

**Saksagliptyna (Onglyza®)
w dwulekowej i trójlekowej
terapii doustnej stosowanej w
cukrzycy typu 2**

Analiza kliniczna



Warszawa
kwiecień 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie:

[REDACTED] Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, kwiecień 2014.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny (Onglyza®, Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

[Redacted text block]

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 11 kwietnia 2014 r. zidentyfikowano 5 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (9 publikacji, 4 abstrakty konferencyjne, w tym 2 przedłużone obserwacje badań) spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- dla analizy skuteczności:

[Redacted text block]

- dla analizy bezpieczeństwa:

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Słowa kluczowe

saksagliptyna, cukrzyca typu 2, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	12
Spis treści	13
Skróty i akronimy	17
1 Cel raportu	19
2 Analiza problemu decyzyjnego	20
2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	21
2.1.1 Liczebność populacji docelowej	22
2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania	24
3 Metody	27
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	27
3.1.1 Kryteria włączenia	27
3.1.2 Kryteria wykluczenia	28
3.2 Źródła danych	29
3.3 Strategia wyszukiwania badań	29
3.4 Selekcja informacji	33
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych	33
3.6 Strategia ekstrakcji danych	33
3.7 Analiza statystyczna	34
4 Wyniki przeglądu systematycznego	35
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	35
4.1.1 Przeglądy systematyczne	36
■ ■	48
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	50
4.2.1 Metody badań randomizowanych	53
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	57
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych	58
4.2.4 Charakterystyka populacji	62
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	65

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań.....	66
5 Analiza kliniczna - ocena skuteczności	71
■ [Redacted]	72
■ [Redacted]	75
■ [Redacted]	75
■ [Redacted]	76
■ [Redacted]	76
■ [Redacted]	77
■ [Redacted]	79
■ [Redacted]	80
■ [Redacted]	80
■ [Redacted]	81
■ [Redacted]	82
■ [Redacted]	82
■ [Redacted]	83
■ [Redacted]	83
■ [Redacted]	87
■ [Redacted]	87
■ [Redacted]	89
■ [Redacted]	90
■ [Redacted]	92
■ [Redacted]	92
■ [Redacted]	93
■ [Redacted]	93
■ [Redacted]	94
■ [Redacted]	94
■ [Redacted]	95
■ [Redacted]	96

■ [redacted]	96
■ [redacted]	96
■ [redacted]	97
■ [redacted]	97
■ [redacted]	98
■ [redacted]	98
■ [redacted]	99
■ [redacted]	101
■ [redacted]	101
■ [redacted]	101
■ [redacted]	102
■ [redacted]	103
■ [redacted]	103
■ [redacted]	104
■ [redacted]	104
■ [redacted]	105
■ [redacted]	105
■ [redacted]	106
6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa	107
■ [redacted]	109
■ [redacted]	113
■ [redacted]	116
■ [redacted]	119
■ [redacted]	120
■ [redacted]	125
■ [redacted]	129
■ [redacted]	136
■ [redacted]	139

█	█	142
█	██████████	143
█	████████████████████	146
█	████████████████████████████████████████	159
█	██████████████████	159
█	████	159
█	██████████	160
█	██████████████████	160
█	████████████████████████████████████████	161
█	██████████████████	164
█	██████████████████	166
█	████	167
█	██████████	167
█	██████████████████	168
7	Ograniczenia	176
8	Dyskusja	178
9	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	184
10	Wnioski	193
11	Aneks	195
11.1	Strategia wyszukiwania badań – porównanie pośrednie	195
11.2	Wyniki wyszukiwania badań – porównanie pośrednie	198
11.3	Metoda Buchera	199
11.4	Arkusze oceny badania wg Jadad	199
11.5	Spis badań włączonych do przeglądu	200
11.6	Spis badań wykluczonych z przeglądu	203
11.7	Krytyczna ocena badań	212
	Spis tabel	227
	Spis rycin	233
	Piśmiennictwo	238

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
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
█	█
FPG	zmiana poziomu glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
█	█
█	█
█	█
HbA _{1c}	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>)
█	█
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH _{19 tyg.}	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 _{19 tyg.}	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
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
■	■
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 (Onglyza®, Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [Redacted text] *Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2014.*).

2 Analiza problemu decyzyjnego

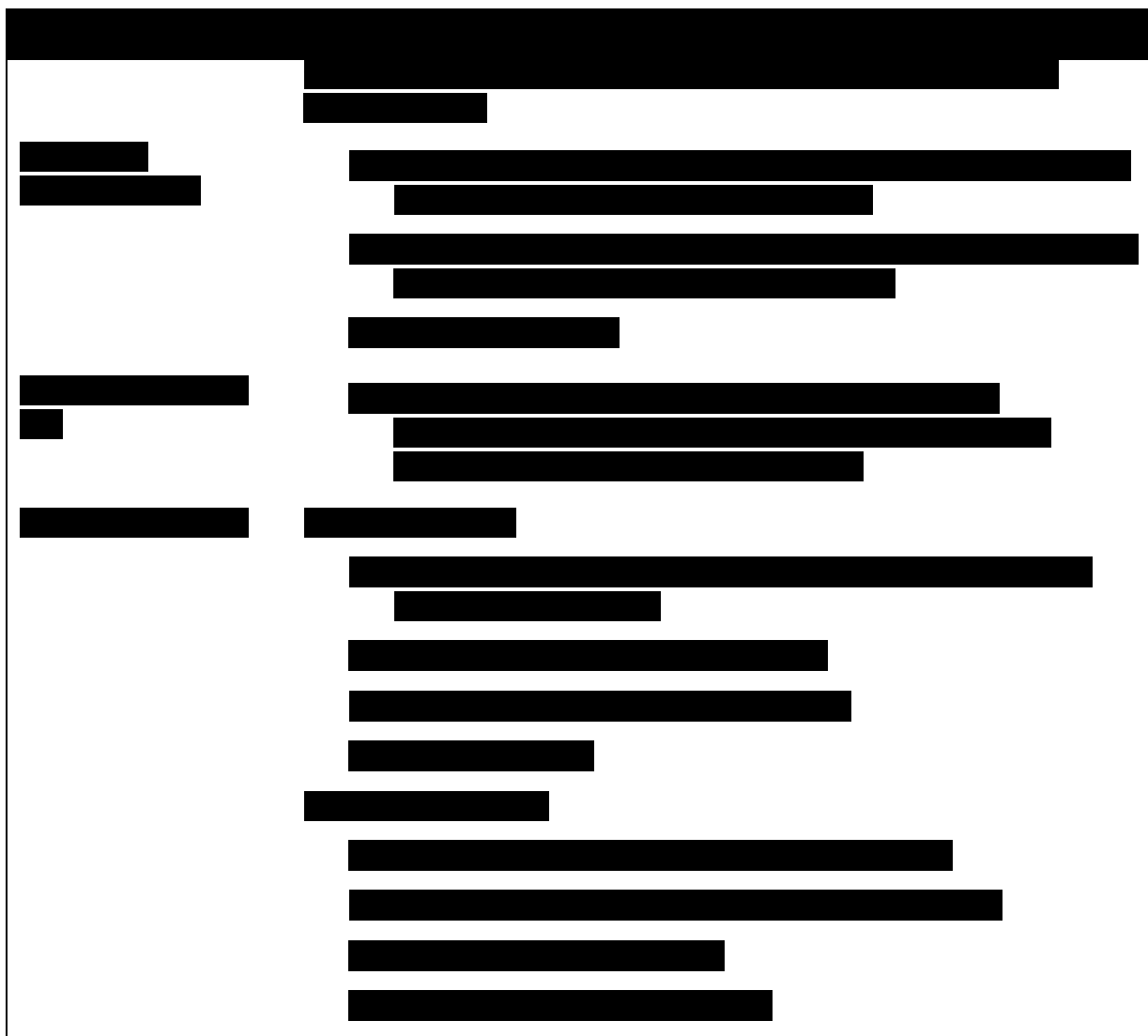
Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

[REDACTED] *Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2014.*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Według Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF) chorobowość cukrzycy na świecie oblicza się na poziomie 8,3% populacji.²

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.³

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.⁴

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.³ 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.⁵

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).¹

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.¹

Tabela 2. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.¹

Cukrzyca typu 2	2 271 985	2 221 580
-----------------	-----------	-----------

2.1.1 Liczebność populacji docelowej

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

dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, including a table with 4 columns and 3 rows, and several lines of text below it.]

[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]

2.2 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 24 lutego 2014 r.).⁷

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.,⁸ status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, określono

[REDACTED]

Naturalnym komparatorem dla saksagliptyny są inne leki z grupy inhibitorów DPP-4, jednak z powodu braku refundacji w Polsce aktualnie nie stanowią one technologii alternatywnej. Ze względu na pozytywne rekomendacje AOTM w analizie uwzględniono dane kliniczne z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wybór komparatorów dla saksagliptyny jest spójny z wyborem komparatorów dla wildagliptyny i został pozytywnie zaopiniowany przez AOTM.¹

Leczenie saksagliptyną nie jest obecnie finansowane w Polsce.

Szczegółowy opis wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED] *Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2014.*

3 Metody

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

[Redacted text block]

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

3.1.2 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).

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 11 kwietnia 2014 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 11 kwietnia 2014 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 11 kwietnia 2014 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 11 kwietnia 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: [REDACTED].

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 4.1.

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 11 kwietnia 2014 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ([REDACTED]). 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).¹⁰

Dodatkowo, w celu wyszukania badań umożliwiających porównanie pośrednie saksagliptyny z insuliną, w terapii trójkowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *The Cochrane Library* zastosowano strategie przedstawione w podrozdziale 11.1.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano także opracowań wtórnych dotyczących saksagliptyny.

Strategię wyszukiwania badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 11.1.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 11.04.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
■	[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]

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█

Tabela 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 10.04.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█
■	█	█

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
[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]

Tabela 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 11.04.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
[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]

Tabela 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 11.04.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

3.4 Selekcja informacji

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

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

3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (■ ■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad – tabela 10, opis skali – aneks 12.2.¹¹

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 4.2.2.

W aneksie 1.1 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■ ■) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania,

a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza ([REDACTED]) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.7 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 5.1.4.¹²

[REDACTED] wykorzystano metodę Buchera¹³ (patrz aneks 11.1).

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Poszukiwano najbardziej aktualnych (od 2012 roku) przeglądów systematycznych dotyczących stosowania saksagliptyny w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika (umożliwiających ocenę HbA_{1c}/FPG/PPG/zmiany masy ciała i/lub bezpieczeństwa analizowanych terapii; o cechach wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury*) lub raportów HTA oceniających stosowanie saksagliptyny w analizowanych wskazaniach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

W specyficznej dla opracowań wtórnych bazie *Centre for Reviews and Dissemination* zidentyfikowano 9 publikacji dotyczących saksagliptyny, spełniających kryteria włączenia, spośród których 7 włączono do analizy (2 rekordy wykluczono).

W innych, przeszukanych pod kątem badań wtórnych, bazach (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*) odnaleziono 22 publikacje, w tym 10 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).

Dodatkowo na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) odnaleziono 1 pełny raport HTA i 2 dokumenty oceniające raporty HTA.

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

Ostatecznie do analizy włączono 10 przeglądów systematycznych i 3 raporty HTA (w tym dokumenty oceniające raporty HTA).

4.1.1 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. Wykluczono badania, 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 Goossen 2012, Monami 2013, Monami 2014 była ocena bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 (brak oceny skuteczności terapii).

Metaanalizy przeprowadzone w badaniach wtórnych wykazują, że stosowanie saksagliptyny powoduje redukcję HbA_{1c}, FPG i masy ciała w porównaniu z wartością początkową (badanie Aroda 2012). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianie wartości HbA_{1c} 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 (Monami 2013) ani na częstości występowania zapalenia trzustki (Monami 2014). 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 12. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Aroda 2012 (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena skuteczności agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z cukrzycą typu 2 	<ul style="list-style-type: none"> • agoniści receptora GLP-1 • inhibitory DPP-4 (w tym SAX) 	RCT, długość obserwacji 12-52 tygodni, liczba chorych >10 w każdym ramieniu	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} jako pierwszorzędowy punkt końcowy.
Craddy 2014 (przegląd systematyczny z metaanalizą)	porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory DPP-4 (w tym SAX), agoniści receptora GLP-1, inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2, pioglitazon w monoterapii, terapii dwu- lub trójlekowej 	RCT, analizy ekonomiczne, przeglądy systematyczne, meta-analizy	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c}, • zmiana FPG, • zmiana stężenia cholesterolu, • zmiana masy ciała, • hipoglikemia, • zdarzenia niepożądane.
Fass 2013 (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	ocena skuteczności inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z MET	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z cukrzycą typu 2 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory DPP-4 (w tym SAX) w skojarzeniu z MET 	badania fazy 3, oceniające stosowanie inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z MET	<ul style="list-style-type: none"> • bd
Gerrald 2012 (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena skuteczności i bezpieczeństwa SAX i SIT w porównaniu z PLA i innymi lekami hipoglikemizującymi	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z cukrzycą typu 2 	<ul style="list-style-type: none"> • SAX lub SIT w porównaniu z PLA i innymi lekami hipoglikemizującymi 	RCT, długość obserwacji >12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c}; • zmiana masy ciała; • zmiana stężenia lipidów.
Goossen 2012 (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena długoterminowego bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z cukrzycą typu 2 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory DPP-4 (w tym SAX) 	RCT, długość obserwacji ≥18 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • ocena bezpieczeństwa.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Karagiannis 2012 (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 SAX) w porównaniu z MET w monoterapii lub w terapii skojarzonej z MET	RCT, długość obserwacji >12 tygodni	• zmiana HbA _{1c}
Liu 2012 (przegląd systematyczny z metaanalizą)*	ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwcukrzycowych w skojarzeniu z MET	• chorzy z cukrzycą typu 2	• leki przeciwcukrzycowe (w tym SAX) w skojarzeniu z MET	RCT, długość obserwacji 12-52 tygodni	• zmiana HbA _{1c}
Monami 2013 (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4, wpływ na częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych	• chorzy z cukrzycą typu 2	• inhibitory DPP-4 (w tym SAX) w porównaniu z PLA lub innymi lekami (doustnymi lub insuliną)	RCT, długość obserwacji ≥24 tygodni	• sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane
Monami 2014 (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4, wpływ na częstość występowania zapalenia trzustki	• chorzy z cukrzycą typu 2	• inhibitory DPP-4 (w tym SAX) w porównaniu z PLA lub innymi lekami (doustnymi lub insuliną)	RCT, długość obserwacji ≥12 tygodni	• zapalenie trzustki
Zhang 2014 (przegląd systematyczny z metaanalizą)	ocena skuteczności inhibitorów DPP-4 w porównaniu z SUL	• chorzy z cukrzycą typu 2	• inhibitory DPP-4 (w tym SAX) w porównaniu z SUL	RCT, długość obserwacji ≥18 tygodni	• bd

* brak metaanaliz dedykowanych dla SAX.

Tabela 13. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.

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
Aroda 2012	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"> • Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL), • DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET), • Fonseca 2011 (SAX vs MET), • Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET), • Rosenstock 2008 (SAX vs PLA), • Rosenstock 2009 (SAX vs PLA), • Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET). 	<u>SAX vs komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): -0,68 [-0,78; -0,57] • zmiana FPG (mmol/l): -0,72 [-0,95; -0,50] • zmiana masy ciała (kg): -0,64 [-1,11; -0,16] 	Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Stosowanie wszystkich ocenianych w badaniu leków inkretynowych było związane z redukcją HbA _{1c} i FPG w porównaniu z wartością początkową.

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
Craddy 2014	MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, NHS Economic Evaluation Database, Health 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"> • DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET), • Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL), • Fonseca 2011 (SAX vs MET), • Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET), • Jadzinsky 2009/Pfutzner 2011 (SAX + MET vs SAX + PLA vs PLA + MET), • Pan 2012 (SAX vs PLA) • Rosenstock 2009 (SAX vs PLA), • Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET). 	<p><u>SAX + MET vs komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): -0,585 [-0,76; -0,41], wynik na korzyść SAX • chorzy osiągający HbA_{1c} <7% (OR [95%CI]): 2,272 [1,69; 3,03], wynik na korzyść SAX • hipoglikemia (OR [95%CI]): 0,950 [0,54; 1,66] <p><u>SAX + SUL vs komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): -0,720 [-1,22; -0,22], wynik na korzyść SAX • zmiana masy ciała (kg): -0,700 [-1,62; -0,22] • chorzy osiągający HbA_{1c} <7% (OR [95%CI]): 3,021 [1,81; 5,04], wynik na korzyść SAX • hipoglikemia (OR [95%CI]): 1,523 [0,90; 2,58] 	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
Fass 2013	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"> • DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET), • Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET). 	<p><u>Goke 2010 (SAX vs GPZ):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): 0,06 [0,05; 0,16] • chorzy osiągający HbA_{1c} <7% (%): 42,6 vs 47,8, p=ns • zmiana FPG (mg/dl): -9 vs -16, p=ns • zmiana masy ciała (kg): -1,1 vs 1,1, p<0,0001 • hipoglikemia (%): 3,0 vs 36,3 • zapalenie nosogardzieli (%): 9,6 vs 8,6 • biegunka (%): 5,1 vs 3,7 <p><u>DeFronzo 2010 (SAX vs PLA):*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy osiągający HbA_{1c} <7% (%): 43,5 vs 16,6, p≤0,0001 • zmiana FPG (mg/dl): 22,0 vs 1,2, p≤0,0001 • zmiana masy ciała (kg): -0,87 vs -0,92, p=ns • ZN łącznie (%): 74,3 vs 64,8 	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
Gerrald 2012	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"> • Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET), • Rosenstock 2008 (SAX vs PLA), • Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL) • Hollander 2009 (SAX + TZD vs PLA + TZD) • DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET), • Rosenstock 2009 (SAX vs PLA). 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): SAX vs PLA: -0,71 [-0,81; -0,61] SAX vs SIT: -0,09 [-0,01; 0,20] • 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 • hipoglikemia: SAX vs PLA: 1,04 [0,28; 3,81] SAX vs SIT: 13 vs 11 	SAX i SIT były skuteczne z zmniejszaniem wartości HbA _{1c} w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic zmiany HbA _{1c} 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
Goossen 2012	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"> • Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL) • DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET), • Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET), • Hollander 2009 (SAX + TZD vs PLA + TZD) • Nowicki 2011 (SAX vs PLA)† • Pfurtner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET), • Rosenstock 2009 (SAX vs PLA), • Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET). 	<u>SAX vs PLA:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ZN łącznie (RR [96%CI]): 1,04 [0,99; 1,10] • ciężkie ZN łącznie (RR [96%CI]): 1,04 [0,79; 1,39] • przerwanie leczenia (RR [96%CI]): 1,35 [0,90; 2,03] <u>SAX vs SIT:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zab. skóry i tkanki podskórnej (RR [96%CI]): 0,40 [0,18; 0,89] 	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
Karagiannis 2012	Medline (PubMed), Embase (OVID) i <i>the Cochrane Library</i> 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"> Jadzinsky 2009 (SAX vs MET) + przedłużona obserwacja Pfutzner 2011 Rosenstock 2009 (SAX vs MET) + przedłużona obserwacja (dane nieopublikowane) Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET) 	<p><u>SAX vs MET (Jadzinsky 2009):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c} (%): 0,24 [0,03; 0,45] chorzy osiągający HbA_{1c} <7% (RR [95%CI]): 1,39 [1,09; 1,77] hipoglikemia (RR [96%CI]): 0,2 [0,01; 4,06] <p><u>SAX vs MET (Rosenstock 2009):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c} (%): -0,48 [-0,95; -0,01] chorzy osiągający HbA_{1c} <7% (RR [95%CI]): 0,76 [0,46; 1,27] <p><u>SAX + MET vs GPZ + MET (Goke 2010):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c} (%): 0,09 [-0,02; 0,20] chorzy osiągający HbA_{1c} <7% (RR [95%CI]): 1,12 [0,95; 1,33] zmiana masy ciała (kg): -2,20 [-2,67; -1,73] hipoglikemia (RR [96%CI]): 0,01 [0; 0,21] 	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 _{1c} 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
Liu 2012	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"> • Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET) • DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET) • Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET) 	<p><u>SAX + MET vs GPZ + MET (Goke 2010):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): -0,74 vs -0,80 • zmiana masy ciała (kg): -1,1 vs 1,1 • hipoglikemia (%): 3,0 vs 36,3 <p><u>SAX + MET vs PLA + MET (DeFronzo 2009):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): -0,69 vs -0,13 • zmiana masy ciała (kg): -0,87 vs -0,92 • hipoglikemia (%): 0,5 vs 0,6 <p><u>SAX + MET vs PLA + MET (Yang 2011):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): -0,78 vs -0,37 • zmiana masy ciała (kg): -1,05 vs -0,97 • hipoglikemia (%): 1,4 vs 1,4 	Brak dedykowanych wniosków dla SAX ani inhibitorów DPP-4.
Monami 2013	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"> • Pfutzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET) • Hollander 2011 (SAX + TZD vs PLA + TZD) • Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL) • Rosenstock 2009 (SAX vs PLA), • Pan 2012 (SAX vs PLA) • Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET) i 7 badań nieopublikowanych	<p><u>SAX vs komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (OR [95%CI]): 0,67 [0,45; 0,99], p=0,047, wynik na korzyść SAX 	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
Monami 2014	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"> • Fonseca 2012 (SAX + MET vs MET) • Pfutzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET) • Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET) • Pan 2012 (SAX vs PLA) • Rosenstock 2009 (SAX vs PLA) • Barnett 2012 (SAX + insulina ± MET vs PLA + insulina ± MET) • Hollander 2011 (SAX +TZD vs PLA + TZD) • Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL) i 6 badań nieopublikowanych	<u>SAX vs komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie trzustki (OR [95%CI]): 0,41 [0,09; 1,87], p=0,25, wynik nieistotny statystycznie 	Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Wyniki metaanalizy nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki 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
Zhang 2014	MEDLINE, EMBASE, <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> 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 _{1c} (%): -0,06 [-0,0654; -0,0546], wynik na korzyść SAX • chorzy osiągający HbA _{1c} <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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2 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 30 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM¹⁷/PRISMA,¹⁸ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na rysunku 1.

