR).....	112
Rysunek 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zgonyp o 52 tyg. (RD).....	112
Rysunek 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zgonyp o 104 tyg. (RR).....	113
Rysunek 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zgonyp o 104 tyg. (RD).....	113
Rysunek 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia po 52 tyg. (RR).....	115
Rysunek 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia po 52 tyg. (RD).....	116
Rysunek 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia po 104 tyg. (RR).....	117
Rysunek 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia po 104 tyg. (RD).....	117
Rysunek 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe zdarzenia niepożądane po 52 tyg. (RR).....	119
Rysunek 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2010: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe zdarzenia niepożądane po 52 tyg. (RD).....	120
Rysunek 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe zdarzenia niepożądane po 104 tyg. (RR).....	121
Rysunek 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Goke 2013: SAX + MET vs GPZ + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe zdarzenia niepożądane po 104 tyg. (RD).....	122
Rysunek 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane (RR).....	128
Rysunek 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Zdarzenia niepożądane (RD).....	129
Rysunek 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia (RR).....	130
Rysunek 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Ciężkie zdarzenia (RD).....	130
Rysunek 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia (RR).....	131
Rysunek 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Hipoglikemia (RD).....	131
Rysunek 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN cz. 1 (RR).....	133
Rysunek 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN cz. 1 (RD).....	134



Rysunek 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN cz. 2 (RR).....	135
Rysunek 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN cz. 2 (RD).....	136
Rysunek 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN cz. 3 (RR).....	137
Rysunek 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Scheen 2010: SAX + MET vs SIT + MET w terapii dwulekowej po nieskuteczności MET. Pozostałe ZN cz. 3 (RD).....	138
Rysunek 66. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego (diagram QUOROM <sup>28</sup> /PRISMA <sup>29</sup> ).....	160

---

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> AOTM. Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/120/REK/RP\\_175\\_2014\\_Onglyza.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/120/REK/RP_175_2014_Onglyza.pdf) [dostęp 17.11.2014 r.]
- <sup>2</sup> EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Komboglyze®.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002059/WC500119388.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002059/WC500119388.pdf) [dostęp 17.11.2014 r.]
- <sup>3</sup> EMA. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002059/WC500119390.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002059/WC500119390.pdf) [dostęp 17.11.2014 r.]
- <sup>4</sup> <http://ctr.bms.com/pdf/CV181-121%20ST.pdf> [dostęp 17.11.2014 r.]
- <sup>5</sup> <http://ctr.bms.com/pdf/CV181-118%20ST.pdf> [dostęp 17.11.2014 r.]
- <sup>6</sup> <http://ctr.bms.com/pdf/CV181-092%20ST.pdf> [dostęp 17.11.2014 r.]
- <sup>7</sup> AOTM. Rekomendacja nr 209/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina).  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/142/REK/RP\\_209\\_2014\\_Ristfor.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/142/REK/RP_209_2014_Ristfor.pdf) [dostęp 17.11.2014 r.]
- <sup>8</sup> AOTM. Rekomendacja nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina).  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/136/REK/RP\\_208\\_2014\\_Janumet.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/136/REK/RP_208_2014_Janumet.pdf) [dostęp 18.11.2014 r.]
- <sup>9</sup> AOTM. Rekomendacja nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek.  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/253/REK/RP\\_162\\_2013\\_Eucreas.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/253/REK/RP_162_2013_Eucreas.pdf) [dostęp 18.11.2014 r.]
- <sup>10</sup> International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas Update 2013. Sixth edition.  
[http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf) [stan na 09.01.2014 r.]
- <sup>11</sup> Filipiek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. Farm Pol 2009;65(6):425-38.  
[http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6\\_2009/10\\_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf](http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf) [stan na 20.11.2014 r.]
- <sup>12</sup> Gębska-Kuczerowska A, Wysocki MJ, Gajewska M, Gorynski P. Wybrane dane epidemiologiczne i chorobowość szpitalna z powodu cukrzycy w Polsce w latach 2005-2009,

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-PZH, Warszawa 27.09.2011 za International Diabetes Federation.: <http://www.idf.org> (6.11.2010).

<sup>13</sup> Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? *Choroby Serca i Naczyń* 2010, tom 7, nr 3, 118-25.

<sup>14</sup> AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna, październik 2013. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/254/AWA/254\\_AWA\\_OT\\_4350\\_20\\_Galvus\\_cukrzyca\\_typu\\_2\\_2013.10.24.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AWA/254_AWA_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_2013.10.24.pdf) [dostęp 18.11.2014 r.]

<sup>15</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Aktualny wykaz krajów o PKB zbliżonym do Polski. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830> [dostęp 05.11.2014 r.].

<sup>16</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-listopada-2014-r.> [dostęp 17.11.2014 r.]

<sup>17</sup> Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. [http://www.cukrzyca.info.pl/aktualnosci/zalecenia\\_kliniczne\\_dotyczace\\_postepowania\\_u\\_chorych\\_na\\_cukrzyce\\_2014\\_stanowisko\\_polskiego\\_towarzystwa\\_diabetologicznego](http://www.cukrzyca.info.pl/aktualnosci/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2014_stanowisko_polskiego_towarzystwa_diabetologicznego) [stan na 17.11.2014 r.].

