



Ozempic[®] (semaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Analiza kliniczna

Warszawa, 2019

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Słowa kluczowe	13
1 Cel raportu	14
2 Analiza problemu decyzyjnego	15
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	17
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	18
3 Metody	19
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	19
3.1.1 Kryteria włączenia	19
3.1.2 Kryteria wykluczenia	21
3.2 Źródła danych	21
3.3 Strategia wyszukiwania badań	22
3.4 Selekcja informacji	24
3.5 Ocena wiarygodności badań	24
3.6 Strategia ekstrakcji danych	25
3.7 Analiza statystyczna	25
4 Wyniki przeglądu systematycznego	26
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	26
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych	28
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	30
4.2.1 Metody badań randomizowanych	33
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	36
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	37
4.2.4 Charakterystyka populacji	38
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	39
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania	40
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	44
5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ	45
5.1 SEMO,5 mg vs GLA	46
5.1.1 Kontrola glikemii	46
5.1.2 Masa ciała	48
5.1.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy	50
5.1.4 Gospodarka lipidowa	51
5.1.5 Jakość życia	53

5.2	SEM1 mg vs GLA	54
5.2.1	Kontrola glikemii.....	54
5.2.2	Masa ciała.....	57
5.2.3	Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.....	59
5.2.4	Gospodarka lipidowa	60
5.2.5	Jakość życia	61
6	ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	64
6.1	SEM0,5 mg vs GLA	67
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	67
6.1.2	Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.....	68
6.1.3	Zgony	69
6.1.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	70
6.1.5	Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	71
6.1.6	Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.....	72
6.1.7	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	73
6.1.8	Hipoglikemia.....	75
6.1.9	Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	78
6.1.10	Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	80
6.1.11	Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów	83
6.1.12	Inne zdarzenia niepożądane.....	87
6.2	SEM1 mg vs GLA	90
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	90
6.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.....	90
6.2.3	Zgony	91
6.2.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	92
6.2.5	Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	93
6.2.6	Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.....	94
6.2.7	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	94
6.2.8	Hipoglikemia.....	97
6.2.9	Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	100
6.2.10	Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	102
6.2.11	Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów	105
6.2.12	Inne zdarzenia niepożądane.....	109
7	Dodatkowe dowody naukowe - badanie SUSTAIN 6	112
8	Analiza efektywności praktycznej.....	126
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	127

9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	127
9.2	Europejska Agencja Leków	127
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	127
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	127
10	Ograniczenia	128
11	Dyskusja	130
12	Wyniki końcowe z badania SUSTAIN 4	141
12.1	Wyniki skuteczności - SEM 0,5 mg vs GLA	143
12.2	Wyniki skuteczności - SEM 1 mg vs GLA	147
12.3	Wyniki bezpieczeństwa - SEM 0,5 mg vs GLA	150
12.4	Wyniki bezpieczeństwa - SEM 1 mg vs GLA	155
13	Wnioski	160
14	Aneks	163
14.1	Arkusze oceny badania wg Jadad	163
14.2	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane	164
14.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR	166
14.4	Spis badań włączonych	169
14.5	Spis badań wykluczonych	171
14.6	Kwestionariusze w badaniu SUSTAIN 4	174
14.7	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych	175
14.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	182
	Spis rysunków	185
	Spis tabel	189
	Bibliografia	193

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCVD	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. clinical atherosclerotic cardiovascular disease)
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DBP	ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. diastolic blood pressure)
DTSQ	kwestionariusz satysfakcji z leczenia cukrzycy (ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)
eGFR	szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
ETR	oszacowany wskaźnik leczenia (ang. estimated treatment ratio)
FDA	Food and Drug Administration
FPG	stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. Fasting Plasma Glucose)
GLA	insulina glargine
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein)
HbA1c	hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiac events)
MD	średnia różnica (ang. mean difference)
MDRD	modyfikacja diety w chorobie nerek (ang. modification of diet in renal disease)
mITT	zmodyfikowana ITT (ang. modified intention to treat)
na	nie dotyczy (ang. not applicable)
NE	nie oszacowano (ang. not estimated)
N₁	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N₂	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
ns	brak istotności statystycznej (ang. non-significant)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PLA	placebo
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
TC	cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)
TG	trójglicerydy
SEM	semaglutyd

SF-36	Short Form - 36 Health Survey Questionnaire
SBP	ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. systolic blood pressure)
SMPG	własny pomiar glukozy w osoczu (ang. Self Monitorig of Plasma Glucose)
SUL	sulfonilomocznik
VLDL	lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. very low density lipoprotein)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutylidu (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

Za komparatory dla semaglutylidu przyjęto opcje lecznicze stosowane w kolejnej linii leczenia, wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 r., aktualnie refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w cukrzycy typu 2, tj. insulinę bazową (insulinę NPH i długodziałający analog insuliny).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) semaglutylidu. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym po nieskuteczności terapii MET + SUL, tj. pacjentom otyłym z niedostateczną kontrolą glikemii oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Proponowane ograniczenie populacji może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Metody

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

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa z datą odcięcia 10 grudnia 2018 r. w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination oraz na stronach agencji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz skali Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR.

W niniejszej analizie skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo semaglutylidu oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanego badania klinicznego oraz na podstawie opracowań wtórnych.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem zastosowano kryteria rozszerzające populację i analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c oraz BMI oraz bez uwzględnienia ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do dnia 10 grudnia 2018 r. zidentyfikowano 1 badanie randomizowane (badanie główne - SUSTAIN 4) bezpośrednio porównujące semaglutyd z insuliną długodziałającą (LAA) - insuliną glargine jako terapię dodaną do MET lub MET + SUL, jednocześnie stanowiącą komparator główny w niniejszej analizie. Dodatkowo zidentyfikowano 1 badanie randomizowane w którym porównano zastosowanie semaglutynu z placebo w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (badanie dodatkowe - SUSTAIN 6).

Zidentyfikowano także 5 badań wtórnych w których analizowano wyniki badania SUSTAIN 4. Nieodnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących semaglutyd z insuliną NPH oraz przy uwzględnieniu większej skuteczności insuliny glargine niż insuliny NPH, zgodnie z rekomendacją AOTMiT, przyjęto, że wykazanie wyższości klinicznej semaglutynu nad insuliną glargine będzie wskazywało na dominację również względem insuliny NPH.

Wpływ semaglutynu na redukcję HbA1c i masy ciała (terapia trójlekowa z MET + SUL) - badanie główne SUSTAIN 4.

Badanie SUSTAIN 4 to randomizowane prowadzone metodą otwartej próby, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne IIIa fazy, w którym porównano zastosowanie semaglutynu (w dawkach: 0,5 mg i 1 mg) z insuliną glargine w połączeniu z metforminą (MET) lub metforminą i sulfonilomocznikiem (MET + SUL). Badanie SUSTAIN 4 nie było dedykowane do populacji wnioskowanej, niemniej ponad połowa chorych (52%) w badaniu otrzymywała leczenie MET + SU, przy wyjściowym poziomie HbA1c 8,2% i BMI 33,0 kg/m². Dodatkowo, doświadczenia z semaglutynem w ramach całego cyklu badań SUSTAIN wskazują na stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od charakterystyk populacji wejściowych.

Do badania włączono dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonilomocznikiem. Charakterystyka pacjentów w zakresie profilu demograficznego i klinicznego była podobna we wszystkich trzech grupach. Okres obserwacji w badaniu SUSTAIN 4 wynosił 30 tygodni.

Wybrane wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa SEM w dawce 0,5 mg i 1 mg w porównaniu z GLA w badaniu SUSTAIN 4 przedstawiono poniżej.

Tab. 1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA.

Punkt końcowy	Wyniki
HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki: HbA1c: Δ MD=-0,38 p. p. [95% CI: -0,52; -0,24], $p<0,0001$; Δ MD= -4,16 mmol/mol [95% CI: -5,72; -2,60], $p<0,0001$.
Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie SEM 0,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki: Δ MD=-4,62 kg [95%CI: -5,27; -3,96], $p<0,0001$.
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$	W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$ w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=6,35 [95%CI: 2,42; 16,69], $p=0,0002$, NNT _{30tyg} =5 [95% CI: 2; 12].

Punkt końcowy	Wyniki
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SF-36v2	W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla wszystkich parametrów.
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza DTSQ	W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z GLA (SEM 0,5 mg - poprawa o 4,6 pkt. vs GLA - poprawa o 3,7 pkt; p=0,0254).
Zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.
Zgony	W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano 4 zgony a w grupie GLA odnotowano 2 zgony. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.
Hipoglikemia	W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,39 [95%CI: 0,21; 0,72], p=0,002; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,02]; p=0,002; NNH _{30tyg.} =16 [95%CI: 10; 43].
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	<p>Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie</p> <p>W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie w porównaniu z GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p> <p>Zgon sercowo-naczyniowy, udar niedokrwienny, przemijający udar niedokrwienny</p> <p>W przypadku odsetka pacjentów, u których zaobserwowano zgon sercowo-naczyniowy, udar niedokrwienny, oraz przemijający napad niedokrwienny wyniki były porównywalne w obu grupach. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=3,96 [95%CI: 2,77; 5,67], p<0,00001; RD=0,26 [95%CI: 0,20; 0,32]; p<0,00001; NNH _{30tyg.} =3 [95%CI: 3; 5].

Tab. 2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA.

Punkt końcowy	Wyniki
HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki: Δ MD=-0,81 p.p. [-0,96; -0,67], $p<0,0001$; Δ MD=-8,87 mmol/mol [-10,45; -7,30], $p<0,0001$.
Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie SEM 1 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki: Δ MD= -6,33 kg [-6,99; -5,67], $p<0,0001$.
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$	W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$ w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=14,51 [95%CI: 5,70; 36,92], $p<0,0001$, NNT _{30tyg} =8 [95% CI: 6; 11].
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SF-36v2	W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 w grupie SEM 1 mg w porównaniu z GLA zaobserwowano poprawę w dwóch domenach: rola ograniczeń emocjonalnych i ogólne zdrowie.
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza DTSQ	W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z GLA (SEM 1 mg - poprawa o 5,6 pkt. vs GLA - poprawa o 3,7 pkt; $p=0,0005$).
Zdarzenia niepożądane łącznie	W grupie SEM 1 mg istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=1,46 [95%CI: 1,06; 2,01], $p=0,02$; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,15]; $p=0,02$; NNH _{30tyg} =12 [95%CI: 6; 74].
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupie 1 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.
Zgony	W grupie SEM 1 mg nie odnotowano zgonów, natomiast w grupie GLA zaobserwowano 2 zgony. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.
Hipoglikemia	W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,50 [95%CI: 0,28; 0,87], $p=0,02$; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01]; $p=0,01$; NNH _{30tyg} =20 [95%CI: 11; 96].
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie W grupie SEM 1 mg zaobserwowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie w porównaniu z GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. Zgon sercowo-naczyniowy, udar niedokrwienny, przemijający udar niedokrwienny W grupie SEM 1 mg nie odnotowano zgonu sercowo-naczyniowego, podczas gdy w grupie GLA zaobserwowano 2 zgony. W grupie SEM 1 mg zaobserwowano 1 udar niedokrwienny oraz 1 przemijający udar niedokrwienny, natomiast w grupie GLA

Punkt końcowy	Wyniki
	nie odnotowano takich zdarzeń niepożądanych. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie, w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=4,33 [95%CI: 3,03; 6,19], $p<0,00001$; RD=0,28 [95%CI: 0,22; 0,35]; $p<0,00001$; $NNH_{30tyg.}=3$ [95%CI: 2; 4].

Wpływ semaglutylu na układ sercowo-naczyniowy - badanie dodatkowe SUSTAIN 6 (badanie typu CVOT - oceniające wpływ interwencji na układ sercowo-naczyniowy).

W trakcie przeszukiwania baz MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD) zidentyfikowano dodatkowo 1 badanie dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutylu u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Badanie SUSTAIN 6 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, wielośrodkowe badanie kliniczne, w którym porównano zastosowanie semaglutylu (w dawkach: 0,5 mg i 1 mg) z placebo. Do badania włączono 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy zostali losowo przydzieleni (1:1:1:1) do grup przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg raz na tydzień, produkt leczniczy Ozempic w dawce 1 mg raz na tydzień lub placebo w dawce 0,5 mg i 1 mg w połączeniu z leczeniem standardowym. Mediana okresu obserwacji w badaniu SUSTAIN 6 wynosiła 2,1 roku.

W badaniu SUSTAIN 6 leczenie semaglutylem w porównaniu z placebo o 26% zmniejszyło ryzyko wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu (HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,95], $p<0,001$).

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego wynikało głównie ze zmniejszenia liczby niezakończonych zgonem udarów mózgu (o 39%) oraz zmniejszenia liczby niezakończonych zgonem zawałów serca (o 26%).

W grupie PLA odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z udarem niezakończonym zgonem oraz nową lub pogarszającą się nefropatią. Także odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg przeszłokórnej rewaskularyzacji był istotnie statystycznie większy w grupie placebo. Uzyskano następujące wyniki:

- Udar niezakończony zgonem: HR=0,61 [0,38; 0,99], $p=0,04$.
- Nowa lub pogarszająca się nefropatia: HR=0,64 [0,46; 0,88], $p=0,005$.
- Zabieg rewaskularyzacji: HR=0,65 [0,50; 0,86], $p=0,003$.

W grupie SEM natomiast obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z powikłaniami retinopatii w porównaniu z PLA. Odnotowano następujące wyniki:

- Powikłania retinopatii: HR=1,76 [1,11; 2,78], $p=0,02$.

Wyniki były porównywalne w obu grupach (nie osiągnęły istotności statystycznej) w zakresie następujących punktów końcowych:

- Zgon z dowolnej przyczyny;

- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej;
- Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem;
- Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej;
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

Wnioski

Wyniki niniejszej analizy klinicznej wykazały, że w populacji zbliżonej do docelowej, tj. chorzy nieskutecznie leczeni metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika ($HbA1c \geq 8\%$, $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) stosowanie semaglutydu niezależnie od dawki (0,5 mg lub 1 mg) powodowało istotną statystycznie poprawę w porównaniu do insuliny glargine w zakresie większości analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności, w tym między innymi:

- większą redukcję $HbA1c$ (0,38% i 0,81%, odpowiednio dla dawki 0,5 mg i 1 mg);
- większą redukcję masy ciała (4,6 kg i 6,3 kg, odpowiednio dla dawki 0,5 mg i 1 mg);
- mniejszą częstość ciężkich lub potwierdzonych stężeniem glukozy we krwi epizodów hipoglikemii (OR=0,39 i OR=0,50, odpowiednio dla dawki 0,5 mg i 1 mg).