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

[REDACTED]

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 11.1.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 5 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (9 publikacji, 4 abstrakty konferencyjne, w tym 2 przedłużone obserwacje badań).

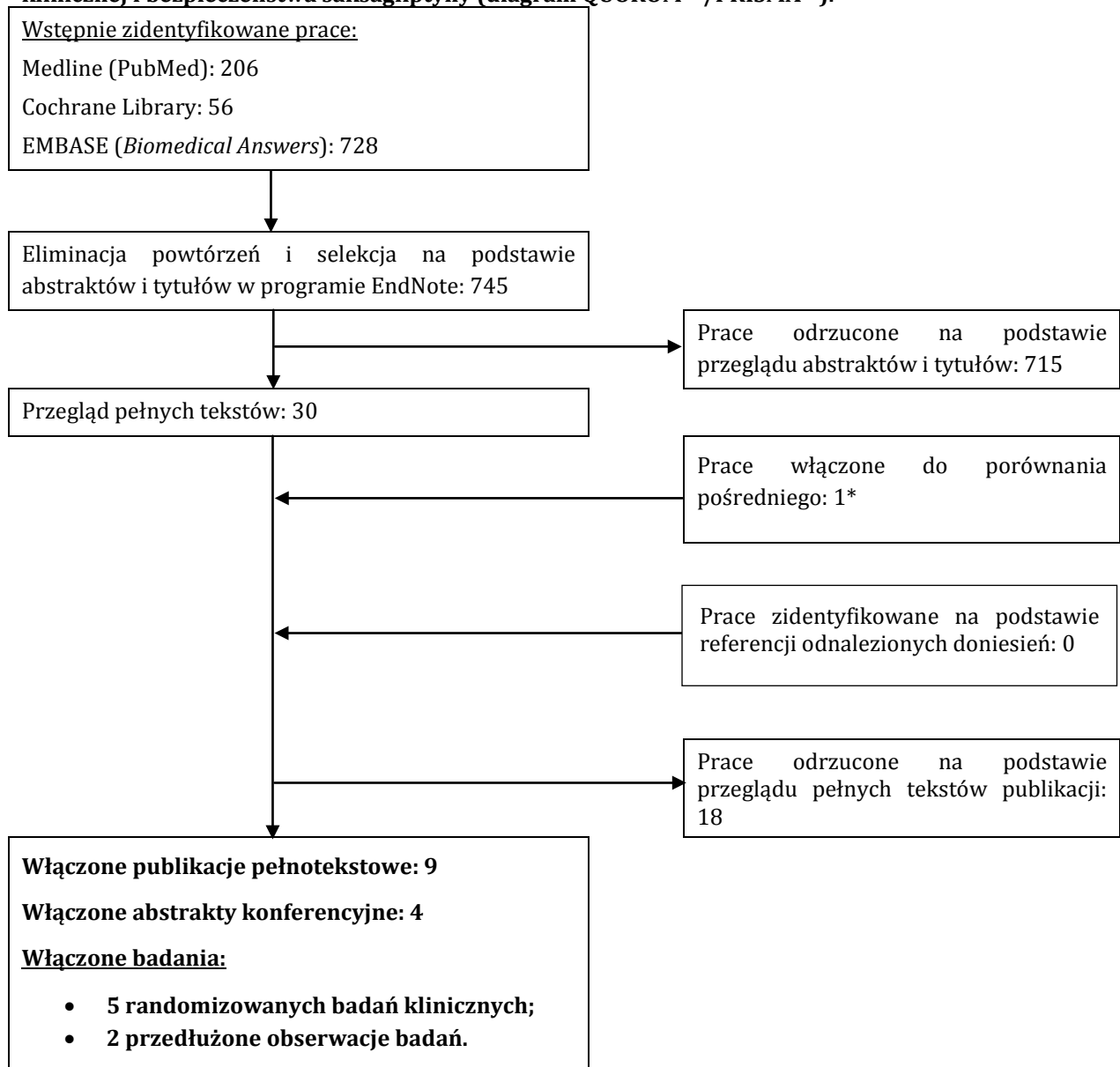
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 11.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 11.6.

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa saksagliptyny (diagram QUOROM¹⁷ /PRISMA¹⁸).



* Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 11.1.

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do części właściwej przeglądu włączono 4 randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie saksagliptyny:

[REDACTED]

[REDACTED]

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 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy.

[REDACTED]

Badania przeprowadzono łącznie w grupie [REDACTED].

Populację we wszystkich badaniach stanowili chorzy z cukrzycą typu 2. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w podrozdziale 4.2.4.

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*).

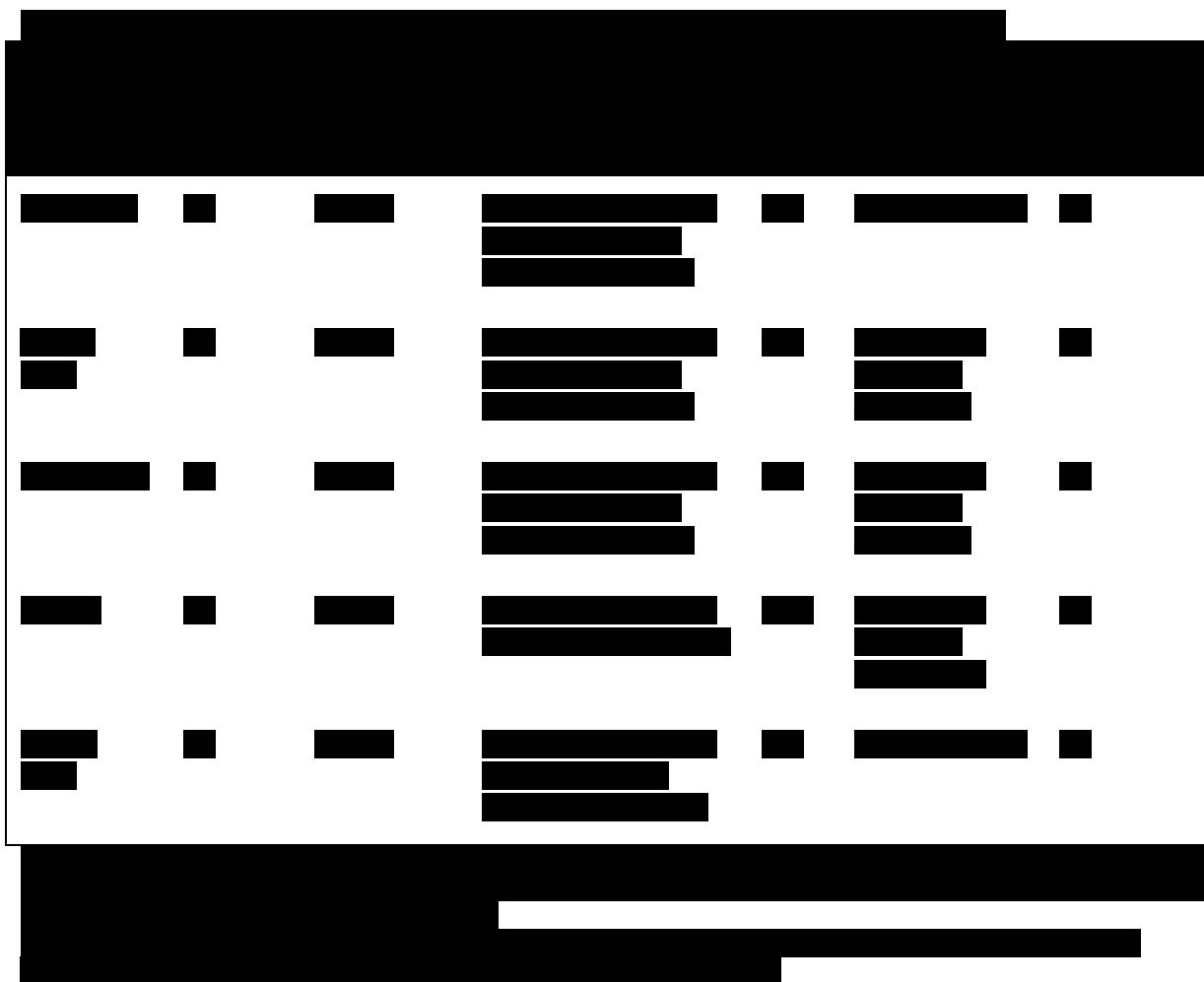
[REDACTED]

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.

The table is a large grid with approximately 7 columns and 10 rows. The top row is a header row, followed by a row of redaction bars. The subsequent rows contain data, but the text is almost entirely obscured by black boxes. Only some small fragments of text are visible, such as 'Saksagliptyna' and 'Onglyza®' in the first column of the first data row, and 'dwulekowej' and 'trójlekowej' in the second column of the same row. The table appears to be a summary of clinical trial results or patient data.

[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]						



4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.¹¹ 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.



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

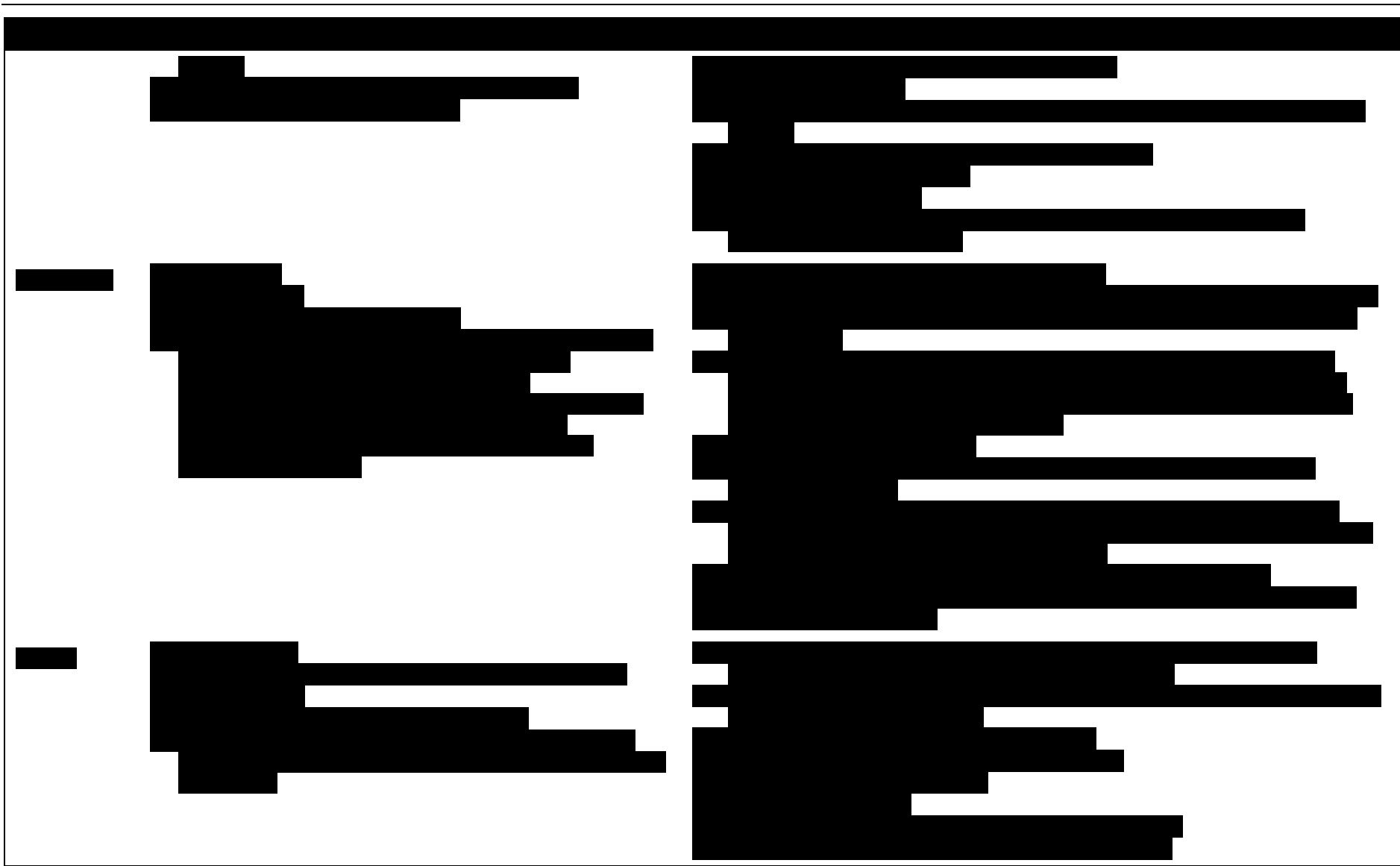


[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

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

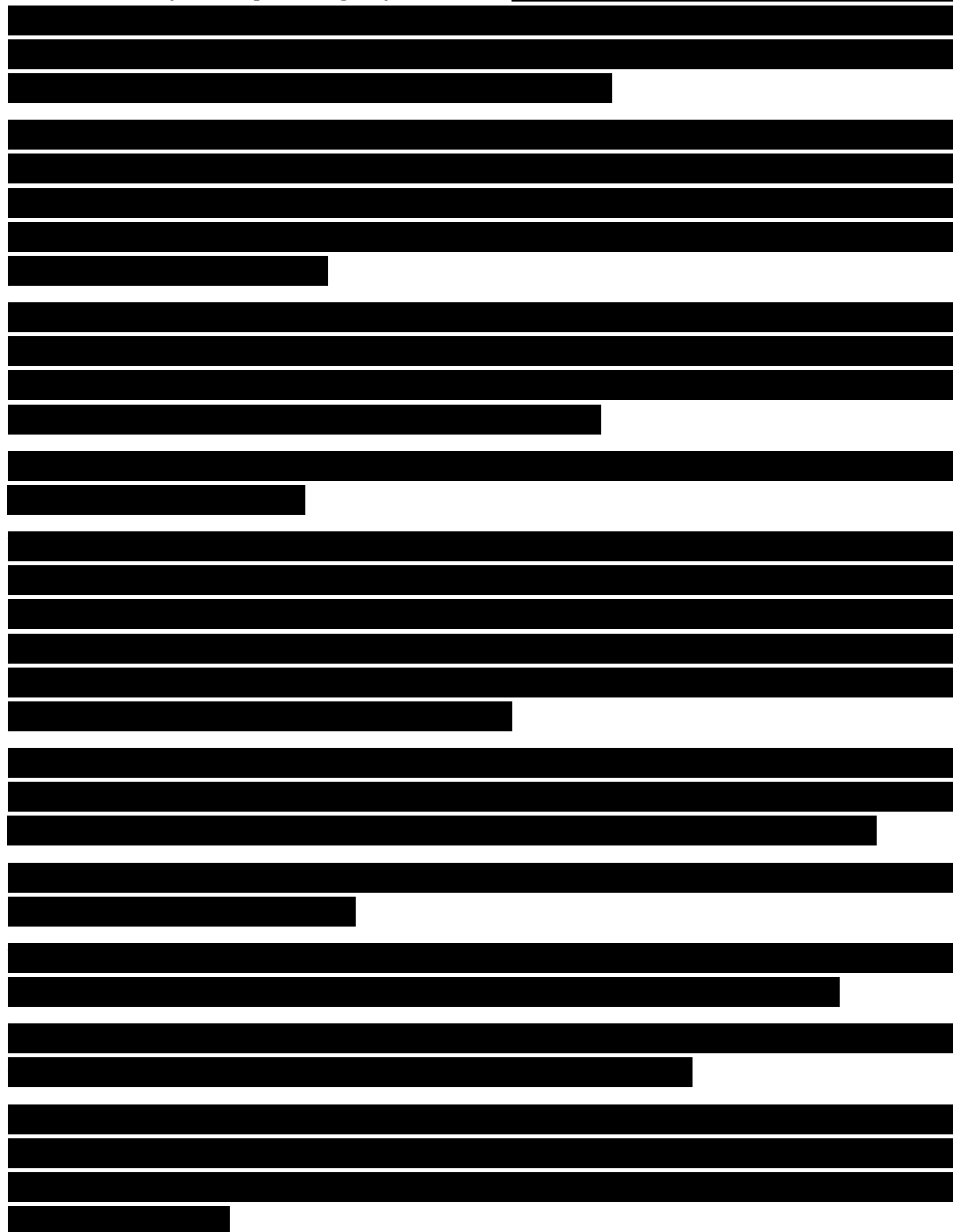
The table is almost completely redacted with black bars. It appears to have multiple columns and rows, but the content is illegible. Only a few small white rectangular areas are visible within the table structure, possibly representing missing data or specific headers.



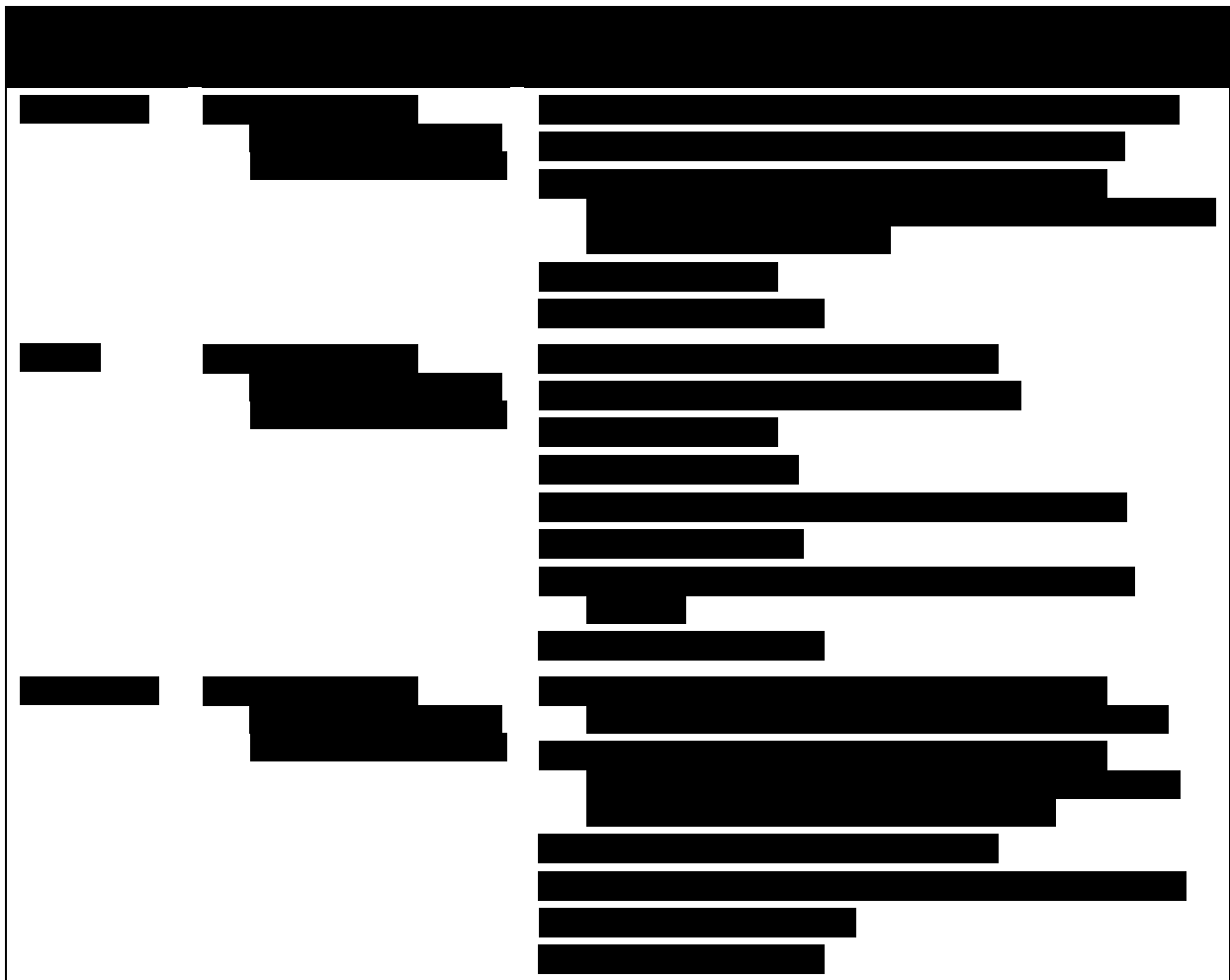


4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki populacji chorych randomizowanych do poszczególnych badań. [Redacted]



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



4.2.6 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 6.

The table is a large grid with approximately 13 columns and 10 rows. The rows alternate between light gray and white. The white rows contain small black rectangular markers, likely representing data points or specific values. The majority of the text within the table is obscured by black redaction boxes. The table is bordered by a thick black bar at the top and bottom.

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie saksagliptyny (porównanie bezpośrednie, *head-to-head*):

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

- HbA_{1c} (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.