<sup>18</sup> Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010 Oct;26(7):540-9.

<sup>19</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Dostępne na: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

<sup>20</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.

<sup>21</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

<sup>22</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.

<sup>23</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG – Berichte – Nr. 152. Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [https://www.iqwig.de/download/A12-16\\_Saxagliptin\\_Metformin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf) [dostęp 24.11.2014 r.]

- <sup>24</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG – Berichte – Nr. 167. Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [https://www.iqwig.de/download/A13-12\\_Saxagliptin-Metformin%20%28neues%20Anwendungsgebiet%29\\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-12_Saxagliptin-Metformin%20%28neues%20Anwendungsgebiet%29_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf) [dostęp 24.11.2014 r.]
- <sup>25</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [https://www.iqwig.de/download/A13-01\\_Saxagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) [dostęp 24.11.2014 r.]
- <sup>26</sup> All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG Secretariat Appraisal Report (ASAR). Saxagliptin (Onglyza) 1975 ASAR. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1975> [dostęp 15.04.2014 r.]
- <sup>27</sup> CADTH. Saxagliptin (onglyza). Clinical Review Report. November 2013. [http://www.cadth.ca/media/cdr/dinical/SR0329\\_Onglyza\\_CL\\_Report\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/dinical/SR0329_Onglyza_CL_Report_e.pdf) [dostęp 24.11.2014 r.]
- <sup>28</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- <sup>29</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- <sup>30</sup> Mintz ML, Minervini G. Saxagliptin versus glipizide as add-on therapy to metformin: assessment of hypoglycemia. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jan 30. [Epub ahead of print]
- <sup>31</sup> ██████████ Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2014.
- <sup>32</sup> FDA. MedWatch Safety Information. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm283036.htm> [dostęp 20.11.2014 r.]
- <sup>33</sup> FDA. MedWatch Safety Information. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm343805.htm> [dostęp 20.11.2014 r.]
- <sup>34</sup> FDA. Safety Alerts for Human Medical Products. Saxagliptin (marketed as Onglyza and Kombiglyze XR): Drug Safety Communication - FDA to Review Heart Failure Risk. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm385471.htm> [dostęp 20.11.2014 r.]
- <sup>35</sup> URPL. Ważna informacja dotycząca związku między stosowaniem produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) i występowaniem ciężkich reakcji nadwrażliwości oraz ostrego zapalenia trzustki.

[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/3046/original/2012-02-29\\_Onglyza\\_DHPC\\_letter\\_pl\\_final\\_signed.pdf?1330966629](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3046/original/2012-02-29_Onglyza_DHPC_letter_pl_final_signed.pdf?1330966629) [dostęp 20.11.2014 r.]

<sup>36</sup> EMEA. Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded. 26/07/2013 press release.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/07/news\\_detail\\_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) [dostęp: 20.11.2014 r.]

<sup>37</sup> 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. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 10.12.2014 r.].

<sup>38</sup> Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison. *Diabetes Ther.* 2014 Mar 25. [Epub ahead of print]

<sup>39</sup> HAS. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/komboglyze\\_14032012\\_avis\\_ct11897.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/komboglyze_14032012_avis_ct11897.pdf) [dostęp 17.11.2014 r.]

<sup>40</sup> PBAC. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-04/saxagliptin> [dostęp 17.11.2014 r.]

<sup>41</sup> PBAC. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/metformin-saxagliptin> [dostęp 17.11.2014 r.]

<sup>42</sup> SMC.

[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin\\_\\_metformin\\_Komboglyze\\_\\_Abbreviated\\_FINAL\\_May\\_2013.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin__metformin_Komboglyze__Abbreviated_FINAL_May_2013.doc_for_website.pdf) [dostęp 17.11.2014 r.]

<sup>43</sup> SMC.

[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin\\_metformin\\_Komboglyze\\_Abbreviated\\_FINAL\\_Dec\\_2013\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin_metformin_Komboglyze_Abbreviated_FINAL_Dec_2013_for_website.pdf) [dostęp 17.11.2014 r.]

<sup>44</sup> CADTH. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0348\\_complete\\_Komboglyze-Jun-24-14.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0348_complete_Komboglyze-Jun-24-14.pdf) [dostęp 17.11.2014 r.]

<sup>45</sup> Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Feb;15(2):112-20.

<sup>46</sup> Agarwal S, Parashar A, Menon V. Meta-analysis of the cardiovascular outcomes with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: validation of the current FDA mandate. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014 Jun;14(3):191-207.

<sup>47</sup> Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Jan;16(1):48-56.

<sup>48</sup> Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014 Jul;24(7):689-97.

<sup>49</sup> Mosenson O, Raz I, Scirica BM, Hirshberg B, Stahre CI, Steg PG, Davidson J, Ohman P, Price DL, Frederich B, Udell JA, Braunwald E, Bhatt DL. Baseline characteristics of the patient population in the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Jul;29(5):417-26.

<sup>50</sup> Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.