Przy dobrze rozpoznanym profilu bezpieczeństwa, który jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla semaglutydu, obserwowano większą częstość żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, które wpływają na większą ogólną częstość zdarzeń niepożądanych (szczególnie dla większej dawki semaglutydu) oraz na większą częstość przerywania leczenia semaglutydem. Niemniej obserwowany profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem dla innych leków z tej grupy co może wskazywać na efekt klasy i co jest wykazywane w metaanalizach porównujących różne leki w ramach tej grupy.

Powyższe wyniki porównania stosowania semaglutydu niezależnie od dawki dają podstawy do bezpośredniego wnioskowania o przewadze tego leku nad insuliną glargine, przy akceptowalnym (innym niż insulina glargine) profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z wynikami raportu HTA ocenionego przez AOTMiT w marcu 2013 r., które wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH, wyższość kliniczna semaglutydu nad insuliną glargine przedstawiona w niniejszym przeglądzie systematycznym wskazuje na dominację również względem insuliny NPH.

Ponadto jak wskazują najnowsze wytyczne ADA/EASD 2018⁷ oraz Raport ACC 2018¹⁰ **w procesie wyboru leczenia cukrzycy typu 2 należy wziąć pod uwagę historię chorób sercowo-naczyniowych.** U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową zalecane jest między innymi stosowanie analogu receptora GLP-1, w tym semaglutydu.

Dlatego też mając na uwadze powyższe wytyczne kliniczne, szereg pozytywnych rekomendacji Prezesa AOTMiT dla leków z grupy analogów GLP-1 a także pozytywną rekomendację dla empaglifozyny oraz wyniki badania głównego niniejszej analizy - SUSTAIN 4 a także dodatkowe dowody naukowe dla semaglutydu dotyczące addytywnego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy (badanie SUSTAIN-6) należy wskazać, że leczenie semaglutydem oferuje istotne dodatkowe korzyści dla chorych względem leczenia insulinami. Tym samym pozytywna ocena leku oferującego większy komfort leczenia (podanie leku raz w tygodniu) niż leki podawane codziennie przy zachowaniu cech wyróżniających analogi GLP-1 na tle innych leków przeciwcukrzycowych powinna pozostać utrzymana.

Dodatkowo uzyskane wyniki w całym cyklu badań SUSTAIN wskazują, że niezależnie od zawężenia refundacyjnego należy oczekiwać podobnej skuteczności leczenia.

Słowa kluczowe

semaglutyd, cukrzyca typu 2, analiza kliniczna

1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutylidu (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

Za komparatory dla semaglutylidu przyjęto opcje lecznicze stosowane w kolejnej linii leczenia, wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 r., aktualnie refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w cukrzycy typu 2, tj. insulinę bazową (insulinę NPH i długodziałający analog insuliny).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) semaglutylidu. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym po nieskuteczności terapii MET + SUL, tj. pacjentom otyłym z niedostateczną kontrolą glikemii oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Proponowane ograniczenie populacji może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie [redacted] Semaglutylid (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019).

2 Analiza problemu decyzyjnego

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

[REDACTED] Semaglutyd (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BM \geq 35 kg/m ² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).
Interwencja (I)	Semaglutyd (Ozempic®, [REDACTED]).
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Insulina NPH; • Insulina glargine.
Efekty zdrowotne (O)	<p>Oce na skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrola glikemii <ul style="list-style-type: none"> o poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o odsetek pacjentów z HbA1c <7%; o odsetek pacjentów z HbA1c \leq6%; o odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze. • Masa ciała <ul style="list-style-type: none"> o zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej; o zmiana BMI w stosunku do wartości początkowej; o zmiana obwodu talii w stosunku do wartości początkowej; o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o \geq5%; o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o \geq10%.

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • Wpływ na układ sercowo-naczyniowy <ul style="list-style-type: none"> o poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom CRP o wysokiej czułości - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom inhibitora aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej. • Gospodarka lipidowa <ul style="list-style-type: none"> o poziom TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom wolnych kwasów tłuszczowych - zmiana w stosunku do wartości początkowej. • Jakość życia <ul style="list-style-type: none"> o ocena za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36v2; o ocena za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ. <p>Ocena bez pieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane łącznie; • Poważne zdarzenia niepożądane łącznie; • Zgony; • Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie; • Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie; • Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie; • Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • Hipoglikemia; • Zdarzenia niepożądane układu serowo-naczyniowego; • Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane; • Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów; • Inne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane z grupą kontrolną; • Badania wtórne; • Badania oceniające efektywność praktyczną.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Cukrzyca jest chorobą społeczną - na świecie chorobowość przekracza 1% i stale rośnie. Przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie ~360 mln osób z cukrzycą. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a najbardziej u osób w średnim wieku (46-64 lat). Zjawiskowo to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku, a nie jak dotychczas - zwiększenia chorobowości wraz z wiekiem. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nieznana (nierozpoznana). ONZ uznała cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną¹.

Chorobowość w cukrzycy typu 1 w Polsce szacuje się na 0,3%. Zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) w Polsce, podobnie jak w większości krajów, zwiększa się od połowy lat 90. XX w. Wiek zachorowania: na ogół <30. rż.; 2 szczyty zapadalności - większy w 10.-12. rż. (rok wcześniej u dziewcząt niż u chłopców), mniejszy w 16.-19. rż.

Chorobowość w **cukrzycy typu 2** w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima i niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na ~200. Wiek zachorowania: na ogół >30 rż., zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70. rż., później się zmniejsza. Umieralność: w Polsce ~15 na 100 000 osób (> 75. rż. ->120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.

Najnowsze dane w odniesieniu do liczby chorych z cukrzycą typu 2 w latach 2015-2017, tj. dane Narodowego Funduszu Zdrowia, podano w analizach weryfikacyjnych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla liraglutynu (Nr: OT.4350.12.2017) oraz dulaglutynu (Nr: OT.4350.11.2017). **Według najbardziej aktualnych publicznie dostępnych danych NFZ z lat 2015-2017, w 2016 roku populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosiła 2,0 mln chorych (patrz poniższa tabela).**

Tab. 4. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych - lata 2015-2017..

Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż wg rozpoznania ICD- 10:	Rok		
	2015	2016	2017 (pierwsza połowa)
E11 - Cukrzyca insulinozależna	1 899 994	1 956 594	1 648 867
łącznie E11 - Cukrzyca insulinozależna i E66 - Otyłość	34 811	38 277	30 127
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących jednocześnie leki z grupy limitowej 15.0 i 16.0	10 505	12 897	11 842
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących insuliny NPH (leki stanowiące część grupy limitowej 14.1)	5 204	6 231	5 238
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących leki z grupy limitowej 14.3	1 081	1 745	1 841
Dane eksperta na podstawie OT.4350.12.2017			
Obecna liczba chorych w Polsce	30 000		

Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. z wg rozpoznania ICD-10:	Rok		
	2015	2016	2017 (pierwsza połowa)
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1 000		
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Do 90% (tj. 27 000)		

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się pięć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy³:

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej,
- 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny,
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina,
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika,
- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,
- 85.0, Hormony trzustki - glukagon.

Semaglutyd (Ozempic®) nie znajduje się w wykazie leków refundowanych i nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

Ponadto, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, dulaglutyd, eksenatyd), inhibitory DPP-4 (preparaty sitagliptyny, wildagliptyny, saksagliptyny oraz linagliptyny), inhibitory SGLT-2 (preparaty dapagliflozyny, kanagliflozyny lub empagliflozyny), glinidy (pochodne metyglinidu i fenyloalaniny) - repaglinid oraz pochodna sulfonilomocznika - glikwidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rozyglitazon - lek będący przedstawicielem glitazonów (pochodne tiazolidynidionu). Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynidionu - pioglitazon.

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu cukrzycy wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie semaglutynu oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności do analizy włączano prace, w których semaglutyd porównywano bezpośrednio z komparatorami (badania *head-to-head*), a w przypadku ich braku za spełniające kryteria włączenia uznawano także badania ze wspólną dla semaglutynu grupą referencyjną, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2:
 - docelowa: dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).
 - ogólna: ze względu na spodziewaną ograniczoną ilość danych w tak ściśle określonej docelowej populacji chorych, kryteria rozszerzono na populację leczonych co najmniej metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c oraz BMI.

Interwencja (I):

- Semaglutyd (Ozempic®) w dawkach wskazanych w ChPL.

Komparatory (C):

- Insulina NPH w dawkach dostosowywanych do indywidualnych potrzeb pacjenta;
- Insulina glargine w dawkach dostosowywanych do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

- Kontrola glikemii
 - poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - odsetek pacjentów z HbA1c $<$ 7%;
 - odsetek pacjentów z HbA1c \leq 6%;

- odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze.
- Masa ciała
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej;
 - zmiana BMI w stosunku do wartości początkowej;
 - zmiana obwodu talii w stosunku do wartości początkowej;
 - odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$;
 - odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$.
- Wpływ na układ sercowo-naczyniowy
 - poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom CRP o wysokiej czułości - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom inhibitora aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej.
- Gospodarka lipidowa
 - poziom TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom wolnych kwasów tłuszczowych - zmiana w stosunku do wartości początkowej.
- Jakość życia
 - ocena za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36v2;
 - ocena za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- Zdarzenia niepożądane łącznie;
- Poważne zdarzenia niepożądane łącznie;
- Zgony;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie;
- Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie;
- Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie;
- Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- Hipoglikemia;
- Zdarzenia niepożądane układu serwo-naczyniowego;
- Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów;
- Inne zdarzenia niepożądane.

Rodzaj badań:

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

- Prospektywne,
- Z randomizacją,
- Z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie semaglutylu w analizowanej populacji chorych (leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m²). Ponadto nie prowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających.

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo semaglutylu w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

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

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- Pogładowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków,
- Badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- Badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia semaglutylem.

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 10 grudnia 2018 r.,
- EMBASE z datą odcięcia 10 grudnia 2018 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 10 grudnia 2018 r.,

- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia z datą odcięcia 10 grudnia 2018 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, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- Bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- Wyszukiwarek internetowych,
- Rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

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

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 10 grudnia 2018 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (A.M, W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz Tab. 6-9), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

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

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.12.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	„semaglutide” [Supplementary Concept]	56
#2	semaglutide [TW]	214
#3	Ozempic	3

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	Ozempic [TW]	3
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	214

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutynu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 10.12.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'semaglutide'/exp	663
#2	semaglutide	663
#3	Ozempic	17
#4	#1 OR #2 OR #3	663

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutynu w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 10.12.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	semaglutide (Word variations have been searched)	161
#2	Ozempic (Word variations have been searched)	0
#3	#1 OR #2	161
	#3 in Cochrane Reviews	5
	#3 in Other Reviews	0
	#3 in Technology Assessments	0
	#3 in Economic Evaluations	0
	#3 in Methods Studies	0
	#3 in Cochrane Groups	0
	#3 in Trials	161

Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutynu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) do dnia 10.12.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(semaglutide) OR (Ozempic)	0

3.4 Selekcja informacji

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

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.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (A.M., W.W.).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) i COCHRANE (Higgins 2011) a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR (patrz aneksy 14.1, 14.2 i 14.3).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

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

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2 a ocenę jakości opracowań wtórnych - w rozdz. 4.1.1.

W aneksie 14.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- Metodologia badania,
- Charakterystyka populacji badanych,
- Wyniki zdrowotne,
- Zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (ang. *relative risk*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Zmienne OR, RD oraz NNT/NNH przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI). Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*) oraz z wykorzystaniem zmiennej względnej w postaci oszacowanego wskaźnika leczenia (ERT, ang. *estimated treatment ratio*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2013 i w programie RevMan wersja 5.3.5.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania semaglutynu w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 10 grudnia 2018 r. (patrz rozdz. 3.1.1).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 30 publikacji (28 publikacji pełnotekstowych i 2 abstrakty), spośród których 25 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz aneks 14.5).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 5 opracowań wtórnych (Andreadis 2018, Li 2018, Shi 2018, Tuchscherer 2018, Witkowski 2018).

Celem przeglądu systematycznego **Andreadis 2018** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutynu w cukrzycy typu 2. Kontrolowane, randomizowane badania kliniczne wyszukiwano w bazach: Medline, Cochrane Library, Embase, z datą odcięcia do stycznia 2018 r., za pomocą słów kluczowych: "semaglutide", "NN9535" i "NN9924". Ostatecznie do przeglądu włączono 12 badań, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo semaglutynu w porównaniu z placebo i innymi preparatami w tym z grupy GLP-1. Wyniki badania SUSTAIN 4 (Aroda 2017), które zostało włączone do przeglądu systematycznego Andreadis 2018 są spójne z wynikami, które zaprezentowano w niniejszej analizie klinicznej.

Celem metaanalizy **Li 2018** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutynu w leczeniu cukrzycy typu 2. Randomizowane badania kliniczne wyszukiwano w bazach: PubMed, Cochrane Library, Embase, ClinicalTrials.gov z datą odcięcia do 18 stycznia 2018 r. Do przeglądu włączono 11 badań. Wyniki badania SUSTAIN 4 (Aroda 2017), które zostało włączone do przeglądu systematycznego Li 2018, w obszarze oceny skuteczności i bezpieczeństwa są spójne z wynikami, w niniejszej analizie klinicznej.

Celem przeglądu **Shi 2018** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutynu w leczeniu cukrzycy typu 2. Przeszukiwano bazy Medline, Cochrane Library, Embase, z datą odcięcia do 24 lutego 2018 r., za pomocą słów kluczowych: "semaglutide" or "NN9936" or "NN9934" or "NN9935" or "ozempic.". Dodatkowo przeszukiwano rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov oraz referencje odnalezionych doniesień. Ostatecznie do przeglądu włączono 9 kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących semaglutyn z innymi preparatami w tym z grupy GLP-1 (m.in. z insuliną glarginę). Wyniki badania SUSTAIN 4 (Aroda 2017), które zostało włączone do przeglądu

systematycznego Shi 2018, w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa są spójne z wynikami, w niniejszej analizie klinicznej.

Celem przeglądu systematycznego **Tuchscherer 2018** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutynu w cukrzycy typu 2. Kontrolowane, randomizowane badania kliniczne wyszukiwano w bazach: PubMed/Medline i Embase, z datą odcięcia do stycznia 2018 r., za pomocą słowa kluczowego: "semaglutide". Przeszukiwano także rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov. Do przeglądu włączono cykl badań SUSTAIN (9 randomizowanych badań klinicznych). Wyniki badania SUSTAIN 4, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo semaglutynu w porównaniu z insuliną glargine są spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie klinicznej.