[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]



[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

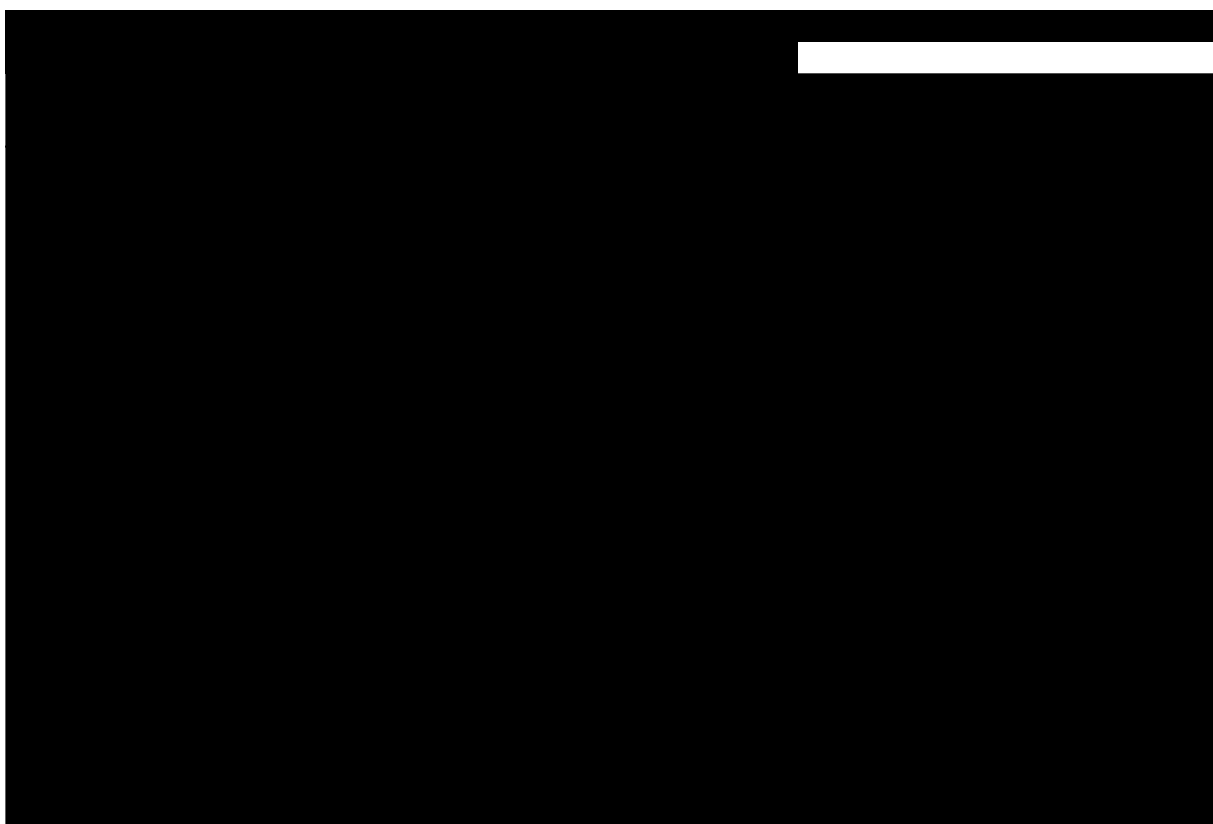
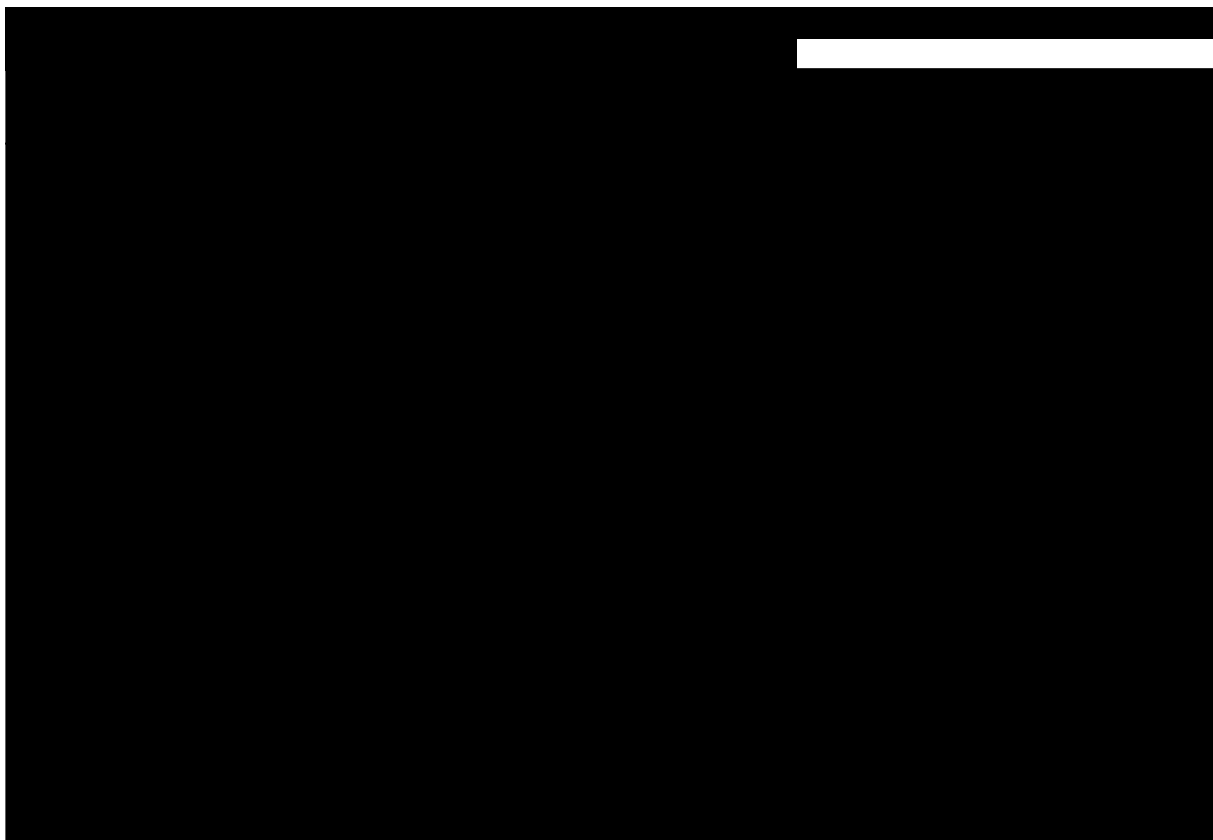
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie saksagliptyny (porównanie bezpośrednie, *head-to-head*):

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.²¹

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.^{22,23} 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.²⁴ Działania podjęto w oparciu o wstępne doniesienia dotyczące zwiększonego ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolność serca³⁷ (patrz rozdz. Dyskusja). Powyższe ostrzeżenia mają jednak charakter informacyjny (zalecana jest kontynuacja terapii saksagliptyną).

Odnaleziono [redacted]

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-4.²⁶

[Redacted text block]

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

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

A table with 8 columns and 3 rows. The top two rows are completely redacted with black bars. The bottom row contains data represented by black boxes of varying sizes, indicating redacted text.

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

A table with 8 columns and 3 rows. The top two rows are completely redacted with black bars. The bottom row contains data represented by black boxes of varying sizes, indicating redacted text.

[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]

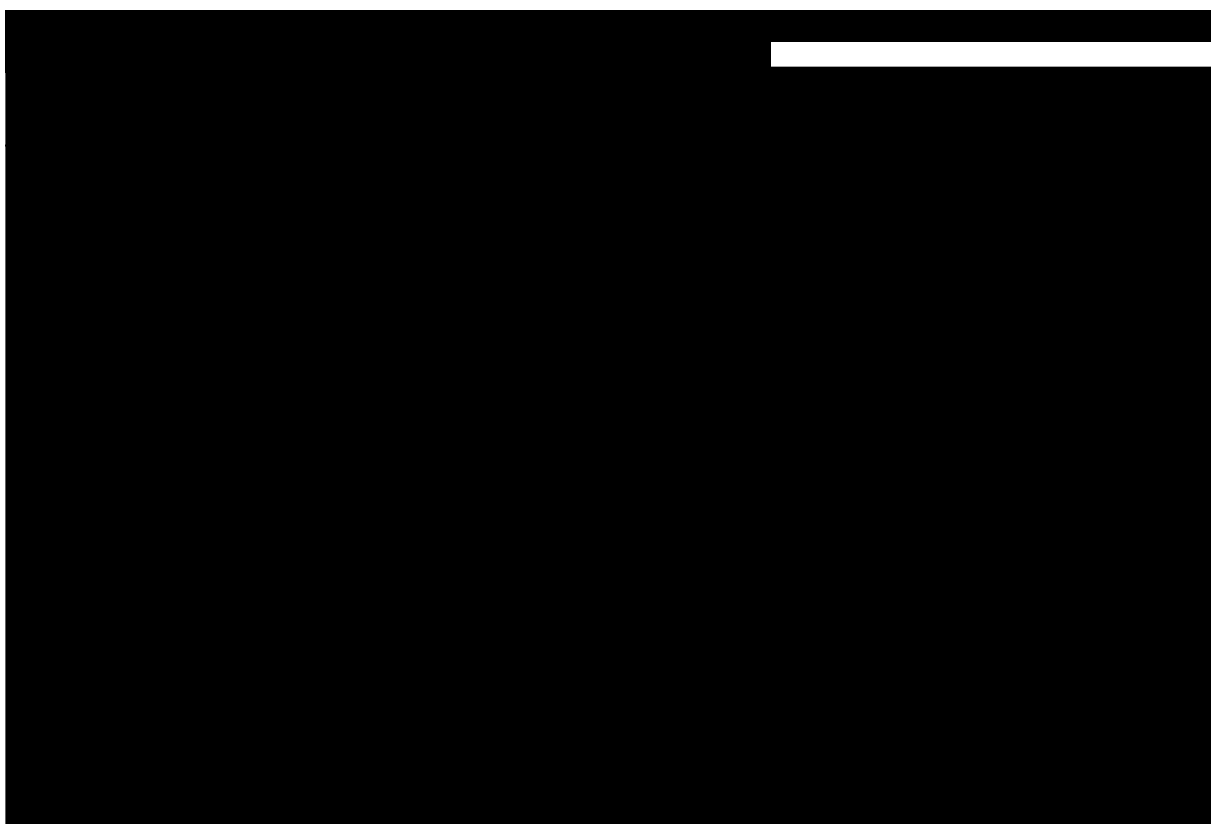
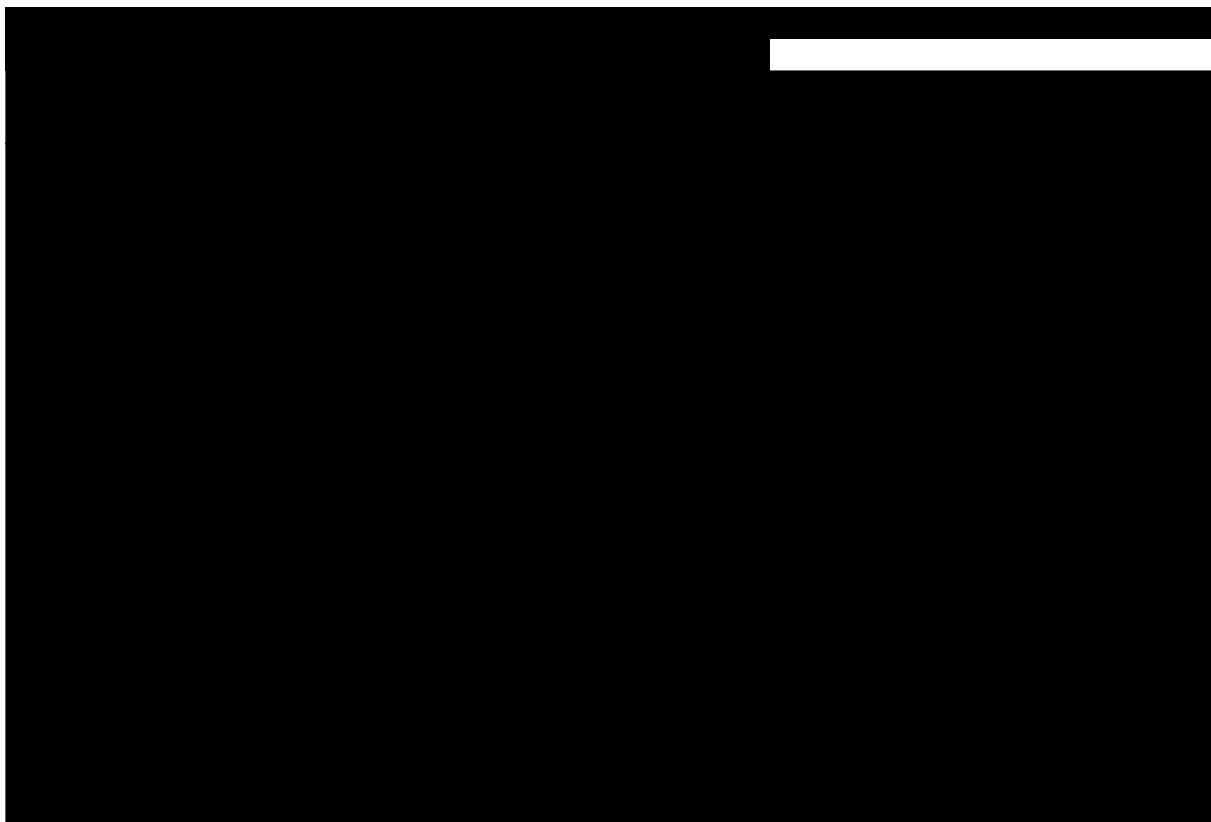
[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



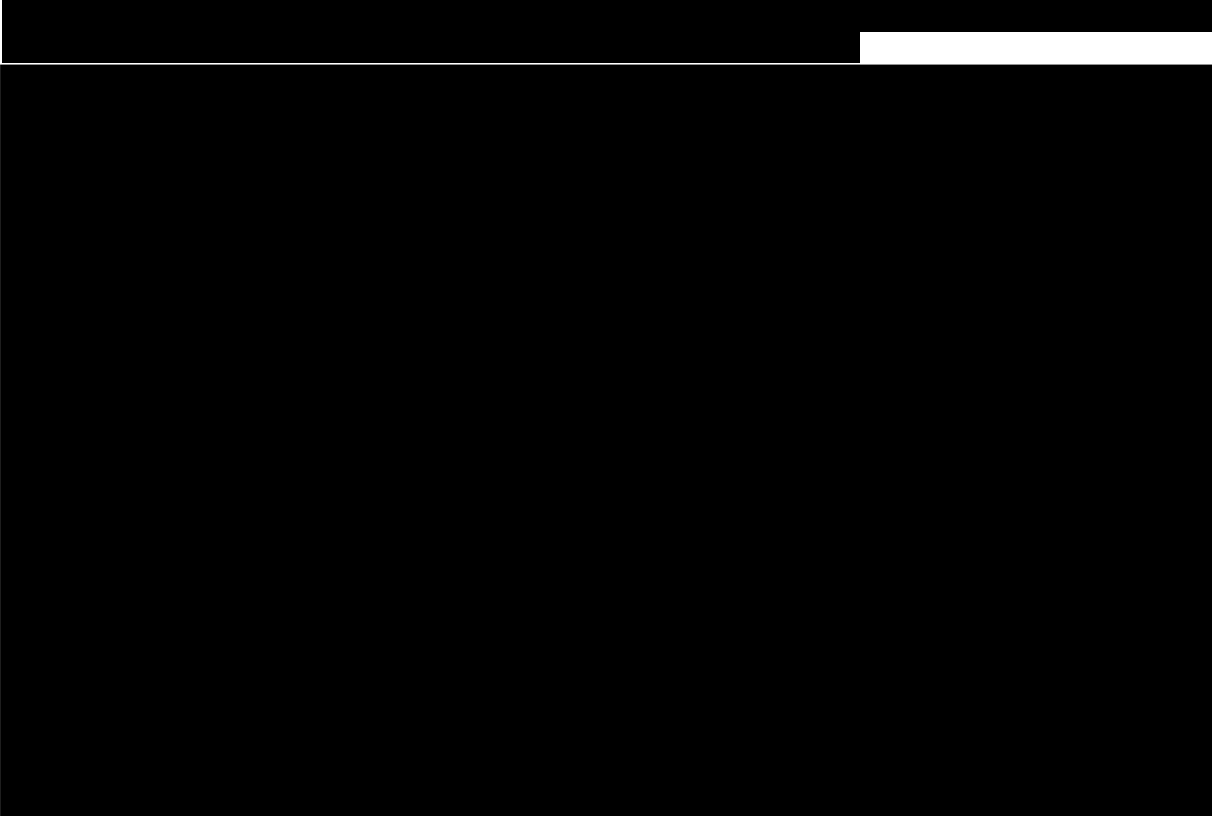


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

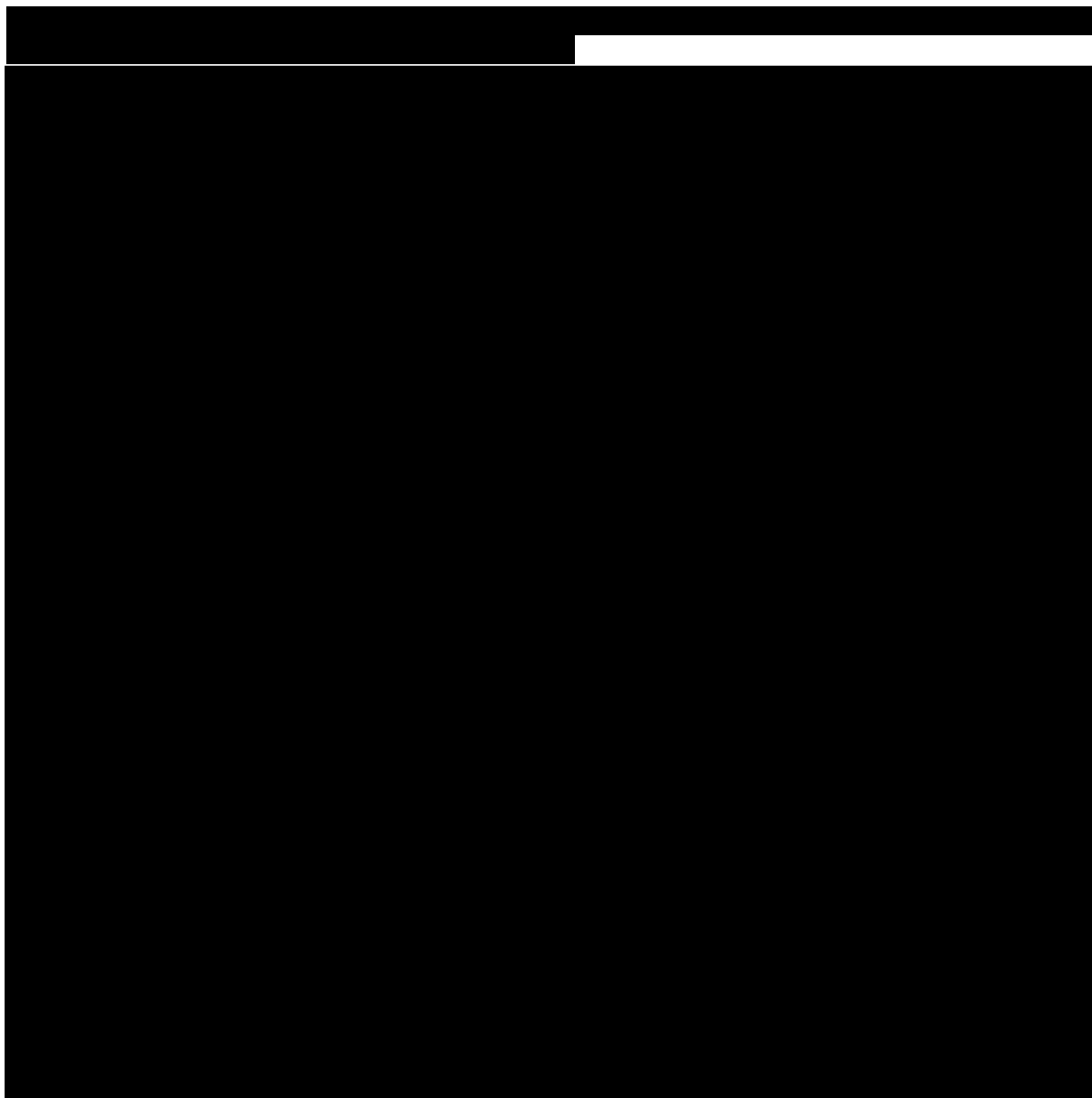
[Redacted header]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

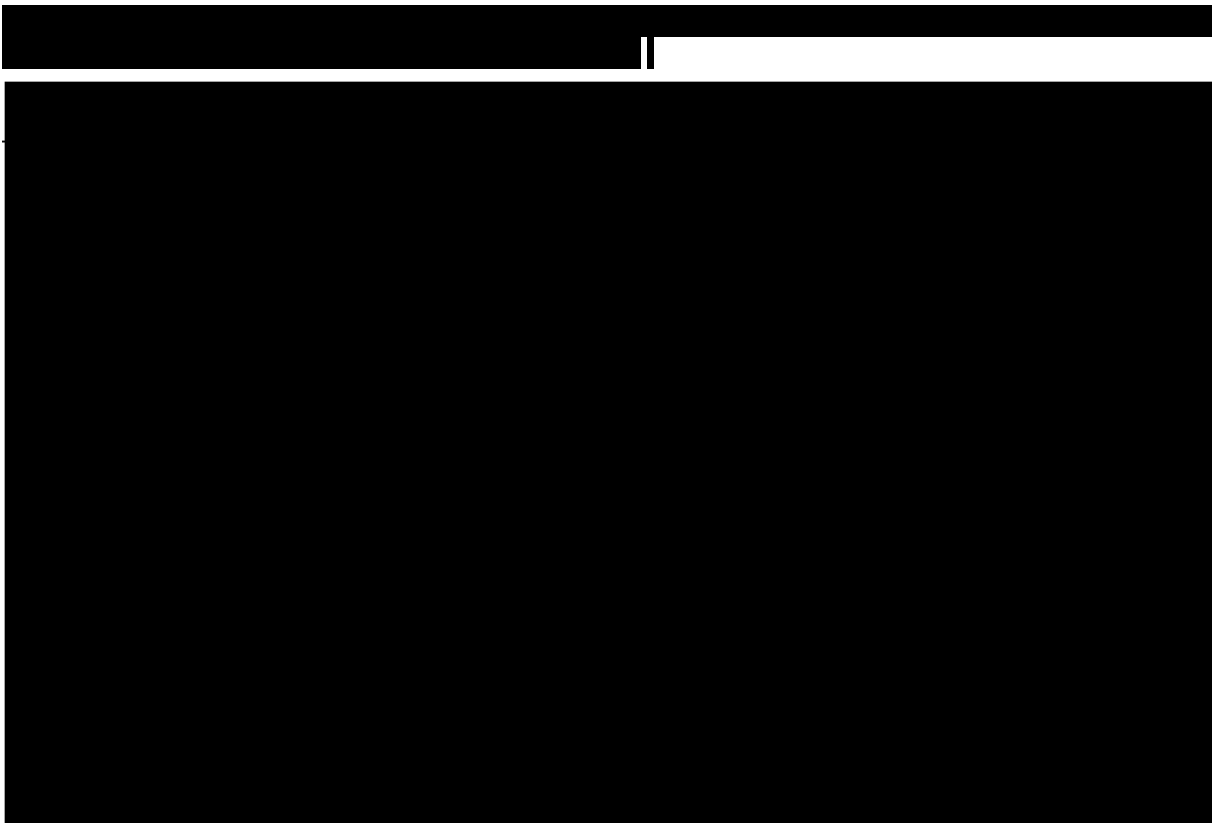
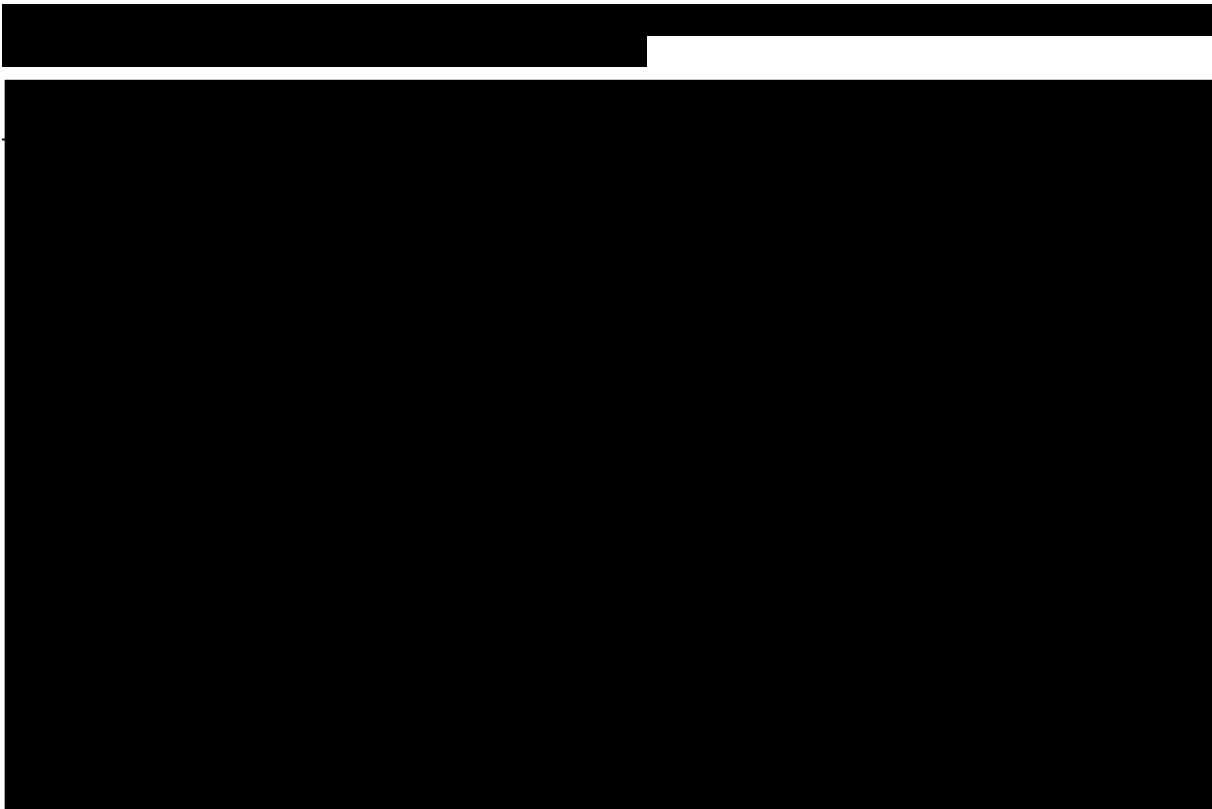
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

[REDACTED]

[REDACTED]

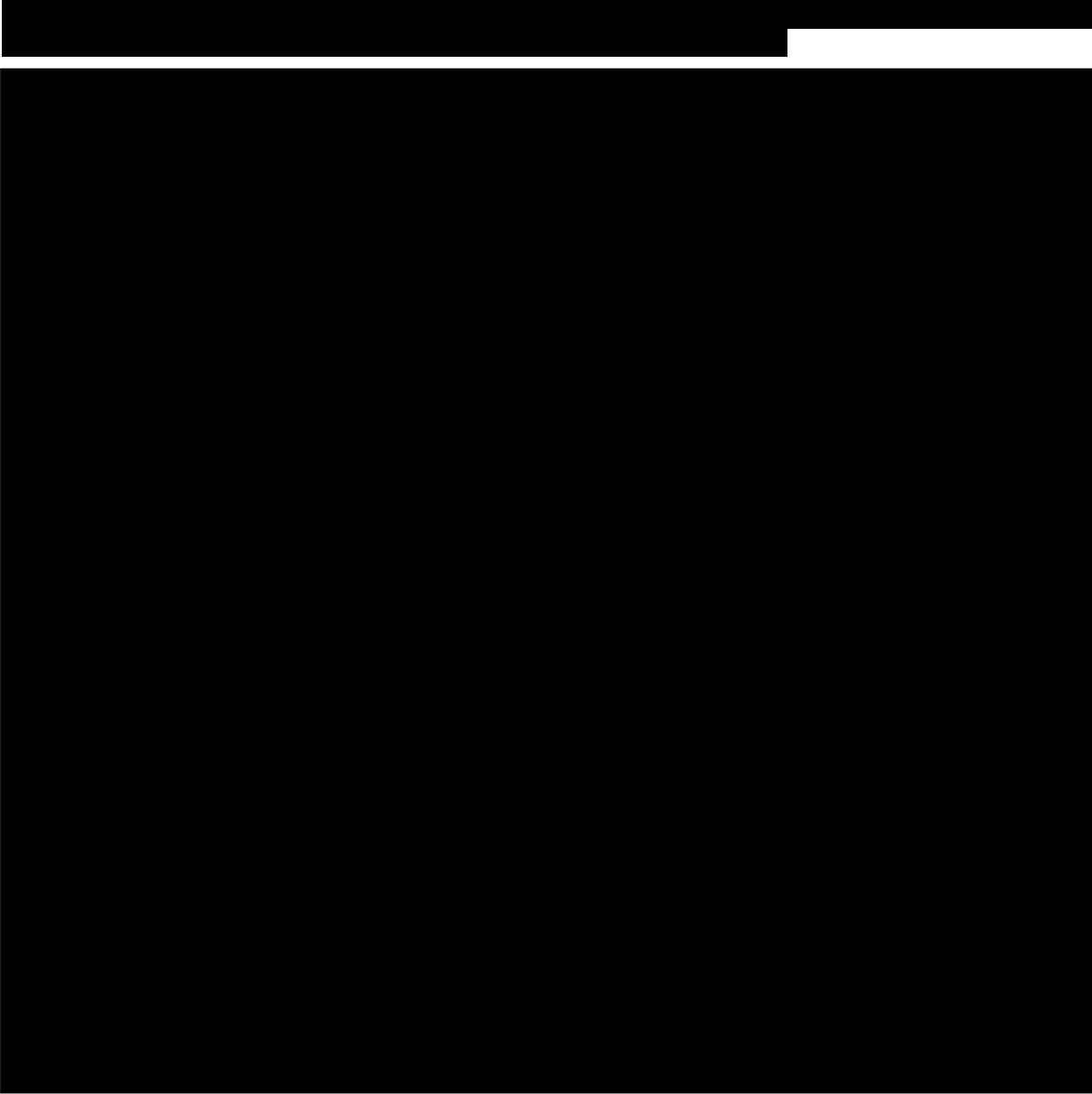
[REDACTED]

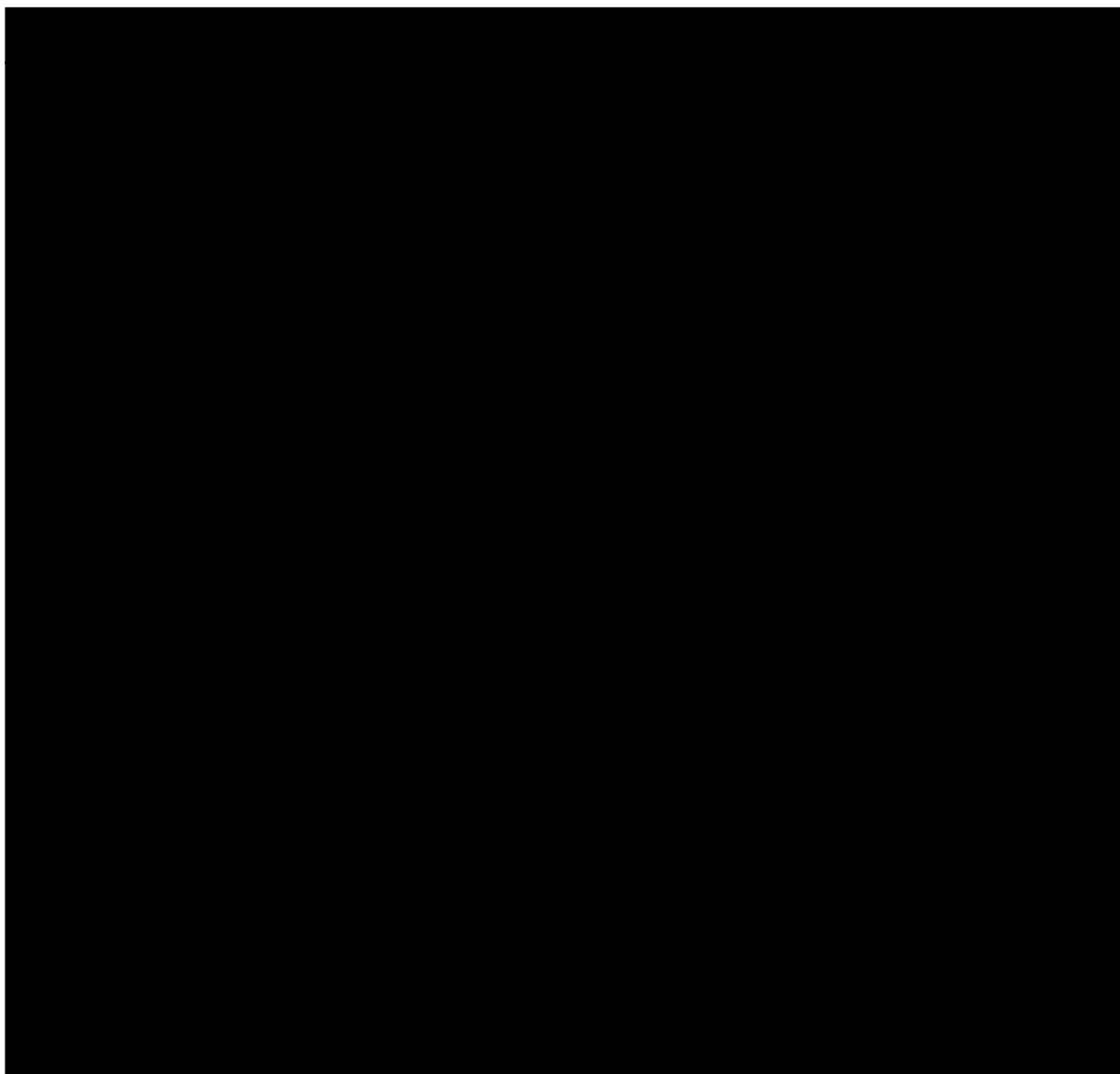


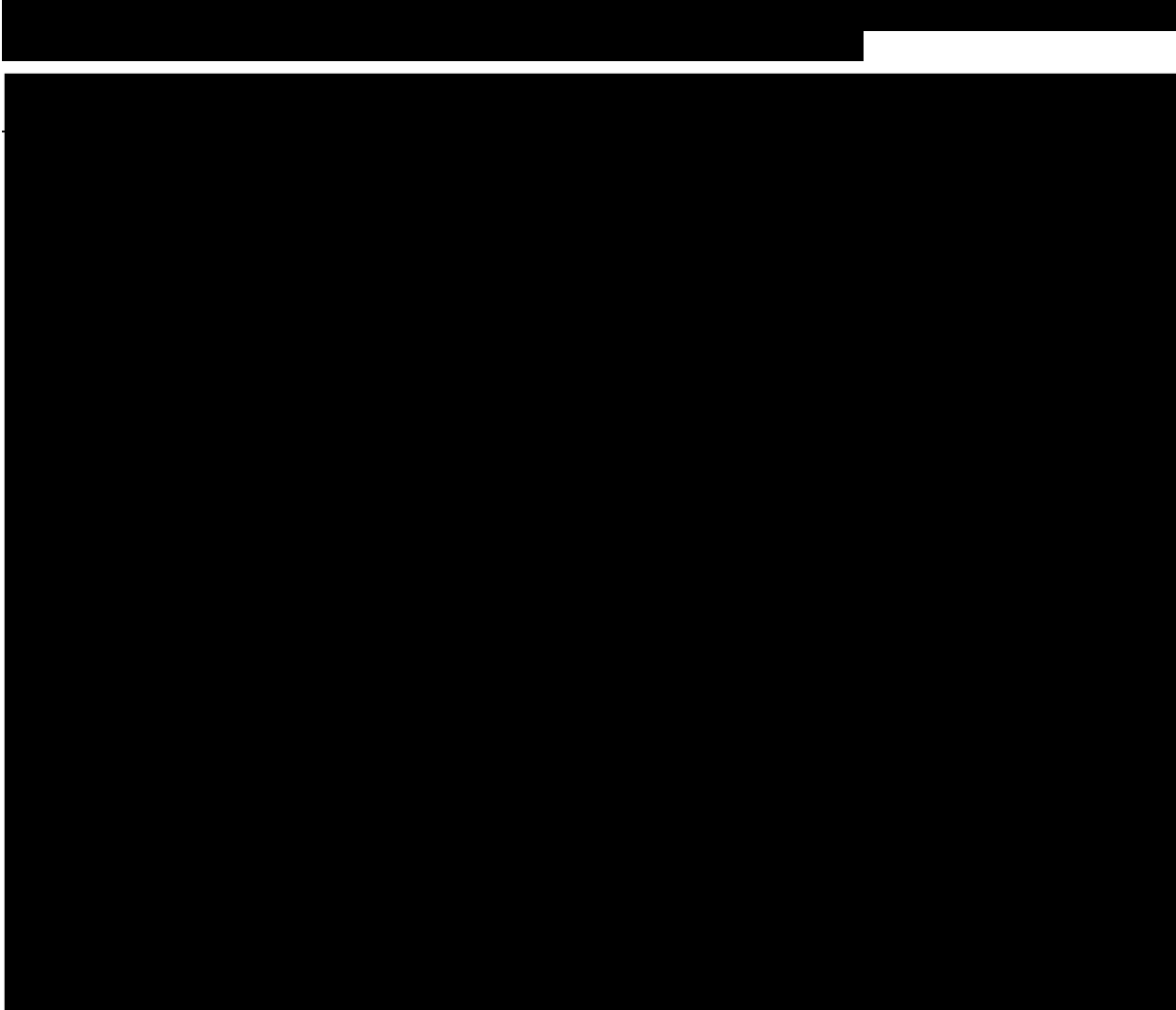


[Redacted text]

[Redacted header]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

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

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

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------


[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

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

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

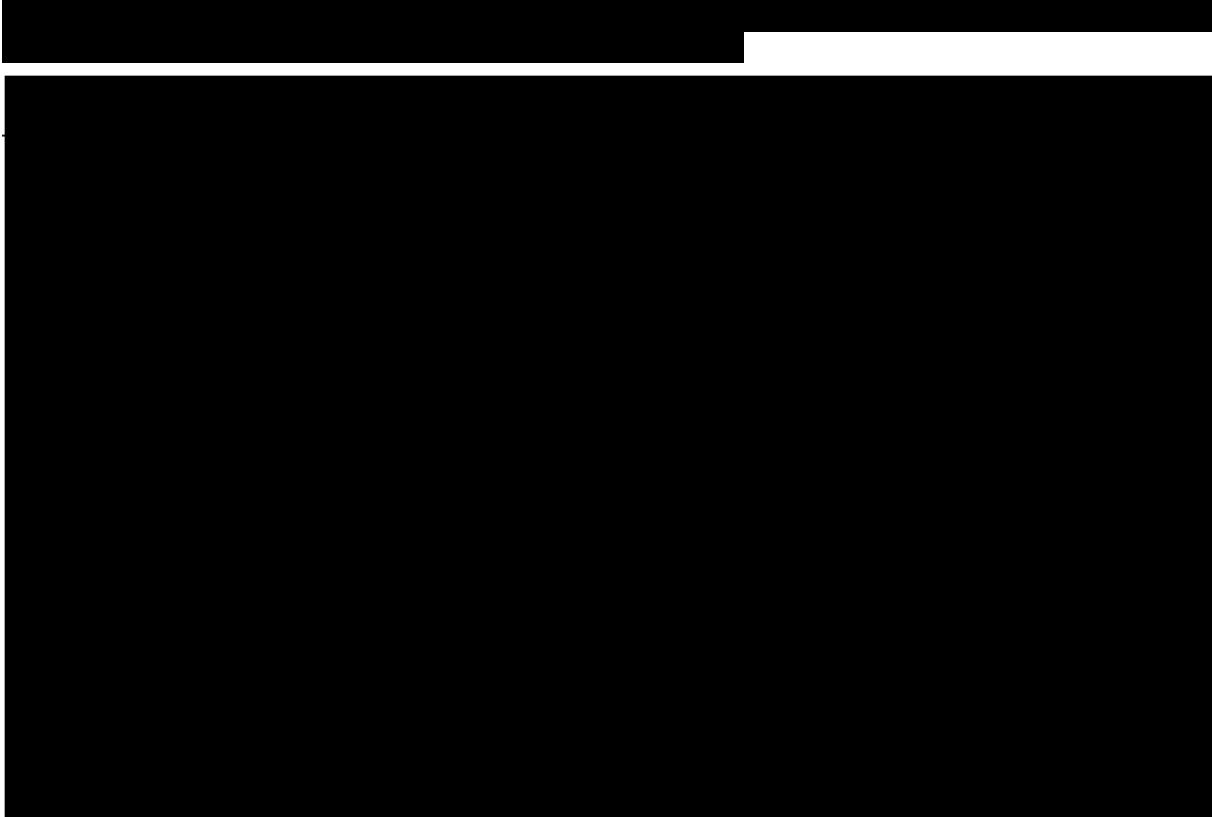
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted header]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]

[Redacted text block]

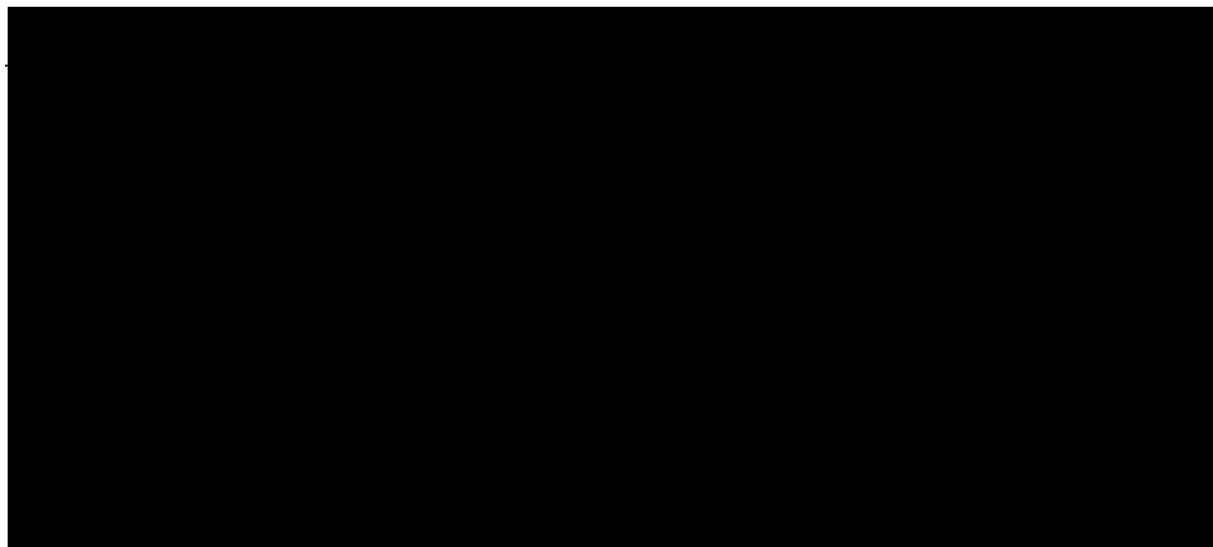

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

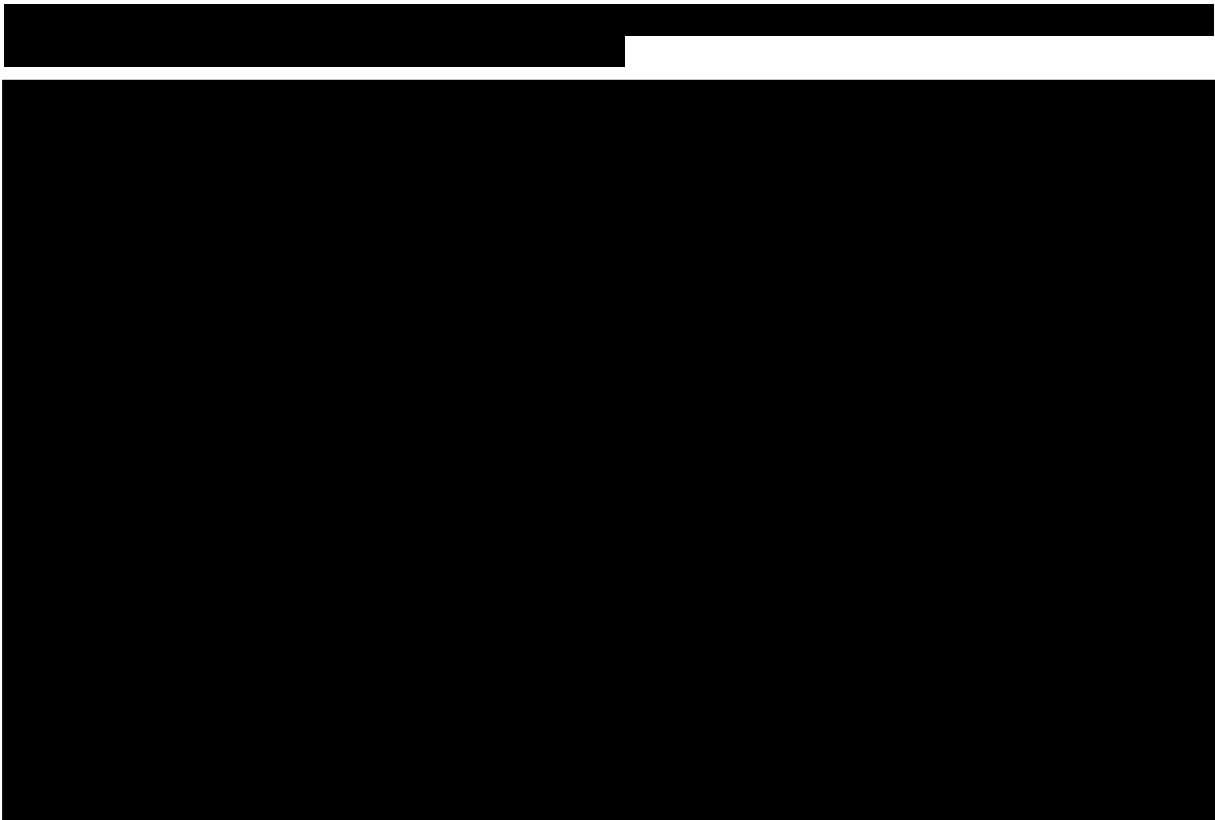


[Redacted text]