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej **Witkowski 2018** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy uprzednio otrzymywali 1-2 leki przeciwcukrzycowe. Kontrolowane, randomizowane badania kliniczne wyszukiwano w bazach: PubMed/Medline, Embase i Cochrane Library, z datą odcięcia do 16 sierpnia 2017 r. Dodatkowo przeszukiwano: abstrakty konferencyjne International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR; 2014-2017), International Diabetes Federation (IDF; 2013 i 2015), oraz American Diabetes Association (ADA; 2014-2017). Ostatecznie do przeglądu systematycznego włączono 26 badań. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, iż podawany raz w tygodniu semaglutyd w dawce 1 mg powoduje istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c oraz istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w porównaniu z innymi preparatami w tym z grupy GLP-1. Podawany raz w tygodniu semaglutyd w dawce 0,5 mg powoduje istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c oraz podobną redukcją masy ciała w porównaniu z innymi lekami - w tym z grupy GLP-1. Ponadto wyniki, które uzyskano dla obu dawek semaglutynu w zakresie przerwania przez pacjentów badania, ze względu na działania niepożądane były podobne do wyników, które zaobserwowano w przypadku pozostałych preparatów z grupy GLP-1. Należy także podkreślić, iż wyniki metaanalizy sieciowej Witkowski 2018 pokazują, że semaglutyd w dawce 1 mg podawany do 1-2 leków przeciwcukrzycowych jest najbardziej skuteczny ze wszystkich preparatów GLP-1 w zakresie redukcji HbA1c oraz redukcji masy ciała po 6 miesiącach leczenia (Tab. 9). Dodatkowo wyniki metaanalizy sieciowej sugerują, iż podawany raz dziennie semaglutyd ma dobry profil bezpieczeństwa i nie jest związany ze wzrostem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi lekami z grupy GLP-1.

Tab. 9. Witkowski 2018. Wyniki metaanalizy sieciowej. Mediany rang [95%CI].

Comparator	CFR in HbA _{1c}	HbA _{1c} <7%	HbA _{1c} <6.5%	CFR in FPG	CFR in weight	CFR in SBP	Discontinuations due to AEs
SEMA 0.5 mg QW	3 (2, 5)	3 (1, 6)	2 (2, 5)	4 (1, 13)	2 (2, 3)	2 (1, 6)	9 (3, 16)
SEMA 1.0 mg QW	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	2 (1, 8)	1 (1, 3)	1 (1, 3)	12 (5, 17)
ALBI 30 mg QW	9 (6, 13)			7 (2, 15)	12 (2, 16)		
DULA 0.75 mg QW	8 (4, 15)	7 (3, 14)	7 (3, 13)		13 (5, 17)	4 (1, 10)	
DULA 1.5 mg QW	4 (2, 8)	4 (2, 9)	4 (2, 8)	9 (1, 18)	8 (6, 12)	5 (2, 9)	11 (6, 17)
EJE 2 mg QW	6 (4, 10)	6 (3, 9)	4 (2, 8)	9 (4, 16)	6 (4, 9)	5 (2, 9)	6 (4, 10)
EJE 10 µg BID	30 (5, 14)	11 (6, 16)	11 (7, 15)	12 (5, 17)	4 (2, 7)	9 (2, 12)	13 (9, 17)
EJE 5 µg BID	16 (10, 18)	15 (7, 18)		12 (2, 18)	11 (6, 16)		8 (2, 16)
IGlar [†]	9 (6, 13)	9 (6, 14)	8 (6, 12)	3 (1, 8)	19 (19, 19)	9 (4, 11)	1 (1, 2)
IGlar + LIXI 20 µg QD [†]	3 (1, 7)	3 (1, 8)	3 (1, 7)	1 (1, 9)	18 (17, 18)		3 (1, 5)
URA 1.2 mg QD	8 (5, 12)	8 (5, 13)	9 (7, 13)	8 (3, 15)	5 (3, 7)	5 (2, 9)	7 (5, 12)
URA 1.8 mg QD	4 (2, 6)	5 (3, 9)	6 (4, 9)	9 (5, 15)	3 (2, 5)	6 (4, 8)	11 (8, 15)
UXI 20 µg QD	14 (11, 18)	14 (10, 17)	13 (10, 16)	11 (5, 16)	10 (7, 13)		10 (6, 13)
UXI 20 µg QD am	17 (11, 18)	14 (6, 17)	14 (7, 16)	12 (2, 18)	13 (8, 17)		17 (9, 17)
UXI 20 µg QD pm	15 (8, 18)	13 (5, 17)	15 (9, 17)	15 (4, 18)	13 (8, 17)		16 (6, 17)
UXI 20 µg QD in one step	14 (7, 18)	12 (6, 17)	10 (3, 16)	15 (4, 18)	10 (4, 16)	9 (2, 12)	10 (4, 16)
UXI 20 µg QD in two steps	15 (10, 18)	14 (7, 17)	13 (5, 16)	14 (5, 18)	10 (6, 14)		14 (6, 17)
SITA 100mg QD [†]	13 (11, 17)	15 (10, 17)	14 (10, 16)	12 (6, 17)	16 (13, 17)	10 (8, 12)	2 (1, 4)
Placebo [†]	19 (18, 19)	18 (17, 18)	17 (16, 17)	17 (15, 18)	16 (13, 17)	12 (10, 12)	4 (3, 7)

Najwyższe i drugie w kolejności najwyższe mediany rang zostały zaznaczone na zielono i niebiesko; AE (ang. adverse event) - działania niepożądane; ALBI - albiglutyd, am morning, BID (ang. twice-daily) - dwa razy dziennie; CFB (ang. change from baseline) - zmiana w stosunku do wartości początkowej; Discontinuations due to AEs - przerwanie leczenia ze względu na działania niepożądane; DULA - dulaglutyd; EJE - eksenatyd; FPG (ang. fasting plasma glucose) - stężenie glukozy na czczo w osoczu; HbA_{1c} (ang. glycated hemoglobin) - hemoglobina glikowana; **IGlar** - **insulina glargine**; LIRA - liraglutyd; LIXI - liksenatyd; pm evening - wieczorem; QD (ang. once-daily) - raz dziennie; QW (ang. once-weekly) - raz w tygodniu; SBP (ang. systolic blood pressure) - ciśnienie tętnicze skurczowe; **SEMA** - **semaglutyd**, SITA - sitagliptyna; † Drugorzędowy komparator.

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR. Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- Kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- Selekcji badań,
- Jakości badań,
- Wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się umiarkowaną oraz wysoką jakością (5-7/11 pkt.; 8/11 w skali AMSTAR). Szczegółową ocenę badania wtórnego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Andreadis 2018	Li 2018	Shi 2018	Tuchscherer 2018	Witkowski 2018
1. Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i> ?	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	Tak	Tak	Tak	Nie można powiedzieć	Tak
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	Nie można powiedzieć	Tak	Tak	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć	Nie można powiedzieć
9. Czy użyto właściwych metod w	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Andreadis 2018	Li 2018	Shi 2018	Tuchscherer 2018	Witkowski 2018
celu wykonania metaanalizy wyników?					
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?	Tak	Nie można powiedzieć	Tak	Nie można powiedzieć	Tak
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników	7/11	8/11	8/11	5/11	7/11

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo semaglutynu w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej semaglutynu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem zastosowano kryteria rozszerzające populację i analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c oraz BMI oraz bez uwzględnienia ryzyka sercowo-naczyniowego.

Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku (Ryc. 1).

Do dnia 10 grudnia 2018 r. zidentyfikowano 1 badanie randomizowane bezpośrednio porównujące semaglutyd z insuliną długodziałającą (LAA) - insuliną glargine jako terapię dodaną do MET lub MET + SUL, jednocześnie stanowiącą komparator główny w niniejszej analizie. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących semaglutyd z insuliną NPH oraz przy uwzględnieniu, na podstawie rekomendacji AOTMIT - większej skuteczności insuliny glargine niż insuliny NPH, przyjęto, że wykazanie wyższości klinicznej semaglutynu nad insuliną glargine będzie wskazywało na dominację również względem insuliny NPH.

Dodatkowo zidentyfikowano 1 badanie randomizowane w którym porównano zastosowanie semaglutynu z placebo w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące semaglutyd z insuliną glarginę jako terapię dodaną do MET lub MET + SUL w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (**badanie SUSTAIN 4: 1 publikacja pełnotekstowa + 2 abstrakty**), natomiast badanie randomizowane porównujące semaglutyd z placebo w populacji dorosłych chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (**badanie SUSTAIN 6: 1 publikacja pełnotekstowa**) zostało opisane w rozdziale 7 jako dodatkowe dowody naukowe.

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

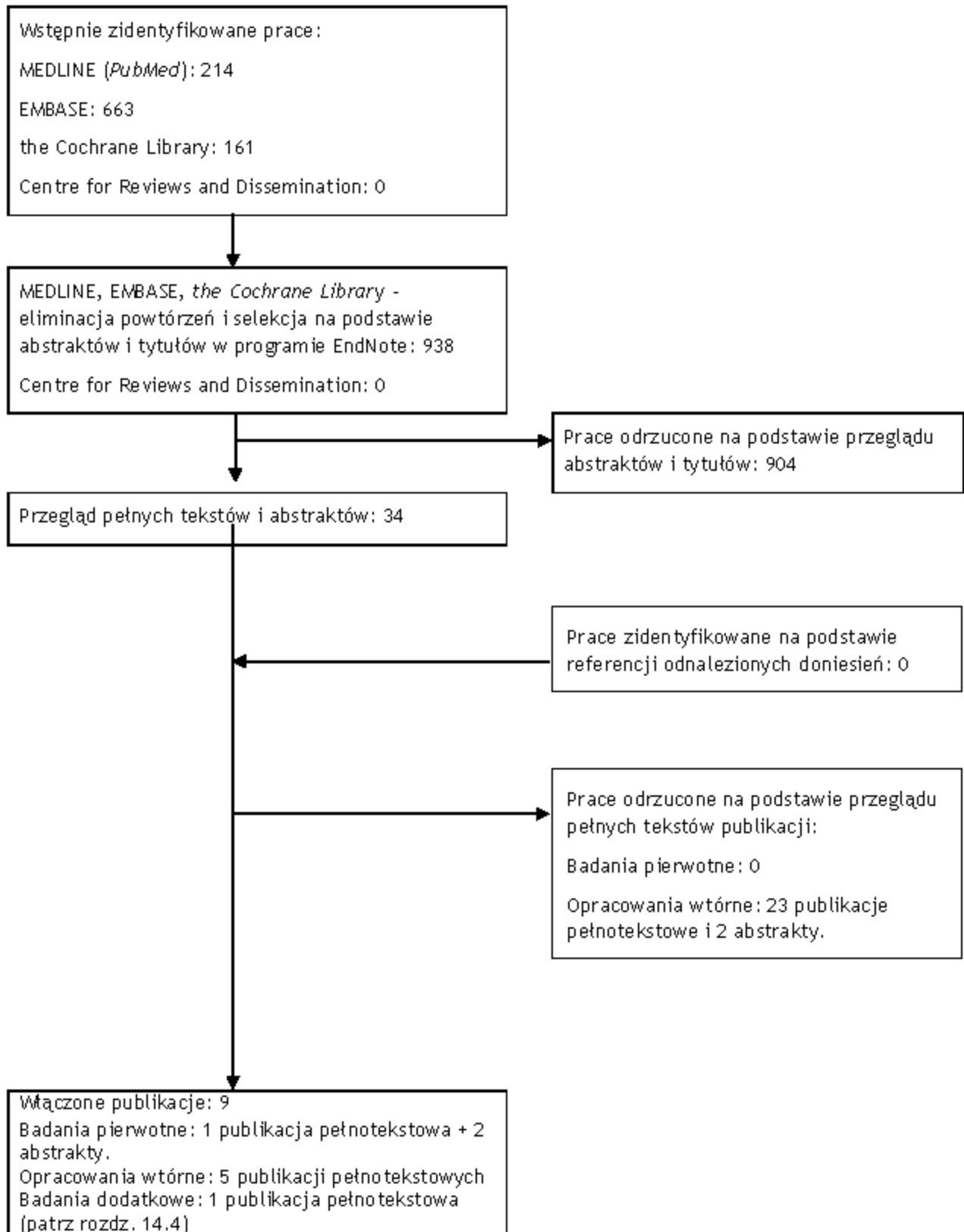
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej semaglutylu przedstawiono w rozdz. 8.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla semaglutylu (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylu w dawce 0,5 mg i 1 mg z insuliną glargine (badanie SUSTAIN 4).

Badanie SUSTAIN 4 to randomizowane prowadzone metodą otwartej próby, kontrolowane, wielośrodkowe badanie kliniczne III a fazy, w którym porównano zastosowanie semaglutylu (w dawkach: 0,5 mg i 1 mg) z insuliną glargine w połączeniu z metforminą (MET) lub metforminą i sulfonilomocznikiem (MET + SUL).

Badanie prowadzone było w 196 ośrodkach klinicznych w 14 krajach pomiędzy kwietniem 2014 r a sierpniem 2015. Włączono do niego 1089 chorych. Głównym punktem końcowym była zmiana HbA1c w ciągu 30 tyg., a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały między innymi parametry w zakresie oceny zmiany masy ciała, wpływu na układ sercowo-naczyniowy oraz parametry w zakresie gospodarki lipidowej.

1089 pacjentów losowo przydzielono do grup przyjmujących (1:1:1): semaglutyd w dawce 0,5 mg raz na tydzień, semaglutyd w dawce 1 mg raz na tydzień lub insulinę glargine raz na dobę łącznie z leczeniem podstawowym metforminą (48%) lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika (51%). Badanie było otwarte (ang. *open label*) ze względu na różne częstotliwości dozowania i miareczkowania insuliny glargine w porównaniu z semaglutylem. Ostatecznie do badania włączono odpowiednio: 362 pacjentów do grupy SEM 0,5 mg, 360 pacjentów do grupy SEM 1 mg oraz 360 pacjentów do grupy GLA.

Okres obserwacji w badaniu SUSTAIN 4 wynosił 30 tygodni.

W badaniu analizę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intention-to-treat*, mITT), która składała się z wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (jak określono w protokole badania). Ocena została oparta na danych otrzymanych przed zażyciem jakichkolwiek leków stosowanych doraźnie lub przed przedwczesnym przerwaniem leczenia.

W badaniu analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w tej samej populacji mITT. W tym przypadku wzięto pod uwagę wyłącznie dane otrzymane przed przedwczesnym przerwaniem leczenia, z 42 dniowym "okienkiem", aby określić niepożądane działania pojawiające się w trakcie leczenia.