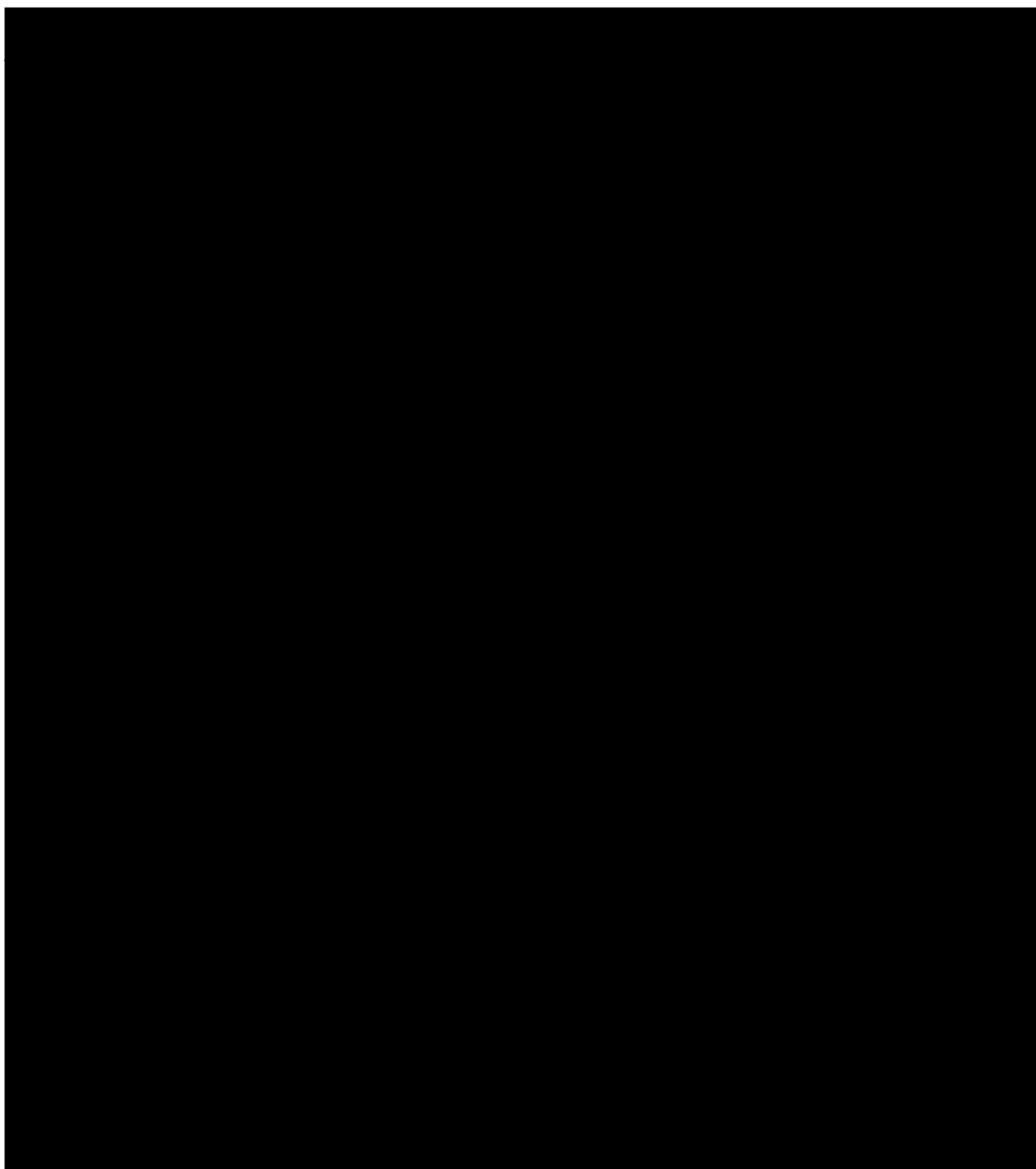
[Redacted text]

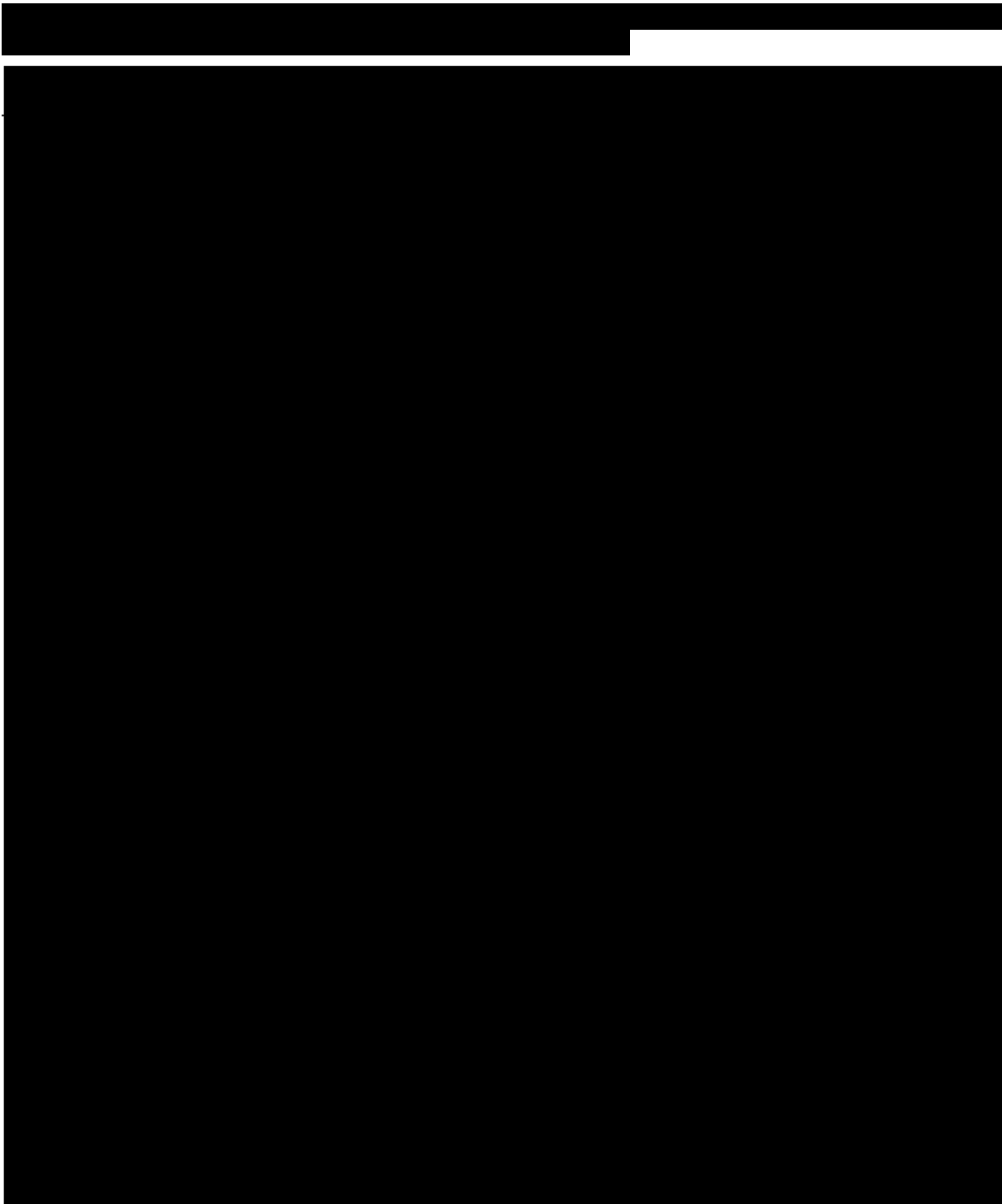
[Redacted text]

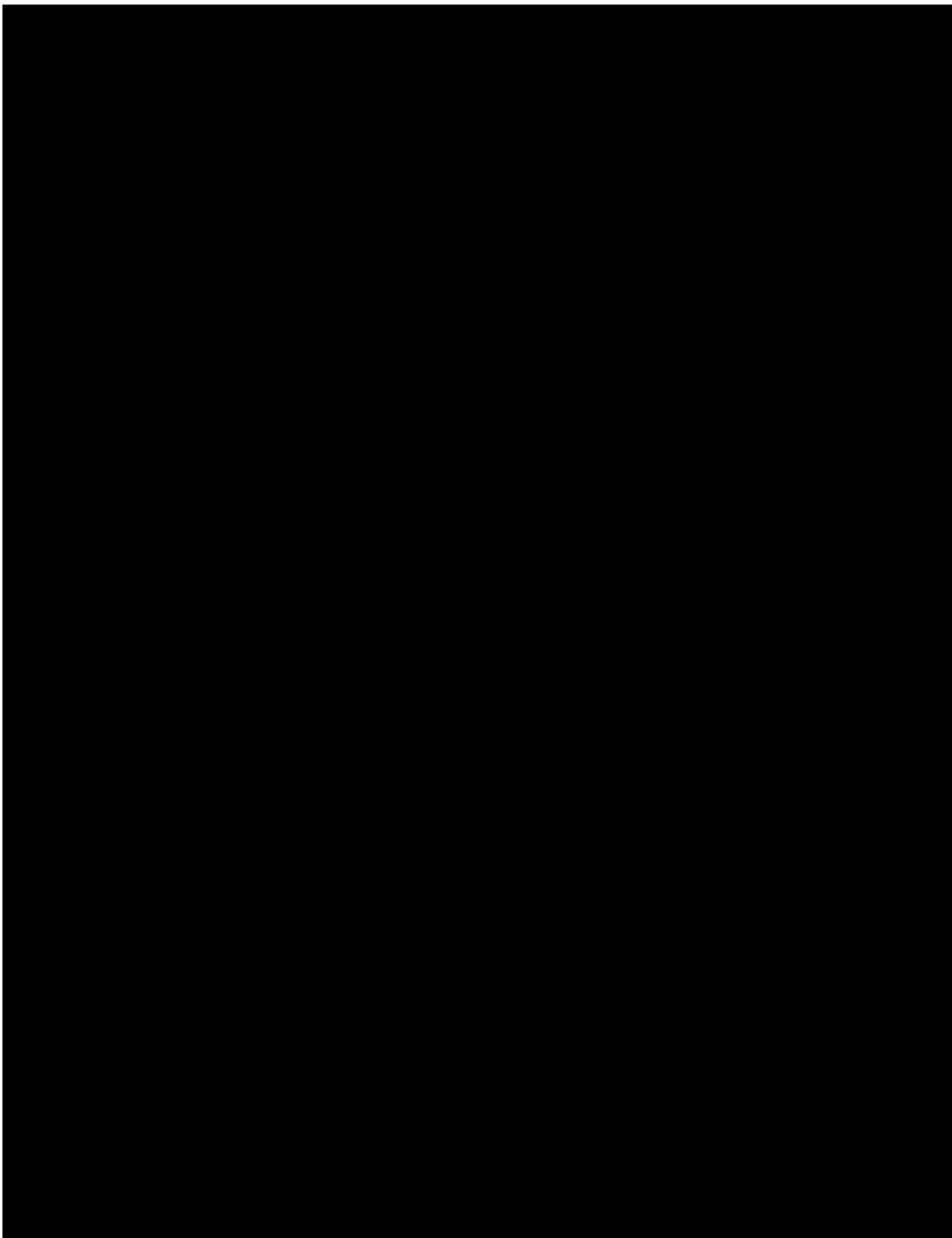
[Redacted text]

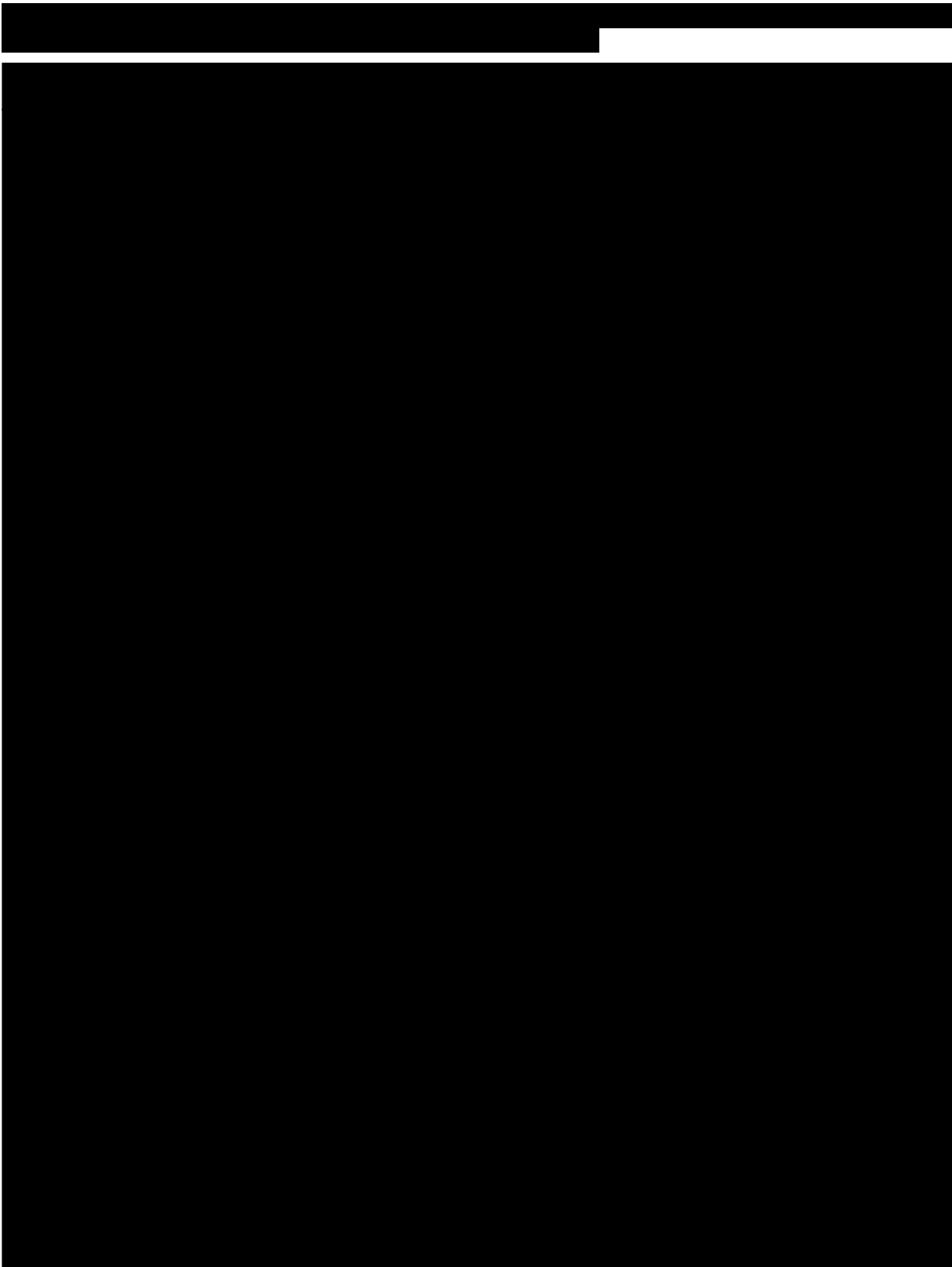


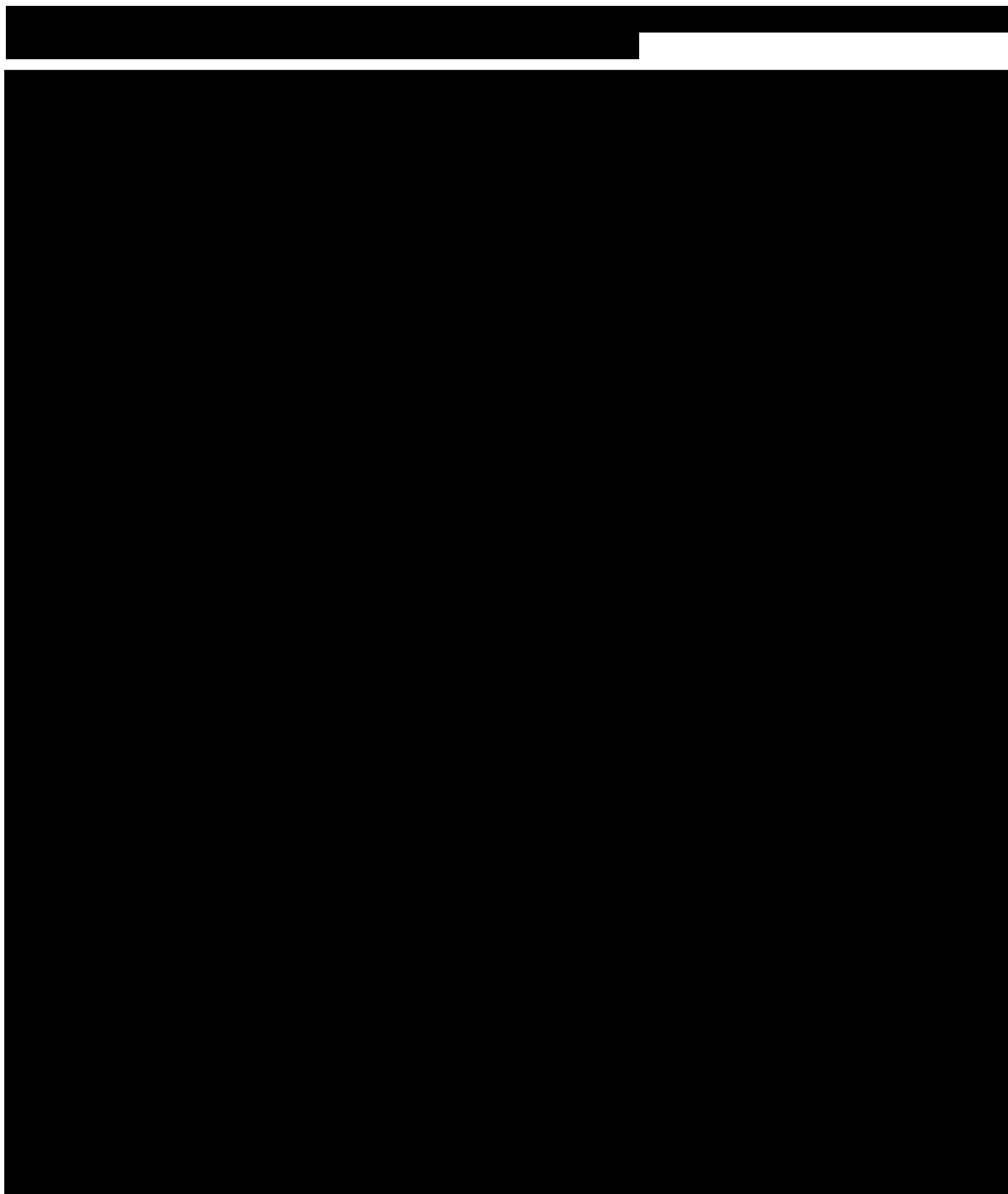
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

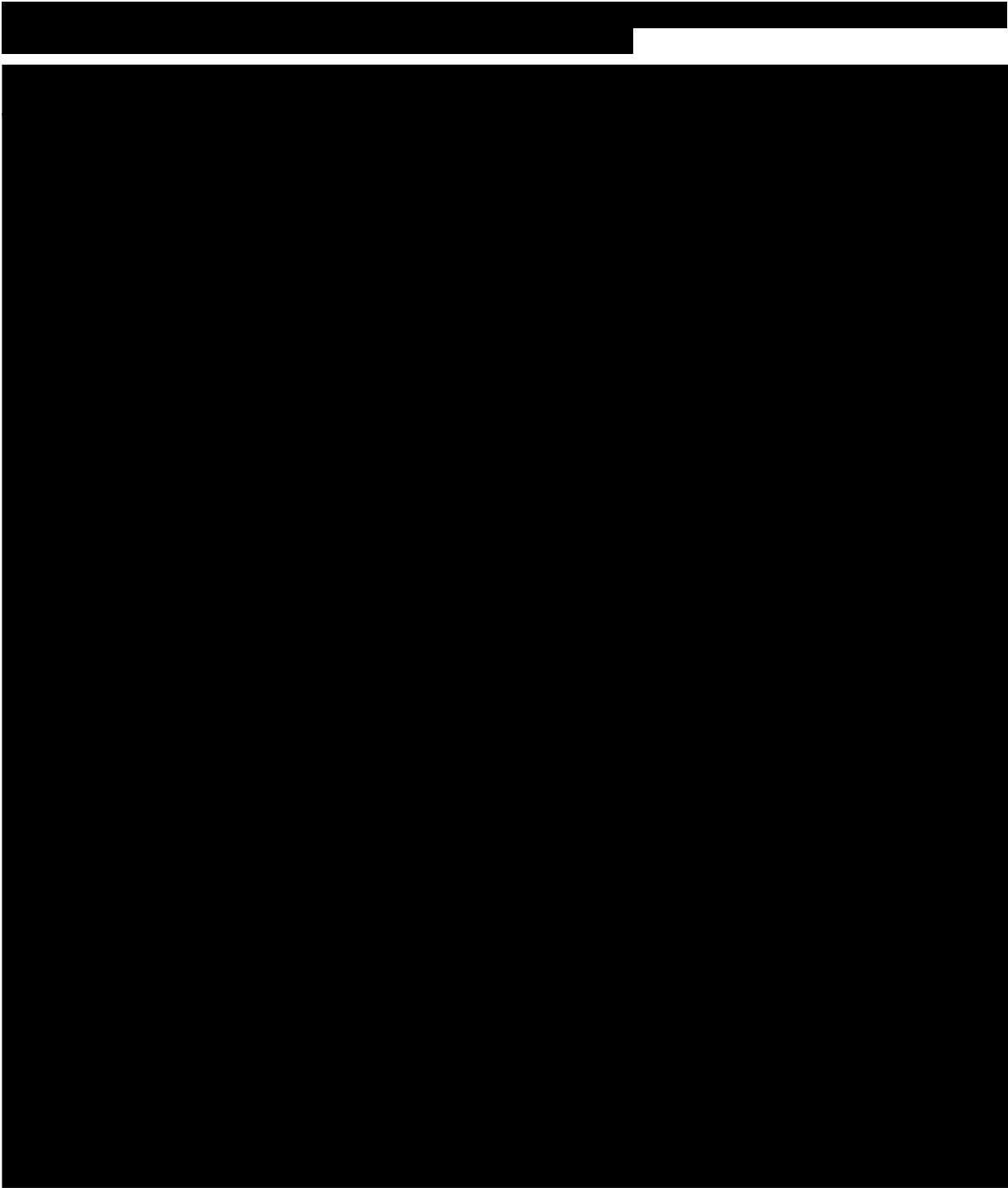


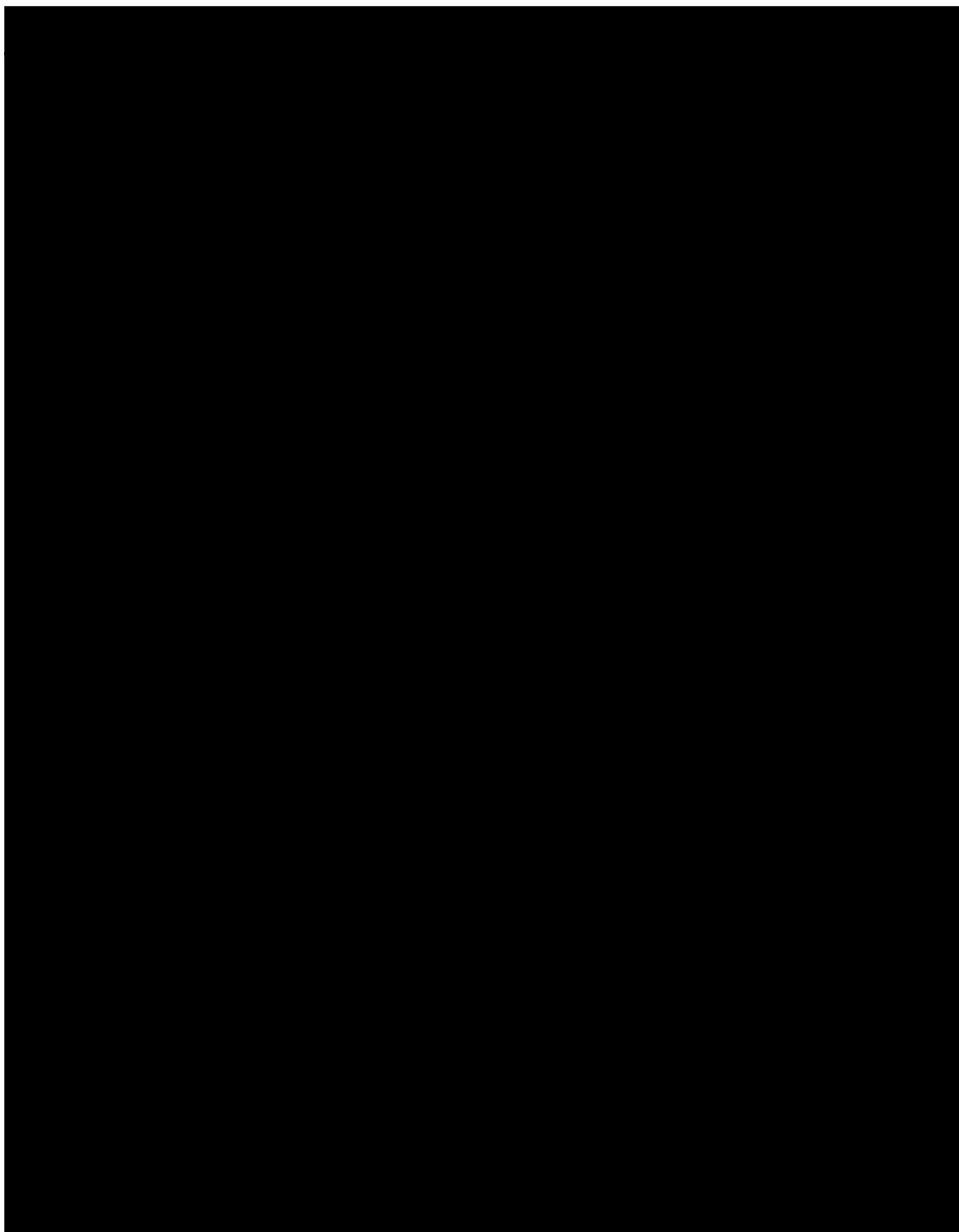


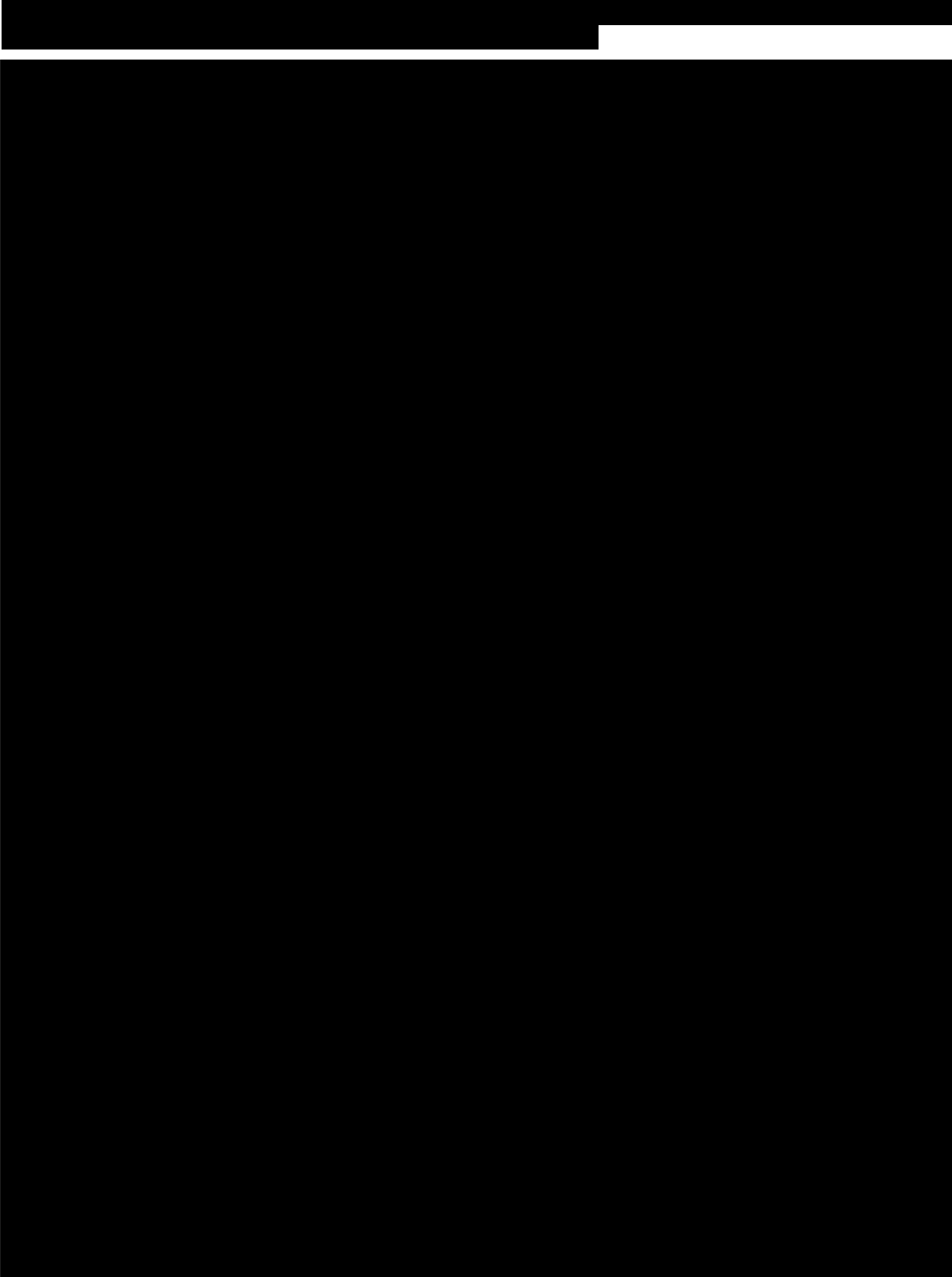






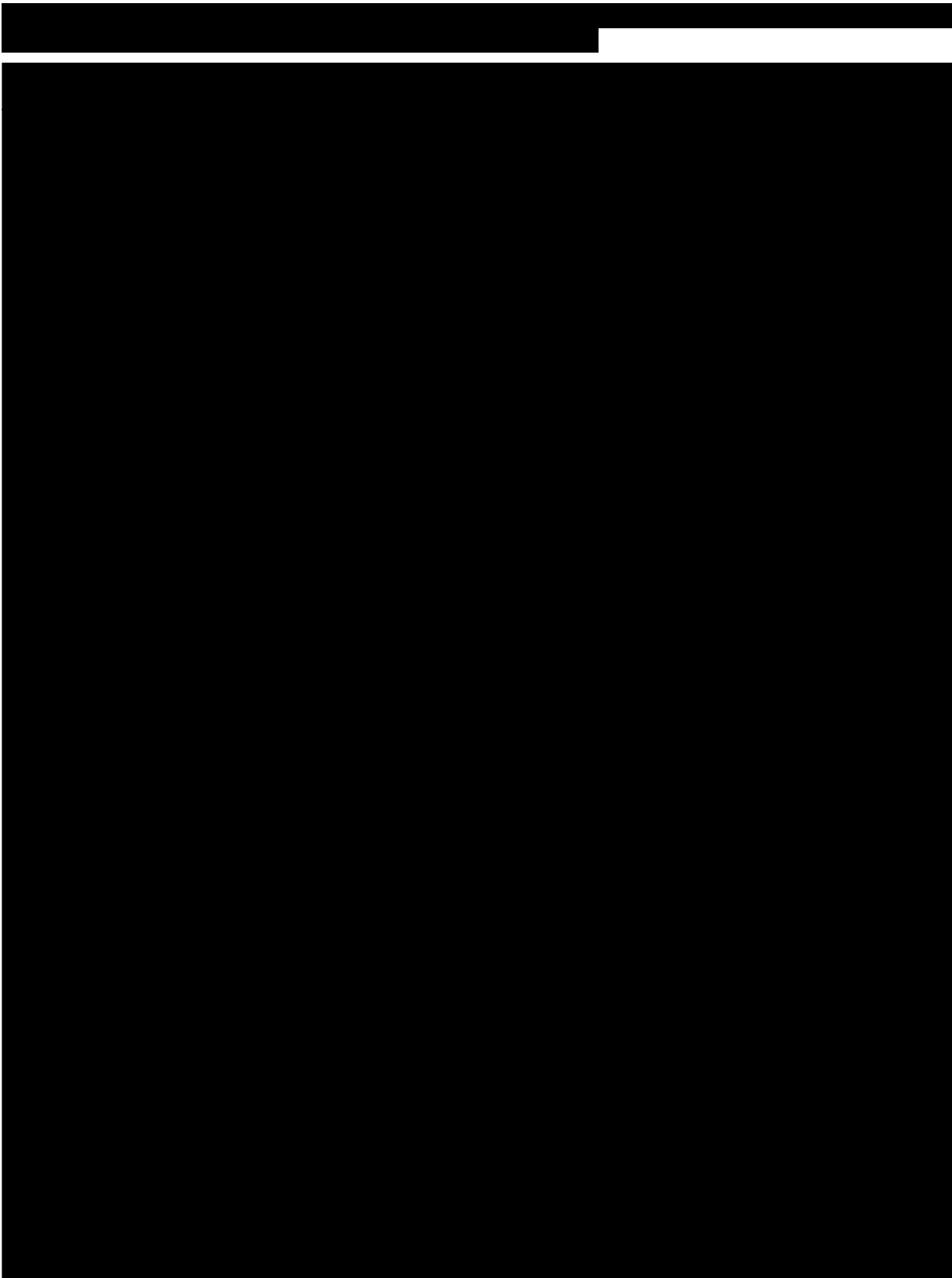






[Redacted text]

[Redacted text]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

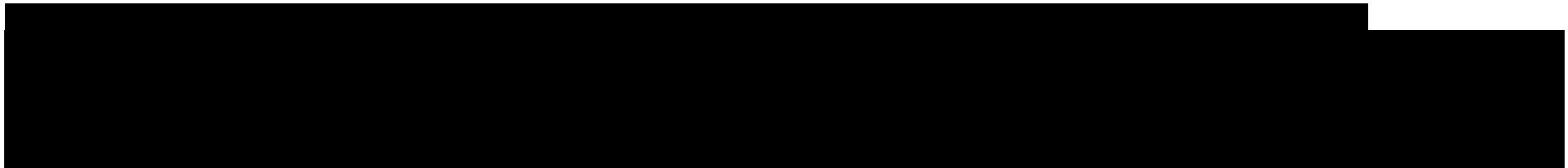
[REDACTED]

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

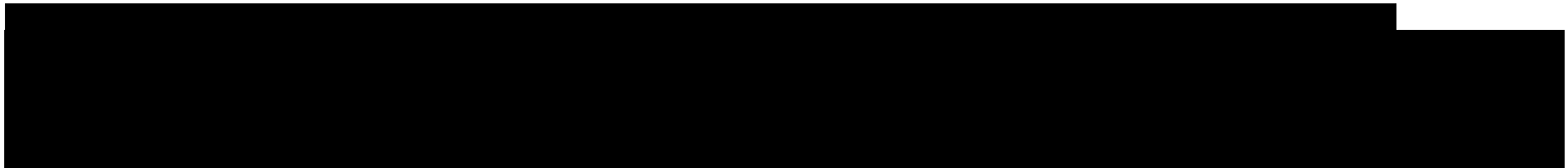
[REDACTED]

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


[REDACTED]



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



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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

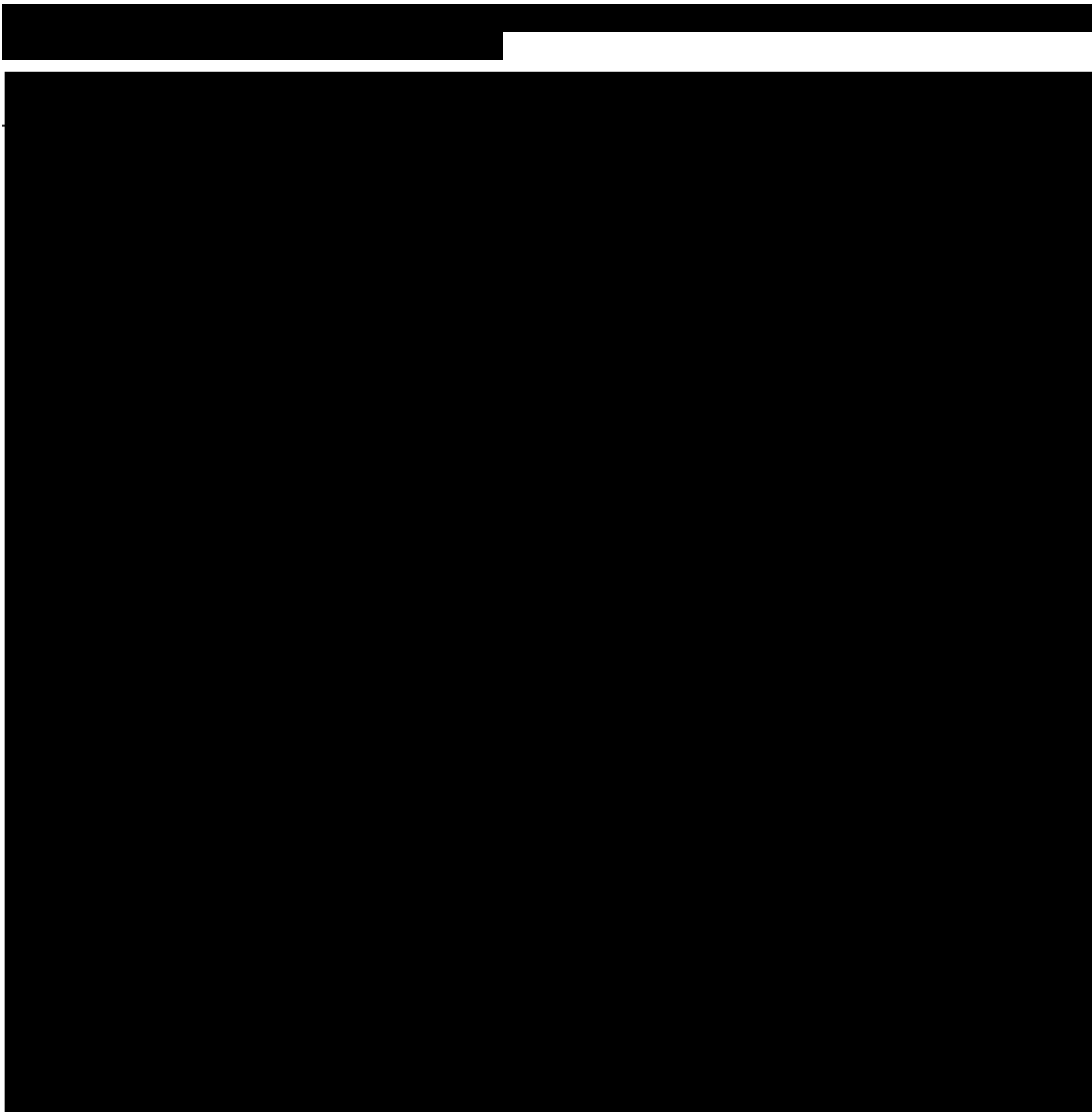
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

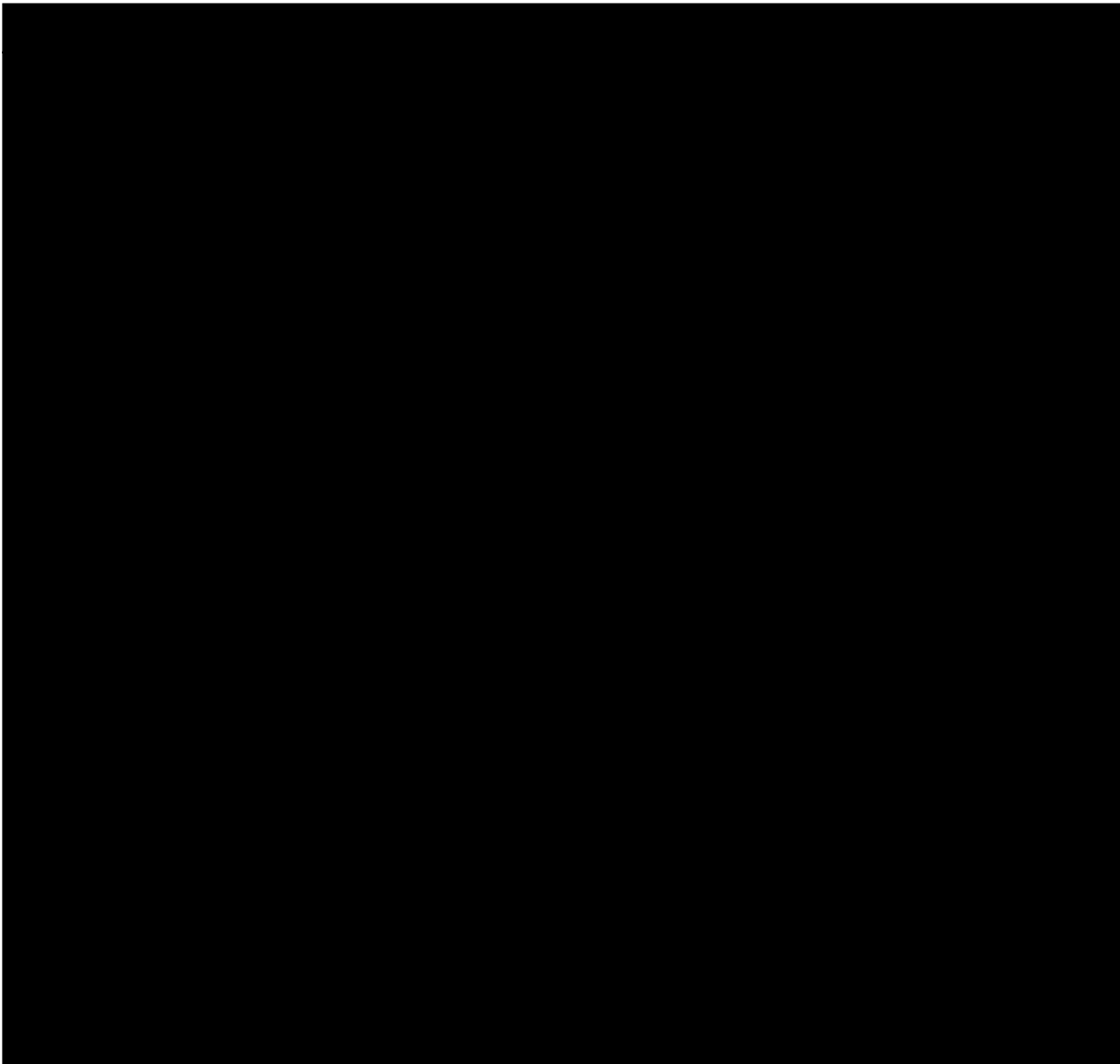
[Redacted]