Badanie SUSTAIN 4 zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy niemniejszej skuteczności (non-inferiority).

W przypadku testowania hipotezy non-inferiority jeżeli górna granica 95%CI dla oszacowanej różnicy poziomu HbA1c i masy ciała wyniosła o odpowiednio mniej niż 0% lub 0 kg, testowano hipotezę superiority.

Charakterystykę badania włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
SUSTAIN 4 (Aroda 2017)	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją typu open label	Równoległe	196 ośrodków klinicznych w 14 krajach (Argentyna, Chorwacja, Francja, Niemcy, Indie, Macedonia, Meksyk, Holandia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Południowa Afryka, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	1082	30 tygodni	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie byli wcześniej leczeni insuliną i którzy 90 dni przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonilomocznikiem	SEM 0,5 mg (N=362) SEM 1 mg (N=360) GLA (N=360)

Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonoego do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
SUSTAIN 4 (Aroda 2017)	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Novo Nordisk	Analiza mITT	Non-inferiority* Superiority*	Tak

* W przypadku testowania hipotezy non-inferiority (jeżeli górny limit dwustronnego 95%CI dla oszacowanej różnicy wyniósł odpowiednio mniej niż 0% lub 0kg w przypadku HbA1c i masy ciała), testowano hipotezę superiority.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie SUSTAIN 4 włączone do analizy charakteryzowało się umiarkowanie wysoką jakością w skali Jadad (4 pkt.) oraz było związane z niskim ryzykiem błędu systematycznego ocenionym zgodnie ze skalą Cochrane.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 13. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Po dwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
SUSTAIN 4	2	1	1	4	IIA

Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	SUSTAIN 4	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana, przeprowadzona centralnie na podstawie generowanego komputerowo harmonogramu losowego.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system internetowy przy użyciu dedykowanych identyfikatorów.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niejednoznaczne	Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ocenę parametrów laboratoryjnych, w tym HbA1c jako pierwszorzędnego punktu końcowego
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria.
Niekompletność wyników	niskie	Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy podani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników.

Selektywne raportowanie	niskie	-
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania SUSTAIN 4, włączonego do analizy.

Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
SUSTAIN 4	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z cukrzycą typu 2, nieleczeni wcześniej insuliną; wiek ≥ 18 lat; HbA1c 7,0%-10,0% [53-86 mmol/mol]; stosowanie stałej dawki metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonilomocznikiem przez co najmniej 90 dni przed badaniem przesiewowym. 	<ul style="list-style-type: none"> historia przewlekłego lub idiopatycznego ostrego zapalenia trzustki; wartość kalcytoniny podczas badania przesiewowego wynosząca przynajmniej 50 ng/L; każda indywidualna lub rodzinna historia raka rdzeniastego tarczycy bądź mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2; ciężkie zaburzenia czynności nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m²); niewydolność serca (IV klasa w Skali NYHA); ostre zespoły choroby wieńcowej lub choroby naczyniowo-mózgowe w ciągu ostatnich 90 dni przed badaniem przesiewowym; znane zmiany rozrostowe siatkówki lub zwyrodnienie plamki wymagające doraźnego leczenia (wszelkie przypadki retinopatii zaobserwowane podczas badania były prawdopodobnie nowe, jednakże, retinopatia nie była monitorowana jako procedura badawcza).

4.2.4 Charakterystyka populacji

Populację w badaniu SUSTAIN 4 stanowili dorośli chorzy z cukrzycą typu 2.

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z cukrzycą typu 2 (HbA1c 7,0%-10,0%), którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonylomocznikiem.

W trwającym 30 tygodni badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (SUSTAIN 4), populację 1089 pacjentów zrandomizowano do grup przyjmujących (1:1:1): SEM 0,5 mg raz na tydzień, SEM 1 mg raz na tydzień lub GLA¹ raz na dobę łącznie z leczeniem podstawowym.

W ramach leczenia podstawowego stosowano u 49% chorych metforminę a u 51% chorych metforminę i pochodną sulfonylomocznika.

Średni poziom HbA1c w momencie rozpoczęcia badania wynosił w całej badanej populacji 8,2%, przy BMI na poziomie 33,0 kg/m².

Ostatecznie do badania włączono odpowiednio: 362 pacjentów do grupy SEM 0,5 mg, 360 pacjentów do grupy SEM 1 mg oraz 360 pacjentów do grupy GLA.

Charakterystyka pacjentów w zakresie profilu demograficznego i klinicznego była podobna we wszystkich trzech grupach. Średni wiek wszystkich pacjentów wynosił 56 lat, a większość stanowili mężczyźni (około 54%).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego (SUSTAIN 4), uwzględnionego w niniejszej analizie.

Tab. 16. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu SUSTAIN 4.

Charakterystyka pacjentów*	SEM 0,5 mg	SEM 1 mg	GLA
Wiek (lata)	56,5 (10,3)	56,7 (10,4)	56,2 (10,6)
Kobiety, n (%)	165 (46%)	178 (49%)	165 (46%)
Mężczyźni, n (%)	197 (54%)	182 (51%)	195 (54%)
HbA1c (%)	8,1 (0,8)	8,3 (0,9)	8,1 (0,9)
HbA1c (mmol/mol)	65,4 (9,3)	66,6 (10,3)	65,4 (9,6)
Czas trwania cukrzycy (lata)	7,8 (5,1)	9,3 (7,2)	8,6 (6,3)
Masa ciała (kg)	93,7 (21,4)	94,0 (22,5)	92,6 (21,5)
BMI (kg/m ²)	33,1 (6,5)	33,0 (6,5)	33,0 (6,5)
eGFR (MDRD; mL/min na 1,73 m ²)	97,9 (25,9)	98,0 (27,5)	99,7 (26,5)
Doustne leki przeciwcukrzycowe†			
Metformina - monoterapia	176 (49%)	175 (49%)	172 (48%)
Metformina + sulfonylomocznik	186 (51%)	185 (51%)	188 (52%)

¹ dawka początkowa GLA: 10 IU/dzień, następnie miareczkowanie co tydzień do docelowego stężenia glukozy w osoczu przed śniadaniem, wynoszącego 4,0-5,5 mmol/L [72-99 mg/dl]) przez 30 tygodni.

Charakterystyka pacjentów*	SEM 0,5 mg	SEM 1 mg	GLA
Pochodzenie etniczne			
Hiszpańskie lub latynoskie	61 (17%)	74 (21%)	78 (22%)
Niehiszpańskie lub latynoskie	301 (83%)	286 (79%)	281 (78%)
NA	0	0	1 (<1%)
Rasa			
Amerykańska lub Alaska	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Azjatycka	42 (12%)	39 (11%)	38 (11%)
Czarna lub afroamerykańska	32 (9%)	34 (9%)	33 (9%)
Biała	279 (77%)	279 (78%)	276 (77%)
Inna	3 (<1%)	3 (<1%)	5 (1%)
NA	5 (1%)	5 (1%)	7 (2%)

Dane są wyrażone jako średnie (SD) lub n (%). eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*) - szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej; MDRD (ang. *modification of diet in renal disease*) - modyfikacja diety w chorobie nerek; NA (ang. *not applicable*) - nie dotyczy; *Zmodyfikowana populacja przeznaczona do leczenia obejmowała wszystkich losowo przydzielonych uczestników, którzy byli narażeni na co najmniej jedną dawkę badanego leku; †Metformina w dawce ≥ 1500 mg lub maksymalna tolerowana dawka była dozwolona. Dawka sulfonilomocznika \geq połowa od maksymalnej dopuszczalnej dawki zgodnie z narodowym wskazaniem. ‡ Jeden pacjent z obszaru Stanów Zjednoczonych zdecydował się nie zgłaszać swojego pochodzenia etnicznego, a dane o rasie nie były gromadzone w obszarze Francji (wszystkie są liczone jako NA).

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych badania SUSTAIN 4, włączonego do niniejszego opracowania.

Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
SUSTAIN 4	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c w 30 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała; zmiana BMI; zmiana obwodu talii; zmiana FPG; zmiana SMPG; zmiana skoków glikemii po posiłku; odsetek chorych z HbA1c <7,0%; odsetek chorych z HbA1c <6,5%; odsetek chorych z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • ocena gospodarki lipidowej (zmiana TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolnych kwasów tłuszczowych); • wpływ na układ sercowo naczyniowy (zmiana DBP, SBP, częstości rytmu serca); • jakość życia; • zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia badania SUSTAIN 4, włączonego do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 18. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia (SUSTAIN 4).

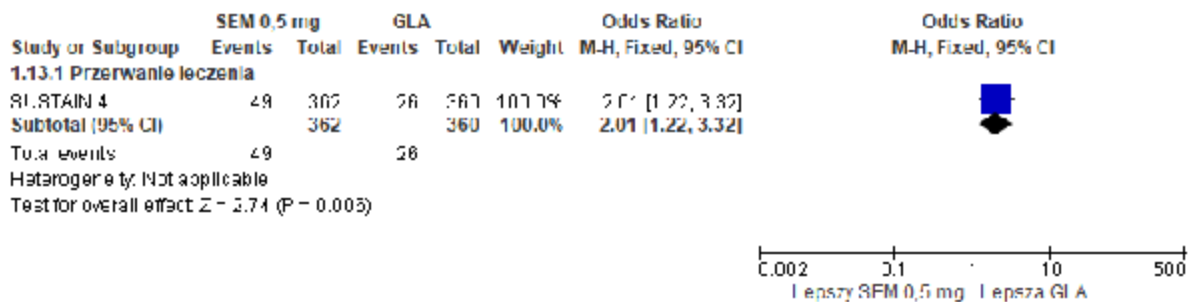
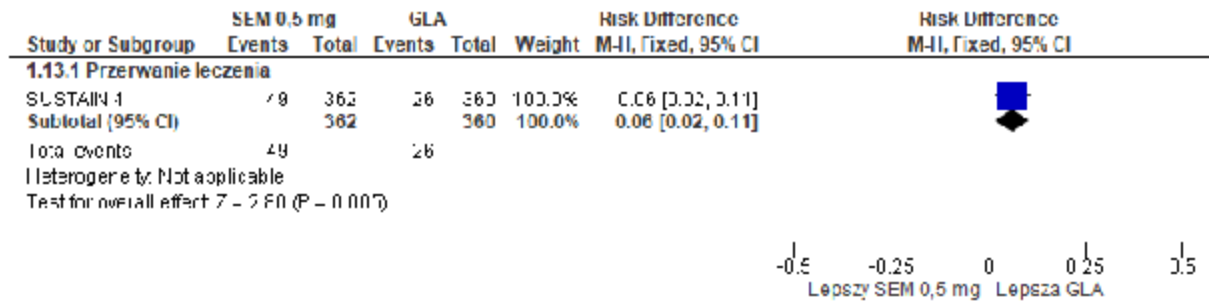
Badanie SUSTAIN 4	mITT N	Ukończone badania, n (%)	Ukończ. leczenia, n (%)	Ukończone leczenie bez leków ratunkow., n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia leczenia					
						Zdarzenia niepożądane, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Wycofanie po ukończeniu leczenia, n (%)	Błędy losowy przydział do grupy, n (%)	Ciąża, n (%)	Inne, n (%)
SEM 0,5 mg	362	335 (93%)	313 (86%)	299 (83%)	49 (14%)	19 (5%)	24 (7%)	3 (0,8%)	12 (3%)	bd	18 (5%)
SEM 1 mg	360	342 (95%)	305 (85%)	296 (82%)	55 (16%)	27 (8%)	19 (5%)	1 (0,2%)	13 (4%)	1 (0,2%)	14 (4%)
GLA	360	343 (95%)	334 (93%)	323 (90%)	26 (7%)	5 (1%)	20 (6%)	2 (0,6%)	2 (0,6%)	1 (0,2%)	18 (5%)

Przerwanie leczenia - SEM 0,5 mg vs GLA

Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4 był istotnie statystycznie większy w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z GLA (OR=2,01 [95%CI: 1,22; 3,32], p=0,006, RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,11], p=0,005, NNH_{bo tyg.}=15 [9; 52]).

Tab. 19. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA.

Punkt końcowy	N ₁ /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	362/360	2,01 [1,22; 3,32]	0,006	0,06 [0,02; 0,11]	0,005	15 [9; 52]

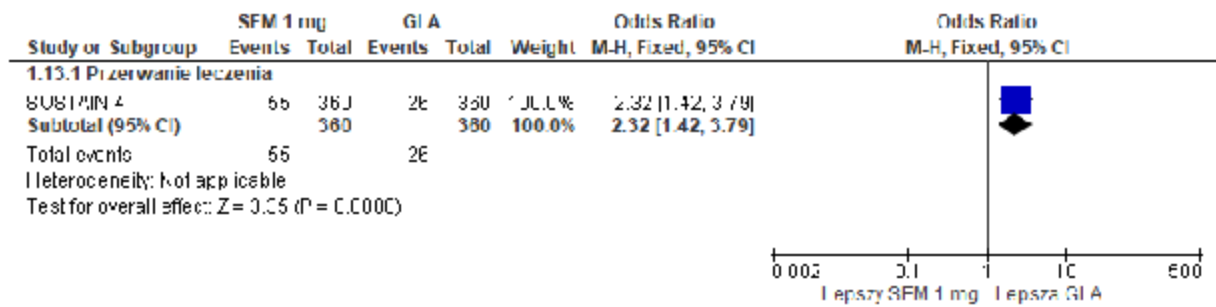
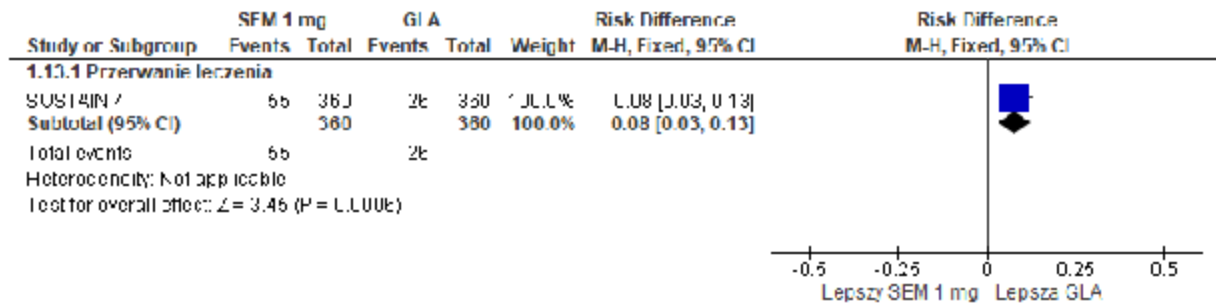
Ryc. 2. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA (OR).**Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA (RD).**

Przerwanie leczenia - SEM 1 mg vs GLA

Odsetek chorych, którzy przegrali leczenie w badaniu SUSTAIN 4 był istotnie statystycznie większy w grupie SEM 1 mg w porównaniu z GLA (OR=2,32 [95%CI: 1,42; 3,79], p=0,0008, RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], p=0,0006, NNH_{30 tyg.}=12 [7; 29]).

Tab. 20. Chorzy, którzy przegrali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA.

Punkt końcowy	N ₁ /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	360/360	2,32 [1,42; 3,79]	0,0008	0,08 [0,03; 0,13]	0,0006	12 [7; 29]

Ryc. 4. Chorzy, którzy przegrali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA (OR).**Ryc. 5. Chorzy, którzy przegrali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA (RD).**

4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania semaglutynu w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 17.12.2018 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT02128932	Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as add-on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes.	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: SUSTAIN 4 (Aroda 2017)

Tab. 22. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 17.12.2018 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT02128932	Efficacy and Safety of Semaglutide Once Weekly Versus Insulin Glargine Once Daily as add-on to Metformin With or Without Sulphonylurea in Insulin-naïve Subjects With Type 2 Diabetes	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: SUSTAIN 4 (Aroda 2017)

5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego SEM w dawce 0,5 mg i 1 mg z GLA (SUSTAIN 4).

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- Kontrola glikemii
 - poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - odsetek pacjentów z HbA1c <7%;
 - odsetek pacjentów z HbA1c ≤6%;
 - odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze.
- Masa ciała
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej;
 - zmiana BMI w stosunku do wartości początkowej;
 - zmiana obwodu talii w stosunku do wartości początkowej;
 - odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%;
 - odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%.
- Wpływ na układ sercowo-naczyniowy
 - poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom CRP o wysokiej czułości - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom inhibitora aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej.
- Gospodarka lipidowa
 - poziom TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom wolnych kwasów tłuszczowych - zmiana w stosunku do wartości początkowej.
- Jakość życia
 - ocena za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36v2;
 - ocena za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ.

Analizę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intention-to-treat*, mITT), która składała się z wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (jak określono w protokole badania).

Okres obserwacji pacjentów w badaniu SUSTAIN 4 wynosił 30 tygodni.

5.1 SEM 0,5 mg vs GLA

5.1.1 Kontrola glikemii

HbA1c, FPG, SMPG, skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:

- HbA1c: MD=-0,38 p.p. [95% CI: -0,52; -0,24], $p<0,0001$; MD=-4,16 mmol/mol [95% CI: -5,72; -2,60], $p<0,0001$.

W grupie SEM 0,5 mg obserwowano także istotnie statystycznie większą redukcję skoków glikemii po posiłku w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:

- Skoki glikemii po posiłku: MD=-0,39 [95%CI: -0,65; -0,13], $p=0,0029$.

W przypadku stężenia glukozy na czczo w osoczu (FPG) oraz własnego pomiaru glukozy w osoczu (SMPG) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

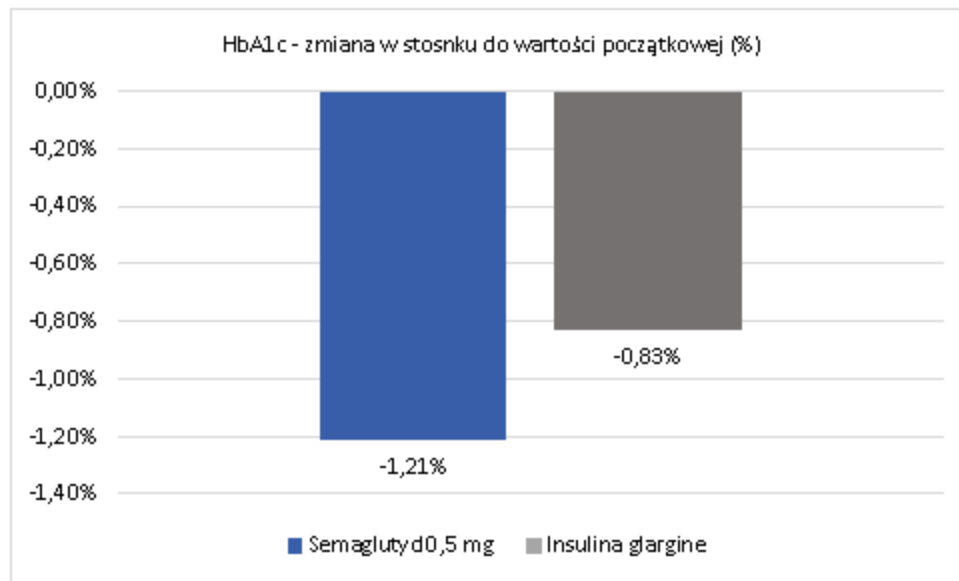
Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Kontrola glikemii.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 0,5 mg vs GLA MD [95%CI]	p
HbA1c, %	SEM 0,5 mg	362	8,1 (0,8)	-1,21 [-1,31; -1,10]	-0,38 [-0,52; -0,24]	<0,0001
	GLA	360	8,1 (0,9)	-0,83 [-0,93; -0,73]		
HbA1c, mmol/mol	SEM 0,5 mg	362	65,4 (9,3)	-13,22 [-14,32; -12,08]	-4,16 [-5,72; -2,60]	<0,0001
	GLA	360	65,4 (9,6)	-9,06 [-10,14; -7,97]		
FPG, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	-2,04 [2,28; -1,82]	0,08 [-0,24; 0,40]	0,6243
	GLA	360	bd	-2,12 [-2,34; -1,90]		
SMPG, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	-2,40 [-2,61; -2,23]	-0,04 [-0,30; 0,23]	0,7816
	GLA	360	bd	-2,37 [-2,55; -2,18]		
Skoki	SEM 0,5 mg	362	bd	-0,59	-0,39	0,0029

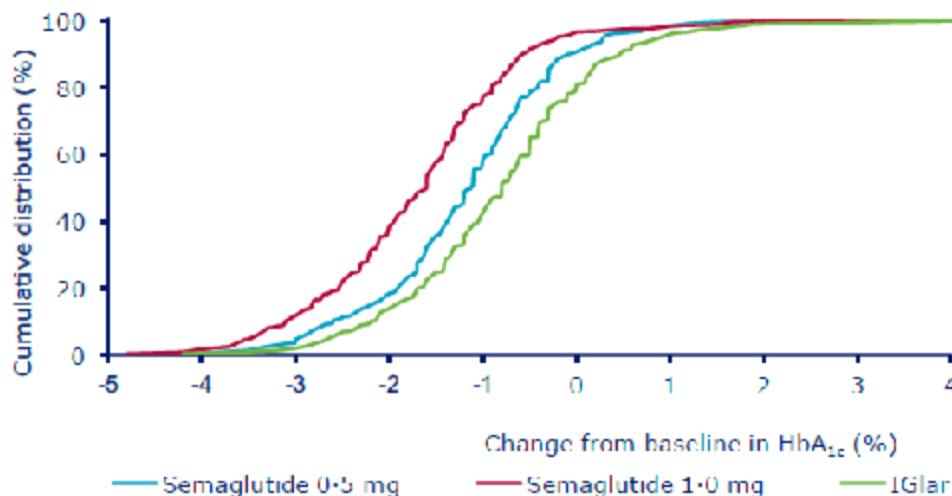
Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 0,5 mg vs GLA MD [95%CI]	p
glikemii po posiłku				[-0,78; -0,41]	[-0,65; -0,13]	
	GLA	360	bd	-0,20 [-0,38; -0,02]		

HbA1c (ang. *glycated hemoglobin*) - hemoglobina glikowana; FPG (ang. *Fasting Plasma Glucose*) - stężenie glukozy na czczo w osoczu; SMPG (ang. *Self Monitoring of Plasma Glucose*) - własny pomiar glukozy w osoczu.

Ryc. 6. HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30 -tyg, SEM 0,5 mg vs GLA, (%).



Ryc. 7. HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30 -tyg, (%).



Odsetek pacjentów z HbA1c <7%, HbA1c ≤6,5%, HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA1c <7%, HbA1c ≤6% oraz HbA1c <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze). Otrzymano następujące wyniki:

- Odsetek pacjentów z HbA1c <7%: OR=2,39 [95%CI: 1,73; 3,28], p<0,0001, NNT_{30 tyg.}=6 [95% CI: 4; 9].
- Odsetek pacjentów z HbA1c ≤6%: OR=3,02 [95%CI: 2,11; 4,33], p<0,0001, NNT_{30 tyg.}=6 [95% CI: 4; 8].
- Odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze: OR=5,39 [95%CI: 3,72; 7,81], p<0,0001, NNT_{30 tyg.}=4 [95% CI: 3; 5].

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5%.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z HbA1c <7%	SEM 0,5 mg	362	208 (57%)	2,39 [1,73; 3,28]	<0,0001	6 [4; 9]
	GLA	360	137 (38%)			
Odsetek pacjentów z HbA1c ≤6%,	SEM 0,5 mg	362	135 (37%)	3,02 [2,11; 4,33]	<0,0001	6 [4; 8]
	GLA	360	63 (18%)			
Odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	SEM 0,5 mg	362	169 (47%)	5,39 [3,72; 7,81]	<0,0001	4 [3; 5]
	GLA	360	56 (16%)			

5.1.2 Masa ciała

Masa ciała, BMI, obwód talii - zmiana w stosunku do wartości początkowej

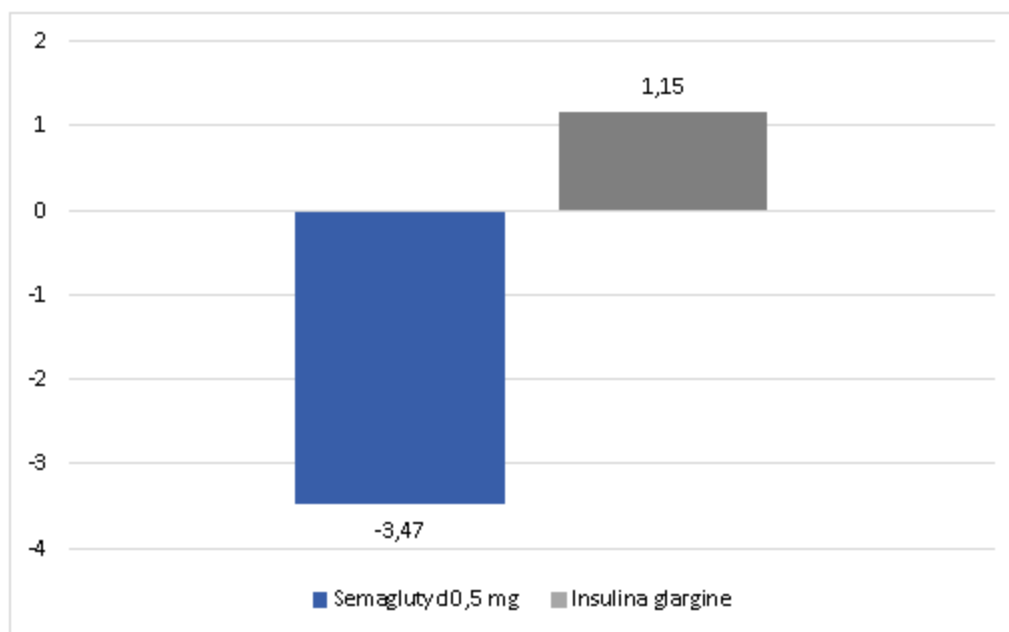
W badaniu SUSTAIN 4 stosowanie SEM 0,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała oraz wskaźnika BMI a także istotnie statystycznie większą redukcję obwodu talii w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki:

- Masa ciała: MD=-4,62 kg [95%CI: -5,27; -3,96], p<0,0001.
- BMI: MD=-1,66 kg/m² [95%CI: -1,89; -1,43], p<0,0001.
- Obwód talii: MD=-3,42 cm [95%CI: -4,24; -2,59], p<0,0001.

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Masa ciała.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 0,5 mg vs GLA MD [95%CI]	p
Masa ciała, kg	SEM 0,5 mg	362	93,7 (21,4)	-3,47 [-3,93; -3,00]	-4,62 [-5,27; -3,96]	<0,0001
	GLA	360	92,6 (21,5)	1,15 [0,70; 1,61]		
BM, kg/m ²	SEM 0,5 mg	362	33,1 (6,5)	-1,23 [-1,40; -1,07]	-1,66 [-1,89; -1,43]	<0,0001
	GLA	360	33,0 (6,5)	0,42 [0,26; 0,59]		
Obwód talii, cm	SEM 0,5 mg	362	bd	-3,20 [-3,79; -2,61]	-3,42 [-4,24; -2,59]	<0,0001
	GLA	360	bd	0,22 [-0,35; 0,79]		

Ryc. 8. Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 0,5 mg vs GLA, (kg).



Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i o $\geq 10\%$ w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:

- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$: OR=13,37 [95%CI: 7,71; 23,20], $p < 0,0001$, $NNT_{30 \text{ tyg.}} = 4$ [95% CI: 3; 4].
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$: OR=6,35 [95%CI: 2,42; 16,69], $p = 0,0002$, $NNT_{30 \text{ tyg.}} = 5$ [95% CI: 2; 12].

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$	SEM 0,5 mg	362	134 (37%)	13,37 [7,71; 23,20]	<0,0001	4 [3; 4]
	GLA	360	17 (5%)			
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$	SEM 0,5 mg	362	28 (8%)	6,35 [2,42; 16,69]	0,0002	5 [2; 12]
	GLA	360	6 (2%)			

5.1.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

SBP, DBP, częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP oraz istotnie statystycznie większy wzrost częstości rytmu serca w porównaniu do grupy GLA. Odpowiednio:

- SBP: MD=-2,97 mmHg [95% CI: -4,92; -1,03], $p = 0,0028$.
- Częstość rytmu serca: MD=2,36 min [95% CI: 1,07; 3,65], $p = 0,0004$.

Zmiany DBP były porównywalne w obu grupach.

Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciśnienie krwi i częstość rytmu serca.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95% CI]	SEM 0,5 mg vs GLA MD [95% CI]	p
DBP, mm Hg	SEM 0,5 mg	362	bd	-1,38 [-2,22; -0,52]	0,06 [-1,12; 1,24]	0,9183
	GLA	360	bd	-1,44 [-2,26; -0,63]		
SBP, mm Hg	SEM 0,5 mg	362	bd	-4,65 [-6,01; -3,20]	-2,97 [-4,92; -1,03]	0,0028
	GLA	360	bd	-1,68		

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95% CI]	SEM 0,5 mg vs GLA MD [95% CI]	p
				[-3,02; -0,33]		
Częstość rytmu serca, min	SEM 0,5 mg	362	bd	2,31 [1,38; 3,24]	2,36 [1,07; 3,65]	0,0004
	GLA	360	bd	-0,05 [-0,95; 0,85]		

DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze rozkurczowe; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze skurczowe.