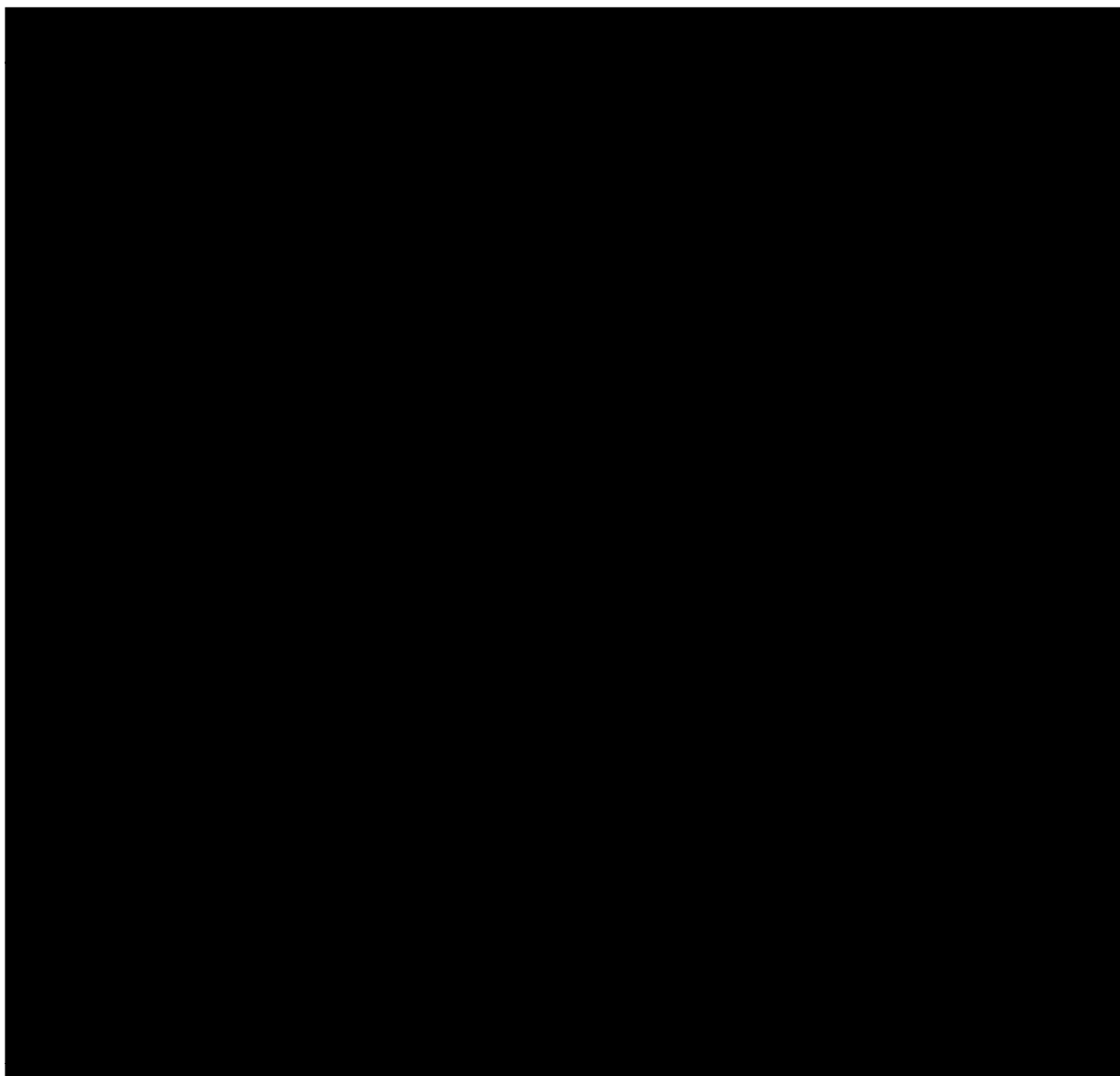
[Redacted]

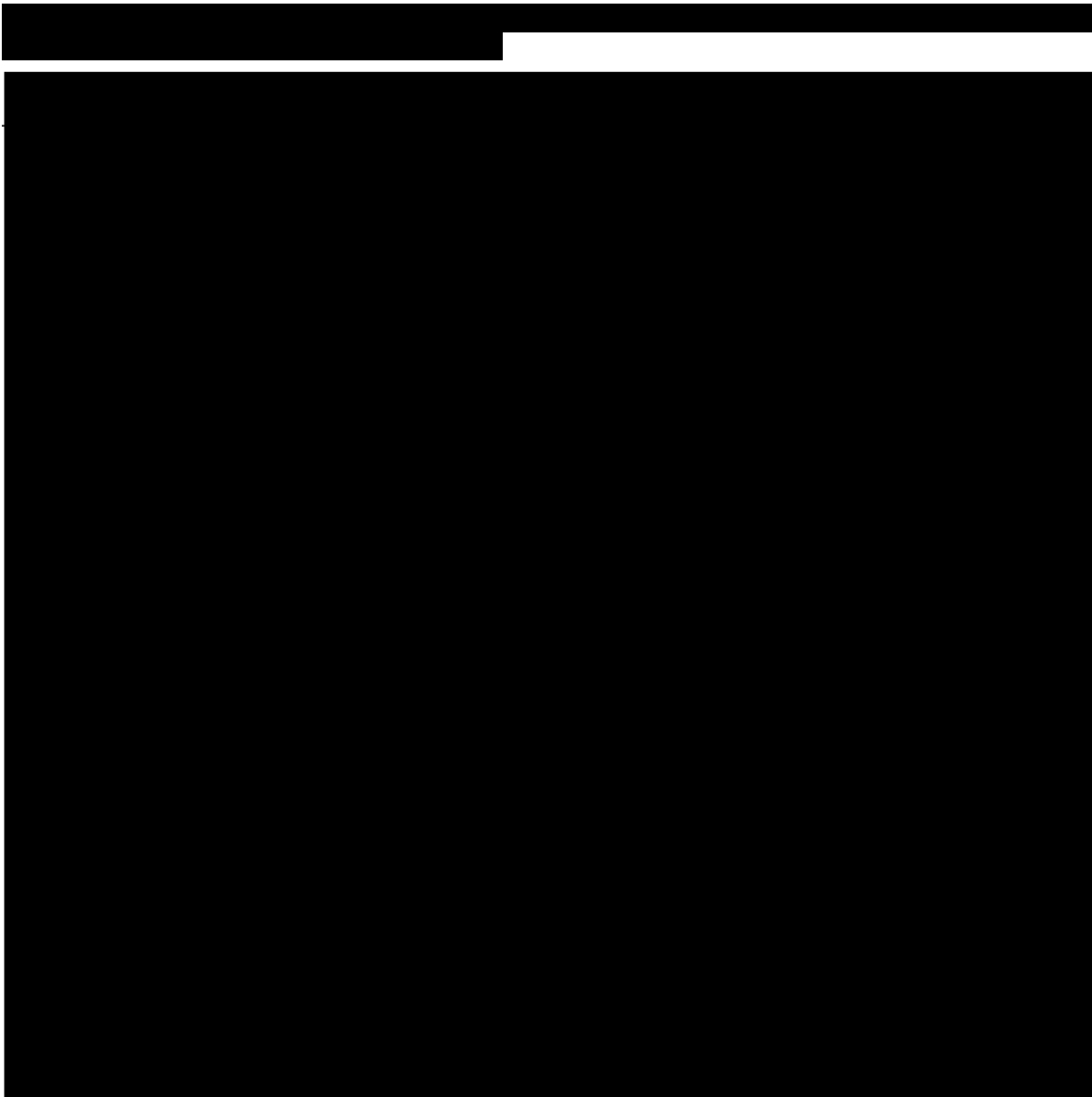


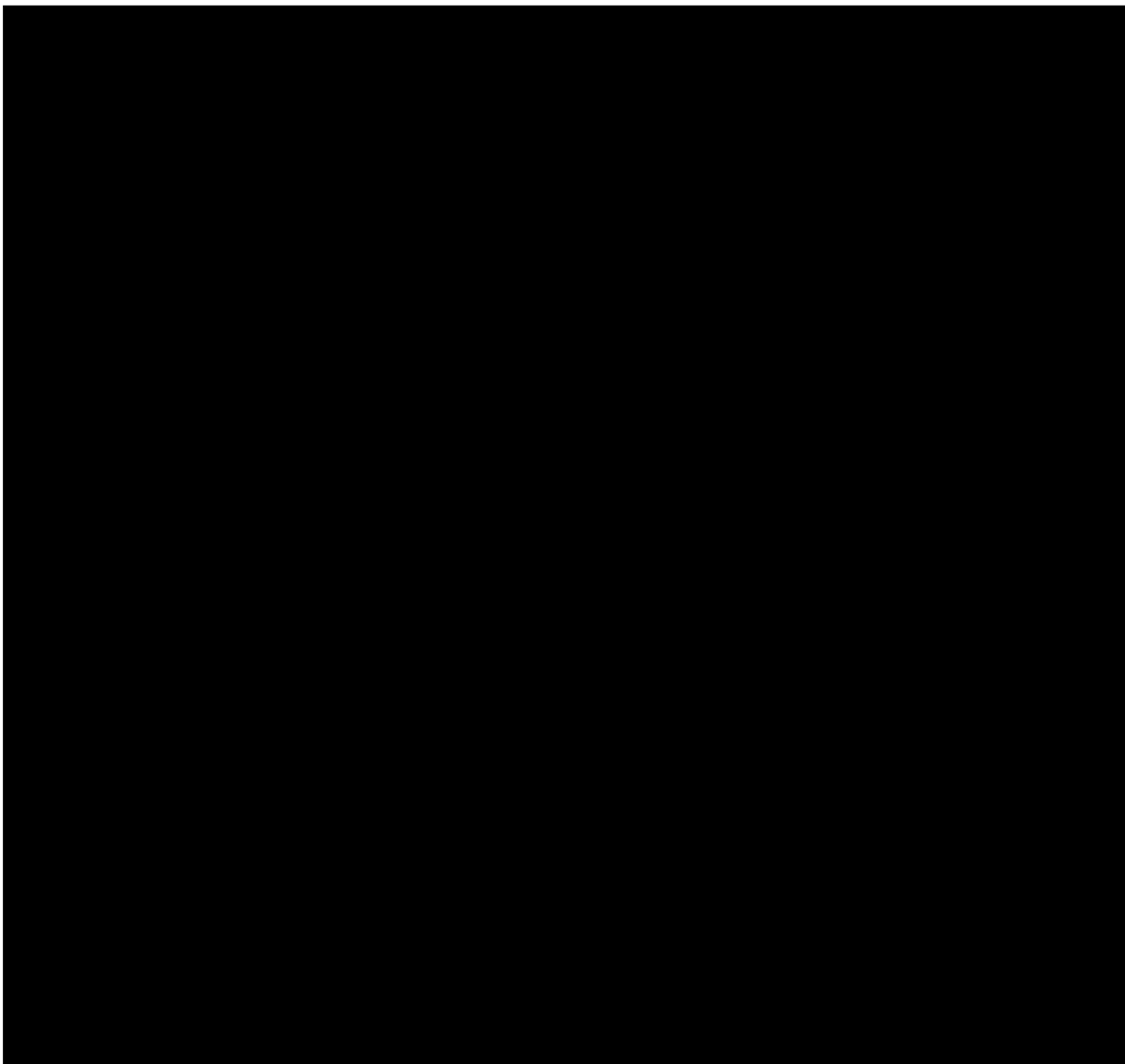
[Redacted text block]

[Large redacted text block]









7 Ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8 Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 11 kwietnia 2014 r. zidentyfikowano 5 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (9 publikacji, 4 abstrakty konferencyjne, w tym 2 przedłużone obserwacje badań) spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

- dla analizy skuteczności:

[REDACTED]

- dla analizy bezpieczeństwa:

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

10 Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11 Aneks

11.1 Strategia wyszukiwania badań – porównanie pośrednie

W celu wyszukania badań umożliwiających porównanie pośrednie saksagliptyny z insuliną, w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *The Cochrane Library* zastosowano strategie przedstawione poniżej. Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 11 kwietnia 2014 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 103-105, 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)*.¹⁰

Tabela 108. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 11.04.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
█	████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	██████████
█	████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	██████████
█	████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	██████████
█	████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	██████████
█	████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	██████████
█	████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	██████████
█	████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	██████████
█	████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	██████████
█	████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	██████████
█	████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	██████████
█	████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████	██████████

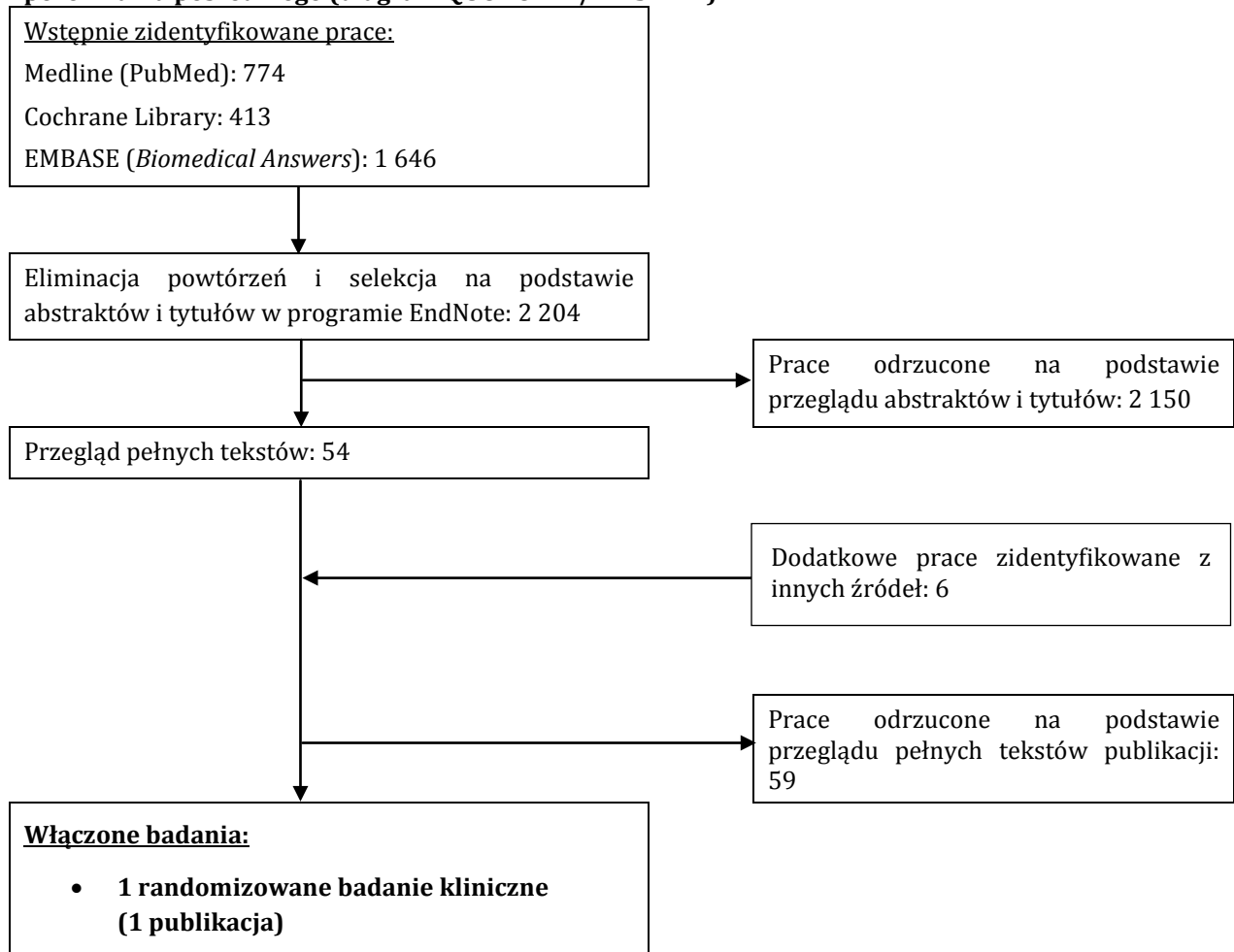
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

Tabela 109. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 11.04.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

11.2 Wyniki wyszukiwania badań – porównanie pośrednie

Rysunek 109. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego (diagram QUOROM¹⁷ /PRISMA¹⁸).



11.3 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w porównaniu [REDACTED] korzystano z metody Buchera,¹³ 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:

$$\sqrt{\left(\frac{1}{n_{\text{interwencja}}} - \frac{1}{N_{\text{interwencja}}}\right) + \left(\frac{1}{n_{\text{komparator pośredni}}} - \frac{1}{N_{\text{komparator pośredni}}}\right)}$$
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:

$$\sqrt{\left(\frac{1}{n_{\text{komparator}}} - \frac{1}{N_{\text{komparator}}}\right) + \left(\frac{1}{n_{\text{komparator pośredni}}} - \frac{1}{N_{\text{komparator pośredni}}}\right)}$$
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości $1,96 \cdot SE^3$ od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

11.4 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tabela 111. 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:

³ SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

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.

11.5 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania randomizowane		
1		[Redacted text]
		[Redacted text]
		[Redacted text]
		[Redacted text]
		[Redacted text]
		[Redacted text]
		[Redacted text]
2		[Redacted text]
		[Redacted text]
		[Redacted text]

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]
Badania wtórne		
1	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.
2	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]
3	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.
4	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.
5	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.
6	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.
7	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.
8	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.

11.6 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
Badania RCT wykluczone z przeglądu (porównanie pośrednie)		
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
■	[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]

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	[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]

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
Badania wtórne		

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
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 Apr;47(4):490-505.	brak cech przeglądu systematycznego
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	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
6	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. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 Jan;16(1):30-7.	ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii lub początkowego leczenia skojarzonego
7	Yang LP. Saxagliptin: a review of its use as combination therapy in the management of type 2 diabetes mellitus in the EU. <i>Drugs.</i> 2012 Jan 22;72(2):229-48.	brak cech przeglądu systematycznego
8	Yousefzadeh P, Wang X. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular disease risks in type 2 diabetes mellitus. <i>J Diabetes Res.</i> 2013;2013:459821.	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	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
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	National Horizon Scanning Centre. Saxagliptin (BMS 477118) for type 2 diabetes. April 2008. http://www.nhsc-	brak pełnego raportu HTA

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	healthhorizons.org.uk/topics/SAXAGLIPTIN-bms-477118-for-type-2-diabetes-mellitu/	
13	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. https://www.iqwig.de/download/A13-32_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [dostęp 21.01.2014 r.]	nieprawidłowa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)

11.7 Krytyczna ocena badań

Tabela 112. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

Lp.	Autor	Rok	Tytuł	Opis badania	Ocena
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[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]	E
[REDACTED]	[REDACTED]				

metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд 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"> agoniści receptora GLP-1 inhibitory DPP-4 (w tym SAX) 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c} jako pierwszorzędowy punkt końcowy
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
<ul style="list-style-type: none"> MEDLINE, EMBASE, BIOSIS i BIOSIS trials z data odcięcia od 1.01.1990 do 30.06.2011 		80 publikacji, w tym 7 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL), DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET), Fonseca 2011 (SAX vs MET), Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET), Rosenstock 2008 (SAX vs PLA), Rosenstock 2009 (SAX vs PLA), Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET). 		
komentarz				

metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd 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"> inhibitory DPP-4 (w tym SAX) inhibitory DPP-4 (w tym SAX), agoniści receptora GLP-1, inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2, pioglitazon w monoterapii, terapii dwu- lub trójlekowej 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c, zmiana FPG, zmiana stężenia cholesterolu, zmiana masy ciała, hipoglikemia, zdarzenia niepożądane.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> 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 			85 publikacji (83 badania RCT), w tym 8 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET), Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL), Fonseca 2011 (SAX vs MET), Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET), Jadzinsky 2009/Pfutzner 2011 (SAX + MET vs SAX + PLA vs PLA + MET), Pan 2012 (SAX vs PLA) Rosenstock 2009 (SAX vs PLA), Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET). 	
komentarz				

metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny bez metaanalizy				• bd
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: • DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET), • Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET).		
komentarz				
* brak informacji dotyczącej liczby badaczy wyszukujących badania, brak opisanych etapów selekcji badań.				