CRP o wysokiej czułości, inhibitor aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję markerów ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki:

- CRP o wysokiej czułości: ETR=0,77 [95% CI: 0,67; 0,88], p=0,0001.
- Inhibitor aktywatora plazminogenu-1: ETR=0,90 [95% CI: 0,82; 0,99], p=0,0351.

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Markery ryzyka sercowo-naczyniowego.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia geometryczna* [SE]	SEM 0,5 mg vs GLA ETR [95%CI]	p
CRP o wysokiej czułości, mg/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,74 [0,04]	0,77 [0,67; 0,88]	0,0001
	GLA	360	bd	0,96 [0,04]		
Inhibitor aktywatora plazminogenu-1, mg/l	SEM 0,5 mg	362	bd	0,79 [0,03]	0,90 [0,82; 0,99]	0,0351
	GLA	360	bd	0,87 [0,03]		

CRP (ang. *C Reactive Protein*) - białko C-reaktywne; *stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej.

5.1.4 Gospodarka lipidowa

TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolne kwasy tłuszczowe - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg poziom cholesterolu całkowitego i LDL był istotnie statystycznie zmniejszony w porównaniu z GLA. Odpowiednio:

- Cholesterol całkowity: ETR=0,96 [95%CI: 0,94; 0,99], p=0,0038.
- Cholesterol LDL: ETR=0,94 [95%CI: 0,90; 0,98], p=0,0053.

Różnice zmian poziomu cholesterolu HDL, VLDL, trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w grupie SEM 0,5 mg oraz GLA były porównywalne. Wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Gospodarka lipidowa.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SE)	Zmiana średnia geometryczna* [SE]	SEM 0,5 mg vs GLA, ETR [95% CI]	p
TC, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,95 [0,01]	0,96 [0,94; 0,99]	0,0038
	GLA	360	bd	0,99 [0,01]		
LDL, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,96 [0,01]	0,94 [0,90; 0,98]	0,0053
	GLA	360	bd	1,02 [0,01]		
HDL, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,98 [0,01]	1,00 [0,98; 1,02]	0,8331
	GLA	360	bd	0,98 [0,01]		
VLDL, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,89 [0,02]	0,96 [0,90; 1,01]	0,1107
	GLA	360	bd	0,93 [0,02]		
TG, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,89 [0,02]	0,96 [0,90; 1,02]	0,1581
	GLA	360	bd	0,93 [0,02]		
Wolne kwasy tłuszczowe, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,91 [0,02]	0,98 [0,92; 1,04]	0,5487
	GLA	360	bd	0,93 [0,02]		

TC (ang. *total cholesterol*) - cholesterol całkowity; LDL (ang. *low density lipoprotein*) - lipoproteina niskiej gęstości; HDL (ang. *high density lipoprotein*) - lipoproteina wysokiej gęstości; VLDL (ang. *very low density lipoprotein*) - lipoproteina bardzo niskiej gęstości; TG - trójglicerydy; *stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej.

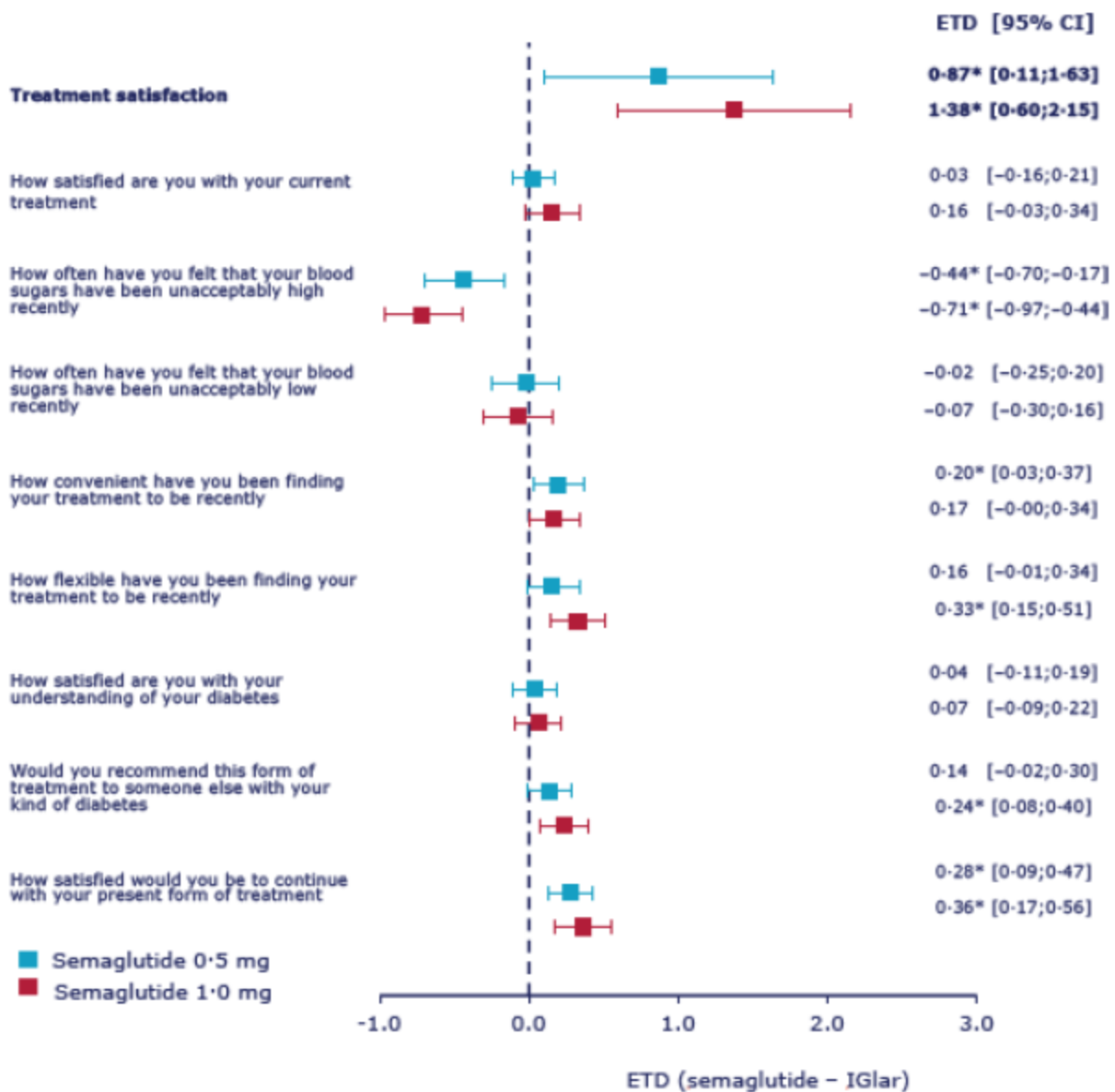
5.1.5 Jakość życia

W badaniu SUSTAIN 4 jakość życia oceniono za pomocą dwóch kwestionariuszy: SF-36v2 i kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy (DTSQ, ang. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*). Charakterystykę kwestionariuszy przedstawiono w aneksie 14.6.

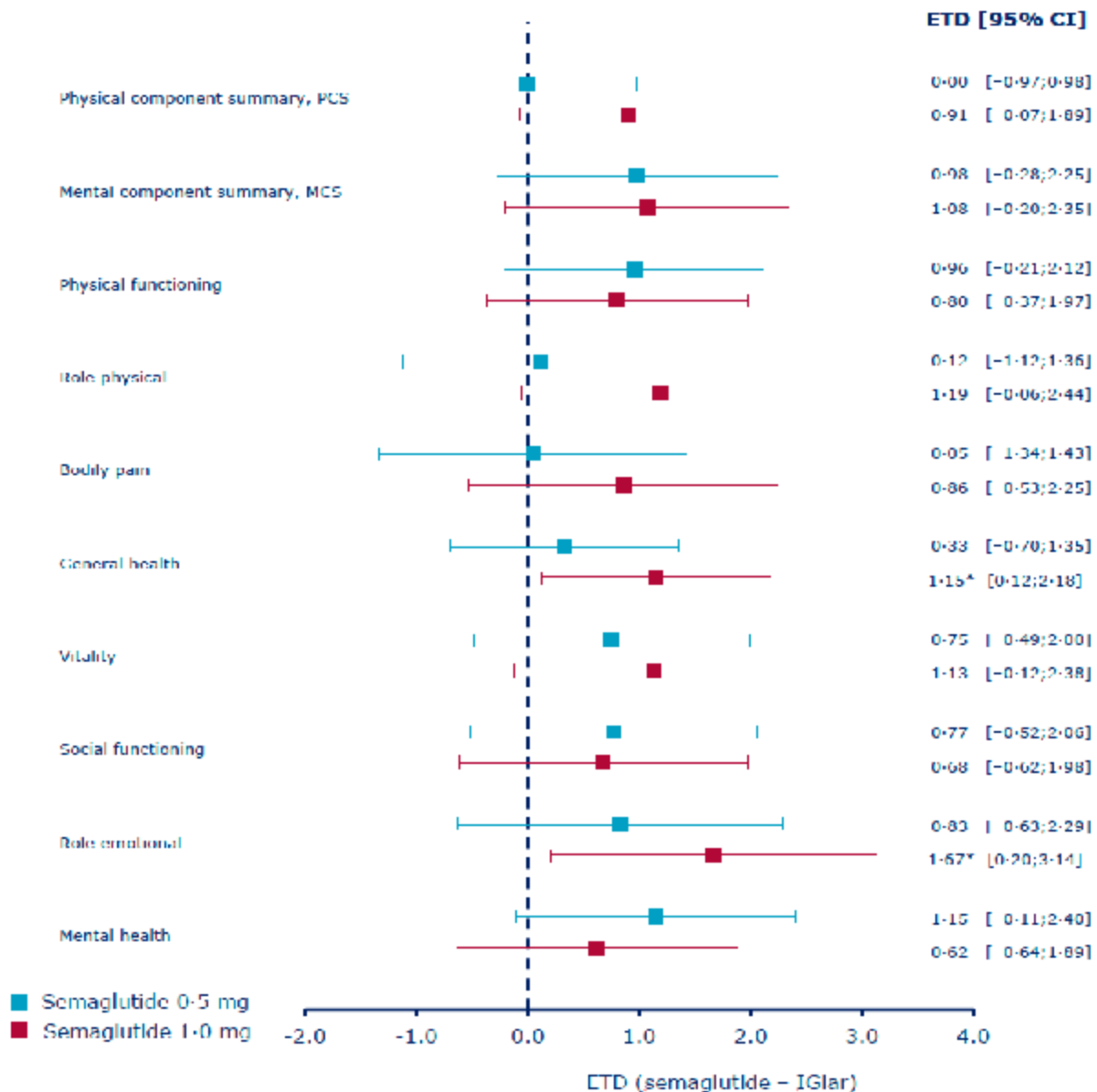
W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z GLA (SEM 0,5 mg - poprawa o 4,6 pkt. vs GLA - poprawa o 3,7 pkt; $p=0,0254$).

W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla analizowanych domen.

Ryc. 9. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD).



Ryc. 10. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36v2 - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD).



5.2 SEM 1 mg vs GLA

5.2.1 Kontrola glikemii

HbA1c, FPG, SMPG, skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c, FPG, SMPG oraz większą redukcję skoków glikemii po posiłku w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:

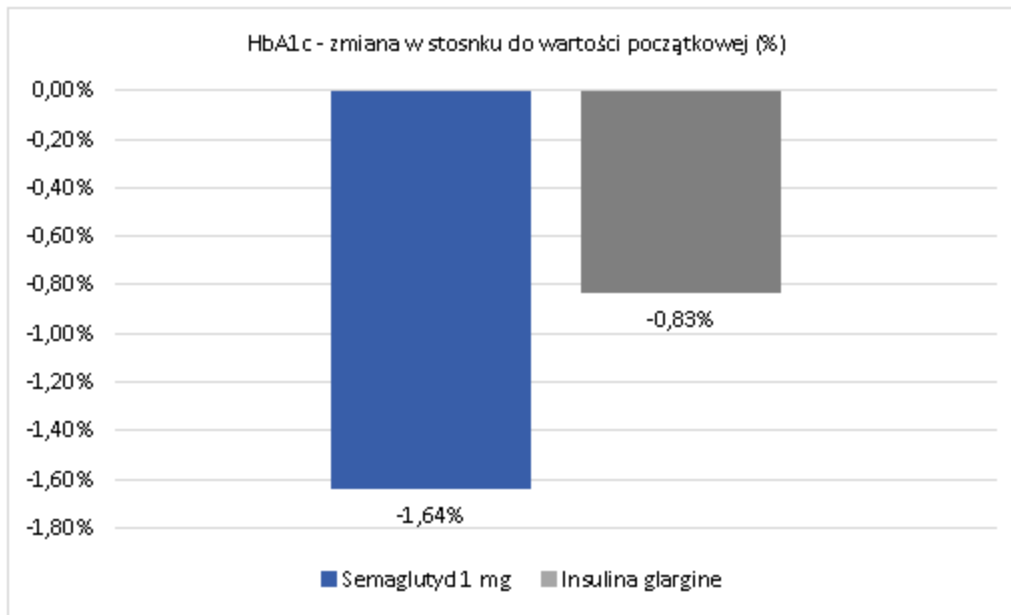
- HbA1c: MD=-0,81 p.p. [-0,96; -0,67], $p<0,0001$; MD=-8,87mmol/mol [-10,45; -7,30], $p<0,0001$.
- FPG: MD=-0,61 mmol/L [-0,93; -0,29], $p=0,0002$.
- SMPG: MD=-0,57 mmol/L [-0,83; -0,31], $p<0,0001$.
- Skoki glikemii po posiłku: MD=-0,65 [-0,91; -0,39], $p<0,0001$.

Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Kontrola glikemii.

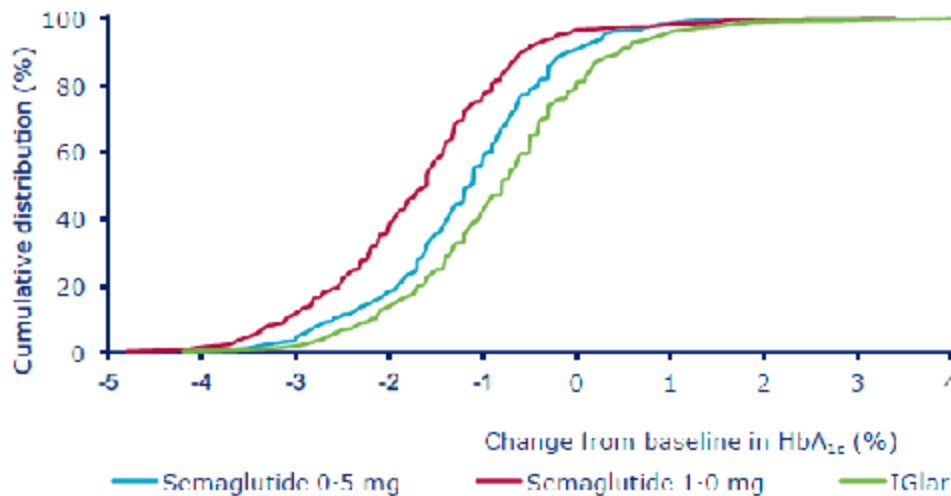
Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 1 mg vs GLA MD [95%CI]	p
HbA1c, %	SEM 1 mg	360	8,3 (0,9)	-1,64 [-1,74; -1,54]	-0,81 [-0,96; -0,67]	<0,0001
	GLA	360	8,1 (0,9)	-0,83 [-0,93; -0,73]		
HbA1c, mmol/mol	SEM 1 mg	360	66,6 (10,3)	-17,93 [-19,06; -16,79]	-8,87 [-10,45; -7,30]	<0,0001
	GLA	360	65,4 (9,6)	-9,06 [-10,14; -7,97]		
FPG, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	-2,73 [-2,96; -2,50]	-0,61 [-0,93; -0,29]	0,0002
	GLA	360	bd	-2,12 [-2,34; -1,90]		
SMPG, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	-2,94 [-3,12; -2,75]	-0,57 [-0,83; -0,31]	<0,0001
	GLA	360	bd	-2,37 [-2,55; -2,18]		
Skoki glikemii po posiłku	SEM 1 mg	360	bd	-0,85 [-1,04; -0,66]	-0,65 [-0,91; -0,39]	<0,0001
	GLA	360	bd	-0,20 [-0,38; -0,02]		

HbA1c (ang. *glycated hemoglobin*) - hemoglobina glikowana; FPG (ang. *Fasting Plasma Glucose*) - stężenie glukozy na czczo w osoczu; SMPG (ang. *Self Monitoring of Plasma Glucose*) - własny pomiar glukozy w osoczu.

Ryc. 11. HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 1 mg vs GLA, (%).



Ryc. 12. HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (%).



Odsetek pacjentów z HbA1c <7%, HbA1c ≤6,5%, HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA1c <7%, HbA1c ≤6% oraz HbA1c <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze). Otrzymano następujące wyniki:

- Odsetek pacjentów z HbA1c <7%: OR=5,78 [95%CI: 4,08; 8,19], p<0,0001, NNT_{30 tyg.}=3 [95% CI: 3; 4].

- Odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6\%$: OR=6,86 [95%CI: 4,76; 9,89], $p < 0,0001$, NNT_{30 tyg.}=3 [95% CI: 3; 4].
- Odsetek pacjentów z HbA1c $< 7\%$ bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze: OR=12,88 [95%CI: 8,73; 19,02], $p < 0,0001$, NNT_{30 tyg.}=3 [95% CI: 2; 3].

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA1c $< 7\%$, HbA1c $\leq 6,5\%$.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z HbA1c $< 7\%$	SEM 1 mg	360	264 (73%)	5,78 [4,08; 8,19]	$< 0,0001$	3 [3; 4]
	GLA	360	137 (38%)			
Odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6\%$,	SEM 1 mg	360	195 (54%)	6,86 [4,76; 9,89]	$< 0,0001$	3 [3; 4]
	GLA	360	63 (18%)			
Odsetek pacjentów z HbA1c $< 7\%$ bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	SEM 1 mg	360	231 (64%)	12,88 [8,73; 19,02]	$< 0,0001$	3 [2; 3]
	GLA	360	56 (16%)			

5.2.2 Masa ciała

Masa ciała, BMI, obwód talii - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 stosowanie SEM 1 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała oraz wskaźnika BMI a także istotnie statystycznie większą redukcję obwodu talii w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki:

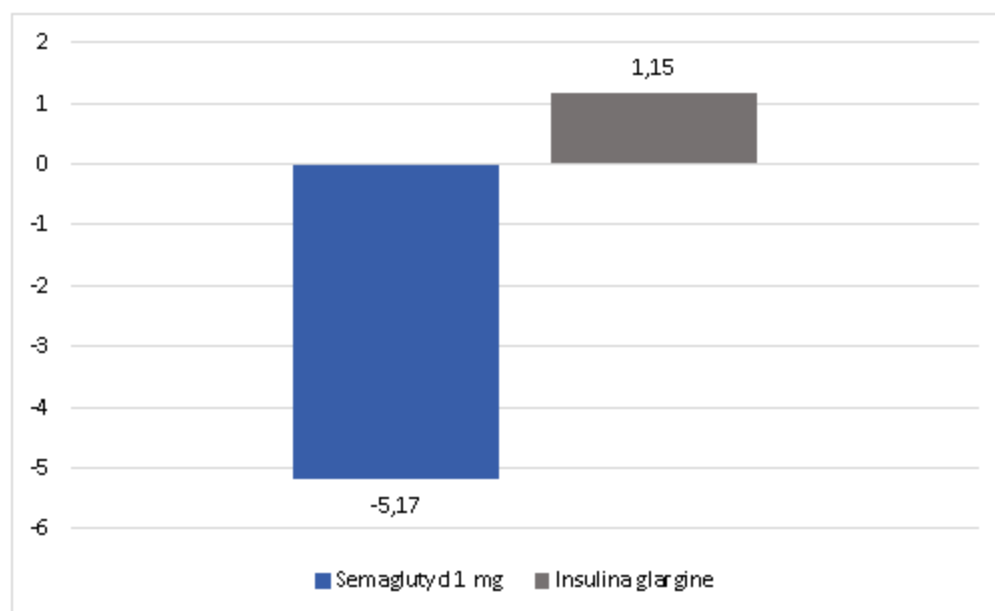
- Masa ciała: MD=-6,33 kg [-6,99; -5,67], $p < 0,0001$.
- BMI: MD=-2,27 kg/m² [-2,51; -2,04], $p < 0,0001$.
- Obwód talii: MD=-4,76 cm [-5,59; -3,93], $p < 0,0001$.

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Masa ciała.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 1 mg vs GLA MD [95%CI]	p
Masa ciała, kg	SEM 1 mg	360	94,0 (22,5)	-5,17 [-5,66; -4,71]	-6,33 [-6,99; -5,67]	$< 0,0001$
	GLA	360	92,6 (21,5)	1,15 [0,70; 1,61]		

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 1 mg vs GLA MD [95%CI]	p
BMI, kg/m ²	SEM 1 mg	360	33,0 (6,5)	-1,85 [-2,02; -1,69]	-2,27 [-2,51; -2,04]	<0,0001
	GLA	360	33,0 (6,5)	0,42 [0,26; 0,59]		
Obwód talii, cm	SEM 1 mg	360	bd	-4,54 [-5,16; -3,96]	-4,76 [-5,59; -3,93]	<0,0001
	GLA	360	bd	0,22 [-0,35; 0,79]		

Ryc. 13. Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 1 mg vs GLA, (kg).



Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i o $\geq 10\%$ w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:

- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$: OR=23,94 [95%CI: 13,80; 41,50], $p < 0,0001$, $NNT_{30 \text{ tyg.}} = 3$ [95% CI: 2; 3].
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$: OR=14,51 [95%CI: 5,70; 36,92], $p < 0,0001$, $NNT_{30 \text{ tyg.}} = 8$ [95% CI: 6; 11].

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$	SEM 1 mg	360	183 (51%)	23,94 [13,80; 41,50]	<0,0001	3 [2; 3]
	GLA	360	17 (5%)			
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$	SEM 1 mg	360	57 (16%)	14,51 [5,70; 36,92]	<0,0001	8 [6; 11]
	GLA	360	6 (2%)			

5.2.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

SBP, DBP, częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP oraz istotnie statystycznie większy wzrost częstości rytmu serca w porównaniu do grupy GLA. Odpowiednio:

- SBP: MD=-3,50 mmHg [-5,46; -1,54], p=0,0005.
- Częstość rytmu serca: MD=3,19 min [1,88; 4,50], p<0,0001.

Zmiany DBP były porównywalne w obu grupach.

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciśnienie krwi i częstość rytmu serca.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95% CI]	SEM 1 mg vs GLA MD [95% CI]	p
DBP, mm Hg	SEM 1 mg	360	bd	-0,98 [-1,85; -0,12]	0,45 [-0,74; 1,64]	0,4545
	GLA	360	bd	-1,44 [-2,26; -0,63]		
SBP, mm Hg	SEM 1 mg	360	bd	-5,17 [-6,62; -3,76]	-3,50 [-5,46; -1,54]	0,0005
	GLA	360	bd	-1,68 [-3,02; -0,33]		
Częstość rytmu serca, min	SEM 1 mg	360	bd	3,14 [2,20; 4,09]	3,19 [1,88; 4,50]	<0,0001
	GLA	360	bd	-0,05 [-0,95; 0,85]		

DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze rozkurczowe; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze skurczowe.

CRP o wysokiej czułości, inhibitor aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję markerów ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki:

- CRP o wysokiej czułości: ETR=0,64 [95%CI: 0,56; 0,74], p<0,0001.
- Inhibitor aktywatora plazminogenu-1: ETR=0,85 [95%CI: 0,78; 0,94], p=0,001.

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Markery ryzyka sercowo-naczyniowego.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia geometryczna* [SE]	SEM 1 mg vs GLA ETR [95%CI]	p
CRP o wysokiej czułości, mg/L	SEM 1 mg	360	bd	0,62 [0,03]	0,64 [0,56; 0,74]	<0,0001
	GLA	360	bd	0,96 [0,04]		
Inhibitor aktywatora plazminogenu-1, mg/l	SEM 1 mg	360	bd	0,75 [0,03]	0,85 [0,78; 0,94]	0,001
	GLA	360	bd	0,87 [0,03]		

CRP (ang. C Reactive Protein) - białko C-reaktywne; *stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej.

5.2.4 Gospodarka lipidowa

TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolne kwasy tłuszczowe - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg poziom cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, VLDL i trójglicerydów był istotnie statystycznie zmniejszony w porównaniu z GLA. Odpowiednio:

- Cholesterol całkowity: ETR=0,96 [95%CI: 0,94; 0,99], p=0,0032.
- Cholesterol LDL: ETR=0,93 [95%CI: 0,90; 0,97], p=0,0015.
- Cholesterol HDL: ETR=1,02 [95%CI: 1,00; 1,05], p=0,0292.
- Cholesterol VLDL: ETR=0,94 [95%CI: 0,89; 0,99], p=0,0324.
- Trójglicerydy: ETR=0,94 [95%CI: 0,88; 0,99], p=0,0295.

Różnice zmian poziomu wolnych kwasów tłuszczowych w grupie SEM 1 mg oraz GLA były porównywalne. Wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Gospodarka lipidowa.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SE)	Zmiana średnia geometryczna* [SE]	SEM 1 mg vs GLA, ETR [95% CI]	p
TC, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	0,95 [0,01]	0,96 [0,94; 0,99]	0,0032
	GLA	360	bd	0,99 [0,01]		
LDL, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	0,95 [0,01]	0,93 [0,90; 0,97]	0,0015
	GLA	360	bd	1,02 [0,01]		
HDL, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	1,00 [0,01]	1,02 [1,00; 1,05]	0,0292
	GLA	360	bd	0,98 [0,01]		
VLDL, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	0,88 [0,02]	0,94 [0,89; 0,99]	0,0324
	GLA	360	bd	0,93 [0,02]		
TG, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	0,87 [0,02]	0,94 [0,88; 0,99]	0,0295
	GLA	360	bd	0,93 [0,02]		
Wolne kwasy tłuszczowe, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	0,91 [0,02]	0,98 [0,92; 1,04]	0,5210
	GLA	360	bd	0,93 [0,02]		

TC (ang. *total cholesterol*) - cholesterol całkowity; LDL (ang. *low density lipoprotein*) - lipoproteina niskiej gęstości; HDL (ang. *high density lipoprotein*) - lipoproteina wysokiej gęstości; VLDL (ang. *very low density lipoprotein*) - lipoproteina bardzo niskiej gęstości; TG - trójglicerydy; *stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej.