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"> SAX lub SIT w porównaniu z PLA i innymi lekami hipoglikemizującymi 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c}; zmiana masy ciała; zmiana stężenia lipidów.
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
<ul style="list-style-type: none"> MEDLINE, Embase, <i>the Cochrane Library</i> i <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> z datą odcięcia do 3.02.2011 		29 badań (32 publikacje), w tym 6 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET), Rosenstock 2008 (SAX vs PLA), Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL) Hollander 2009 (SAX + TZD vs PLA + TZD) DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET), Rosenstock 2009 (SAX vs PLA). 		
komentarz				

metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą				<ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> MEDLINE (PubMed), CENTRAL, Springer i Wiley z data odcięcia do 17.10.2011 			67 badań (82 publikacji), w tym 8 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> Chacra 2009 (SAX + SUL vs PLA + SUL) DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET), Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET), Hollander 2009 (SAX + TZD vs PLA + TZD) Nowicki 2011 (SAX vs PLA)† Pfutzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET), Rosenstock 2009 (SAX vs PLA), Scheen 2010 (SAX + MET vs SIT + MET). 	
komentarz				

metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c}.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> Medline (PubMed), Embase (OVID) i <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia do 15.03.2011 			27 publikacji (15 badań, 11 przedłużonych obserwacji i 1 abstrakt konferencyjny), w tym 3 badania dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> Jadzinsky 2009 (SAX vs MET) + przedłużona obserwacja Pfutzner 2011 Rosenstock 2009 (SAX vs MET) + przedłużona obserwacja (dane nieopublikowane) Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET) 	
komentarz				
* brak metaanaliz dedykowanych dla SAX.				

metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą*				<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c}.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> PubMed i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> z data odcięcia do grudnia 2011 			39 badań, w tym 3 badania dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> Goke 2010 (SAX + MET vs GPZ + MET) DeFronzo 2009 (SAX + MET vs PLA + MET) Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET) 	
komentarz				
* brak metaanaliz dedykowanych dla SAX.				

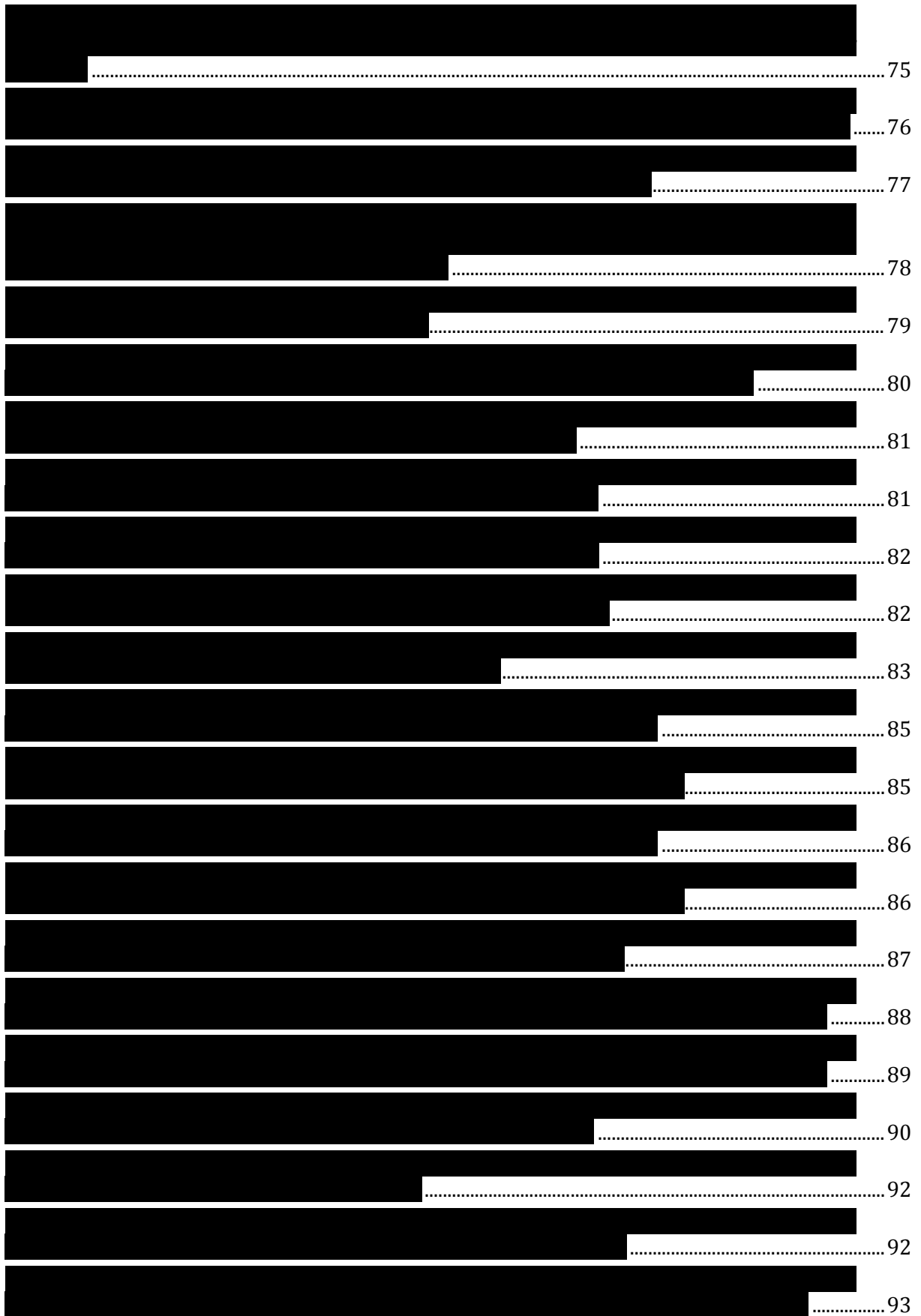
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> Medline i Embase z datą odcięcia do 1.03.2012 			70 badań, w tym 13 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> Pfutzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET) Hollander 2011 (SAX + TZD vs PLA + TZD) Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL) Rosenstock 2009 (SAX vs PLA), Pan 2012 (SAX vs PLA) Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET) i 7 badań nieopublikowanych	
komentarz				

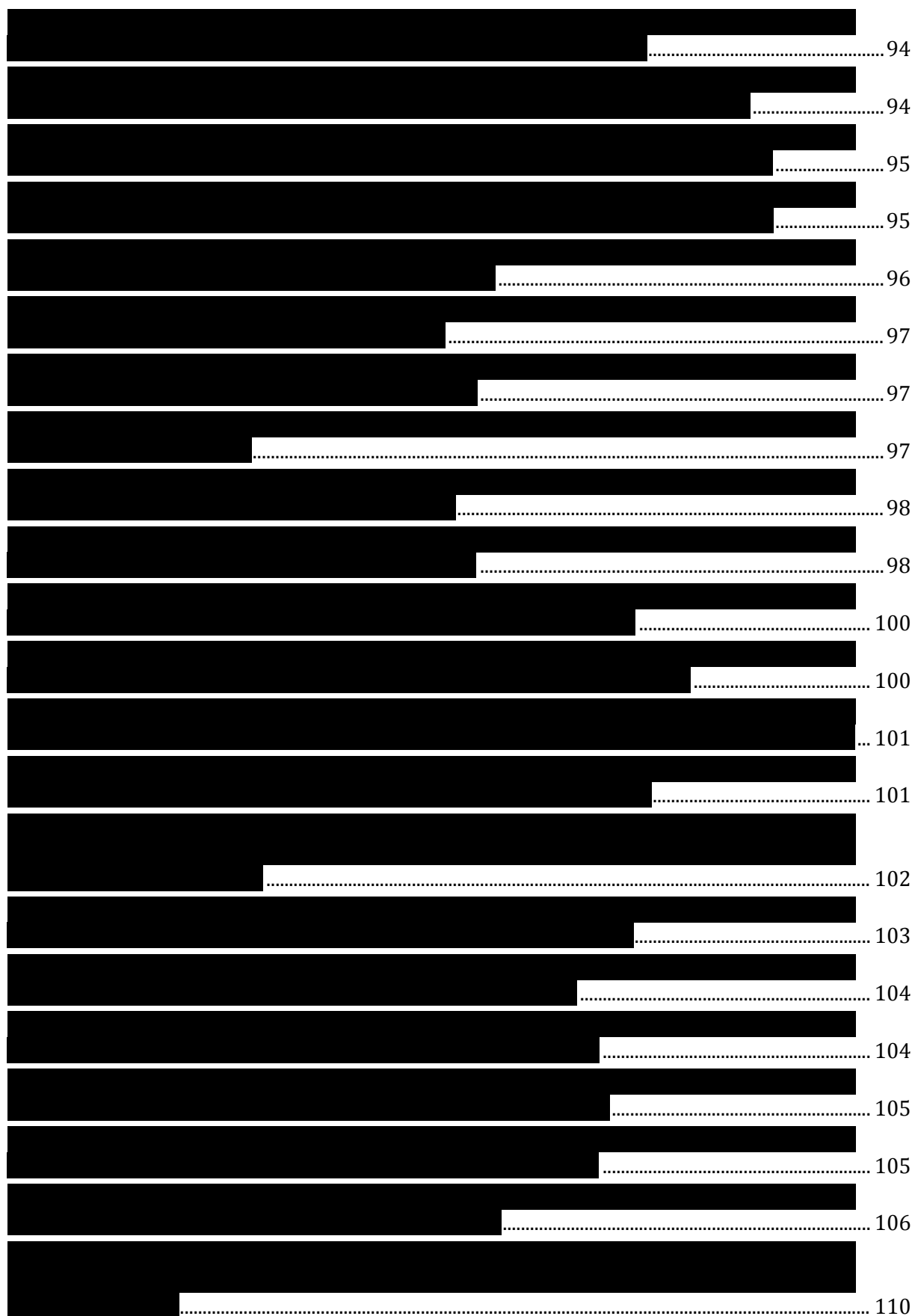
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą				<ul style="list-style-type: none"> zapalenie trzustki
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> Medline, Embase i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> z datą odcięcia do 1.03.2013 			129 badań, w tym 14 badań dla SAX: <ul style="list-style-type: none"> Fonseca 2012 (SAX + MET vs MET) Pfutzner 2011 (SAX + MET vs PLA + MET) Yang 2011 (SAX + MET vs PLA + MET) Pan 2012 (SAX vs PLA) Rosenstock 2009 (SAX vs PLA) Barnett 2012 (SAX + insulina ± MET vs PLA + insulina ± MET) Hollander 2011 (SAX + TZD vs PLA + TZD) Chacra 2011 (SAX + SUL vs PLA + SUL) i 6 badań nieopublikowanych	
komentarz				

metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	[redacted]	[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> bd
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<ul style="list-style-type: none"> MEDLINE, EMBASE, <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> databases z data odcięcia do 30 czerwca 2013 			12 badań, w tym 1 badanie dla SAX: Goke 2013 (SAX + MET vs GPZ + MET)	
komentarz				

Spis tabel

[REDACTED]	20
Tabela 2. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.1	22
[REDACTED]	23
[REDACTED]	24
[REDACTED]	24
[REDACTED]	24
[REDACTED]	25
Tabela 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 11.04.2014 r.	30
Tabela 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 10.04.2014 r.	31
Tabela 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 11.04.2014 r.	32
Tabela 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 11.04.2014 r.	33
Tabela 12. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	37
Tabela 13. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.	39
[REDACTED]	55
[REDACTED]	57
[REDACTED]	58
[REDACTED]	59
[REDACTED]	63
[REDACTED]	64
[REDACTED]	65
[REDACTED]	67
[REDACTED]	68
[REDACTED]	73
[REDACTED]	73
[REDACTED]	74
[REDACTED]	75





[REDACTED]	110
[REDACTED]	111
[REDACTED]	111
[REDACTED]	112
[REDACTED]	112
[REDACTED]	113
[REDACTED]	116
[REDACTED]	119
[REDACTED]	121
[REDACTED]	125
[REDACTED]	131
[REDACTED]	131
[REDACTED]	132
[REDACTED]	132
[REDACTED]	133
[REDACTED]	133
[REDACTED]	134

	134
	135
	136
	139
	142
	144
	146
	159
	160
	160
	162
	162
	163
	163
	164
	166
	167
	169
	182
	183

Tabela 108. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 11.04.2014 r..... 195

Tabela 109. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 11.04.2014 r..... 196

Tabela 110. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 11.04.2014 r..... 197

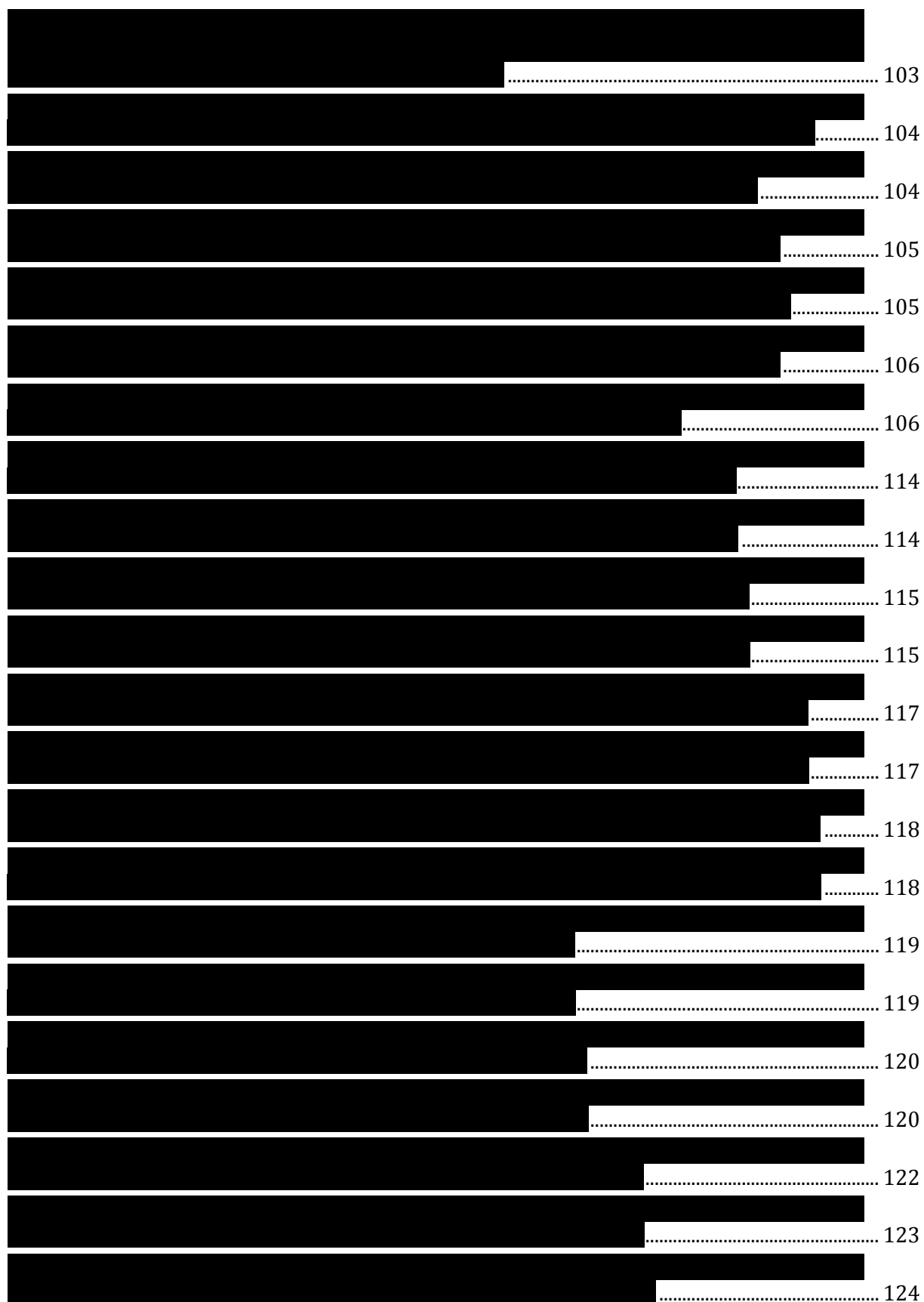
Tabela 111. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	199
Tabela 112. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	212

Spis rycin

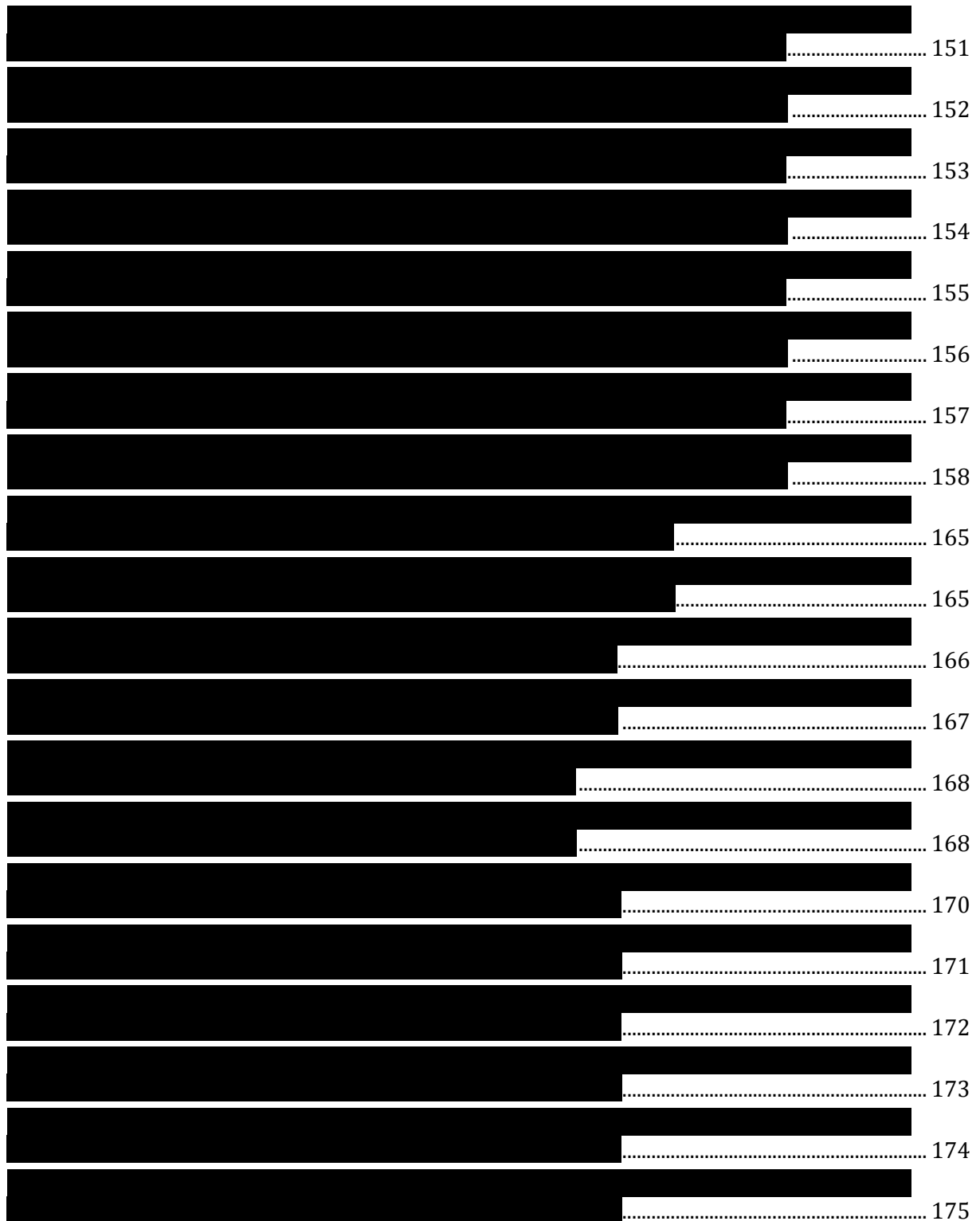
Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa saksagliptyny (diagram QUOROM¹⁷/PRISMA¹⁸)..... 52

[Redacted]	68
[Redacted]	69
[Redacted]	69
[Redacted]	69
[Redacted]	69
[Redacted]	70
[Redacted]	70
[Redacted]	70
[Redacted]	71
[Redacted]	75
[Redacted]	76
[Redacted]	76
[Redacted]	77
[Redacted]	77
[Redacted]	78
[Redacted]	79
[Redacted]	79
[Redacted]	80
[Redacted]	81
[Redacted]	81
[Redacted]	82
[Redacted]	83
[Redacted]	83

[REDACTED]	87
[REDACTED]	88
[REDACTED]	88
[REDACTED]	89
[REDACTED]	90
[REDACTED]	91
[REDACTED]	91
[REDACTED]	92
[REDACTED]	93
[REDACTED]	93
[REDACTED]	94
[REDACTED]	94
[REDACTED]	95
[REDACTED]	95
[REDACTED]	96
[REDACTED]	101
[REDACTED]	102
[REDACTED]	102
[REDACTED]	103



[REDACTED]	124
[REDACTED]	126
[REDACTED]	127
[REDACTED]	128
[REDACTED]	129
[REDACTED]	137
[REDACTED]	137
[REDACTED]	138
[REDACTED]	138
[REDACTED]	140
[REDACTED]	140
[REDACTED]	141
[REDACTED]	141
[REDACTED]	142
[REDACTED]	142
[REDACTED]	143
[REDACTED]	143
[REDACTED]	144
[REDACTED]	145
[REDACTED]	145
[REDACTED]	146
[REDACTED]	149
[REDACTED]	150



Rysunek 109. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego (diagram QUOROM¹⁷ /PRISMA¹⁸)..... 198

Piśmiennictwo

¹ AOTM. Wniosek o objęciu 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 [dostęp 08.01.2014 r.]

² International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas Update 2013. Sixth edition. http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf [stan na 09.01.2014 r.].

³ Filipek 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%20cukrzyce%20typu%202.pdf [stan na 09.01.2014 r.].

⁴ 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).

⁵ 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.

⁶ [redacted] Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Ocena aspektów ekonomicznych związanych z finansowaniem innowacyjnej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2 – bilans kosztów i korzyści. Warszawa, grudzień 2012.

⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-lutego-2014-r.> [stan na 15.04.2014 r.]

⁸ 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 [stan na 16.04.2014 r.].

[redacted]

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

¹³ 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.

[Redacted text block]

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

²¹ [Redacted] Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2014.

²² FDA. MedWatch Safety Information.
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm283036.htm> [dostęp 15.04.2014 r.]

²³ FDA. MedWatch Safety Information.
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm343805.htm> [dostęp 15.04.2014 r.]

²⁴ 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 13.06.2014 r.]

[Redacted text block]

²⁶ 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 [dostęp: 13.06.2014 r.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]