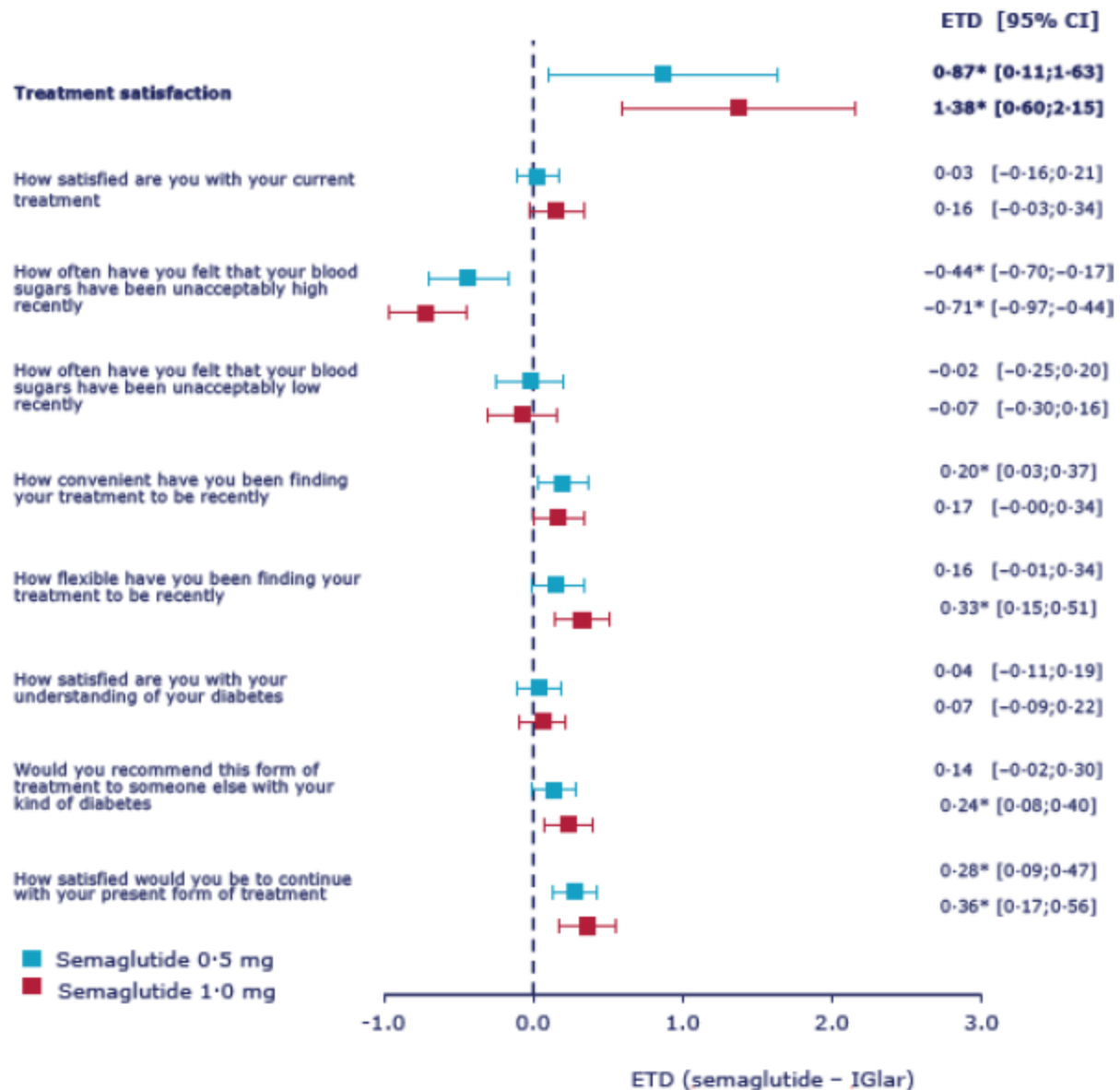
5.2.5 Jakość życia

W badaniu SUSTAIN 4 jakość życia oceniono za pomocą dwóch kwestionariuszy: SF-36v2 i kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy (DTSQ, ang. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*). Charakterystykę kwestionariuszy przedstawiono w aneksie 14.6.

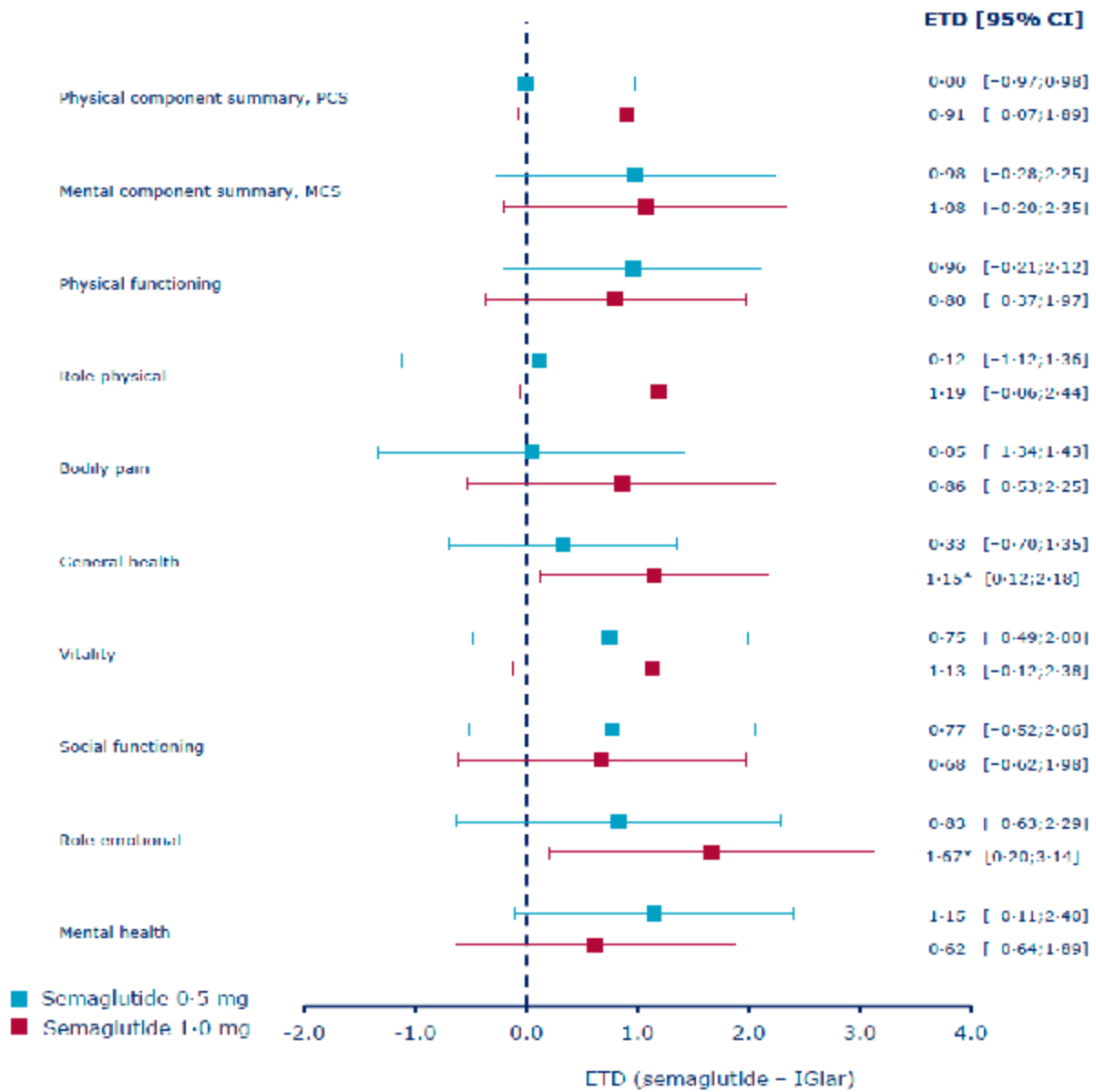
W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z GLA (SEM 1 mg - poprawa o 5,6 pkt. vs GLA - poprawa o 3,7 pkt.; p=0,0005).

W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 w grupie SEM 1 mg w porównaniu z GLA zaobserwowano poprawę w dwóch domenach: rola ograniczeń emocjonalnych i ogólne zdrowie.

Ryc. 14. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD).



Ryc. 15. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36v2 - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD).



6 ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego SEM w dawce 0,5 mg i 1 mg z GLA (SUSTAIN 4).

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- Zdarzenia niepożądane łącznie;
- Poważne zdarzenia niepożądane łącznie;
- Zgony;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie;
- Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie;
- Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie;
- Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- Hipoglikemia;
- Zdarzenia niepożądane układu serowo-naczyniowego;
- Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów;
- Inne zdarzenia niepożądane.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji mITT, która składała się z wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (jak określono w protokole badania). Wzięto pod uwagę wyłącznie dane otrzymane przed przedwczesnym przerwaniem leczenia, z 42 dniowym "okienkiem", aby określić niepożądane działania pojawiające się w trakcie leczenia.

Okres obserwacji pacjentów w badaniu SUSTAIN 4 wynosił 30 tygodni.

Tab. 37. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4.

Zdarzenie niepożądane	Semaglutyd 0,5 mg (N=362)		Semaglutyd 1 mg (N=360)		Insulina glargine (N=360)	
	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń
Zdarzenia niepożądane łącznie	253 (70%)	1026	264 (73%)	1151	235 (65%)	743
Poważne zdarzenia niepożądane	22 (6%)	31	17 (5%)	23	18 (5%)	21
Zgony	4 (1%)	4	0	-	2 (1%)	2
Ciężkie zdarzenia niepożądane	27 (7%)	48	20 (6%)	33	10 (3%)	12
Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane	108 (30%)	201	110 (31%)	233	104 (29%)	196

Zdarzenie niepożądane	Semaglutyd 0,5 mg (N=362)		Semaglutyd 1 mg (N=360)		Insulina glargine (N=360)	
	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń
Łagodne zdarzenia niepożądane	221 (61%)	777	230 (64%)	885	193 (54%)	535
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia						
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	20 (6%)	29	27 (8%)	45	4 (1%)	5
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, tym:	11 (3%)	15	19 (5%)	31	0	NA
Nudności	3 (1%)	3	7 (2%)	7	0	NA
Wymioty	3 (1%)	3	7 (2%)	7	0	NA
Biegunka	1 (<1%)	1	9 (3%)	9	0	NA
Hipoglikemia						
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	16 (4%)	bd	20 (6%)	bd	38 (11%)	bd
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy przyjmowali sulfonylomocznik	15 (8%)	bd	16 (9%)	bd	34 (18%)	bd
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy nie przyjmowali sulfonylomocznika	1 (<1%)	bd	4 (2%)	bd	4 (2%)	bd
Ciężka hipoglikemia	2 (<1%)	bd	5 (1%)	bd	5 (1%)	bd
Nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	4 (1%)	bd	3 (1%)	bd	8 (2%)	bd

Zdarzenie niepożądane	Semaglutyd 0,5 mg (N=362)		Semaglutyd 1 mg (N=360)		Insulina glargine (N=360)	
	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego						
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie	3 (0,8%)	3	3 (0,8%)	4	2 (1,1%)	4
Zgon sercowo-naczyniowy	3 (0,8%)	3	0	-	2 (0,6%)	2
Zabieg przezskórnej rewaskularyzacji	0	-	1 (0,3%)	2	2 (0,6%)	2
Udar niedokrwienny	0	-	1 (0,3%)	1	0	-
Przemijający udar niedokrwienny	0	-	1 (0,3%)	1	0	-
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane						
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	149 (41%)	345	156 (43%)	525	54 (15%)	91
Ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	7 (2%)	10	6 (2%)	11	2 (1%)	2
Średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	36 (10%)	49	51 (14%)	90	15 (4%)	17
Łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	132 (36%)	286	137 (38%)	424	44 (12%)	72
Zdarzenia niepożądane u ≥5% pacjentów						
Nudności	77 (21%)	101	80 (22%)	117	13 (4%)	16
Biegunka	59 (16%)	67	69 (19%)	118	16 (4%)	18
Zapalenie nosogardła	45 (12%)	58	29 (8%)	37	44 (12%)	51
Podwyższona lipaza	36 (10%)	39	30 (8%)	32	15 (4%)	17
Obniżony apetyt	25 (7%)	34	23 (6%)	23	1 (<1%)	1
Wymioty	24 (7%)	28	37 (10%)	119	11 (3%)	13

Zdarzenie niepożądane	Semaglutyd 0,5 mg (N=362)		Semaglutyd 1 mg (N=360)		Insulina glargine (N=360)	
	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń
Ból głowy	19 (5%)	40	23 (6%)	33	20 (6%)	26
Niestrawność	12 (3%)	24	24 (7%)	39	2 (1%)	2
Ból pleców	11 (3%)	11	18 (5%)	20	7 (2%)	10
Infekcje górnego układu oddechowego	10 (3%)	10	14 (4%)	16	24 (7%)	25
Choroba refluksowa	4 (1%)	4	19 (5%)	20	3 (1%)	4
Inne zdarzenia niepożądane						
Zapalenie trzustki	2 (1%)	2	0	NA	0	NA
Kamica żółciowa	1 (<1%)	1	2 (1%)	2	0	NA
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	3 (1%)	3	3 (1%)	4	4 (1%)	4
Nowotwory złośliwe łącznie	4 (1%)	4	0	NA	1 (<1%)	1
Nowotwór skóry	1 (<1%)	1	0	NA	1 (<1%)	1
Nowotwór jamy nosowo-gardłowej	1 (<1%)	1	0	NA	NA	NA
Nowotwór trzustki	1 (<1%)	1	0	0	0	NA
Nowotwór nerek lub nadnerczy	1 (<1%)	1	0	NA	0	NA
Łagodne nowotwory łącznie	5 (1%)	5	2 (1%)	4	3 (1%)	4

6.1 SEM 0,5 mg vs GLA

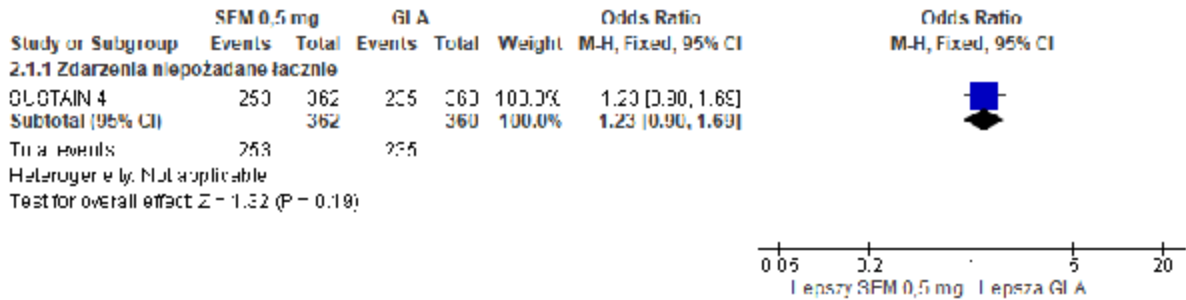
6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach semaglutylu 0,5 mg i insuliny glargine.

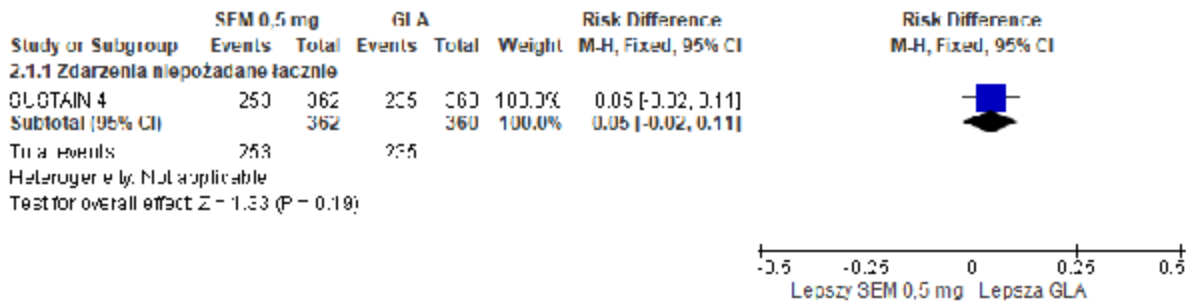
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	1,23 [0,90, 1,69]	ns	0,05 [-0,02, 0,11]	ns	na

Ryc. 16. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 17. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



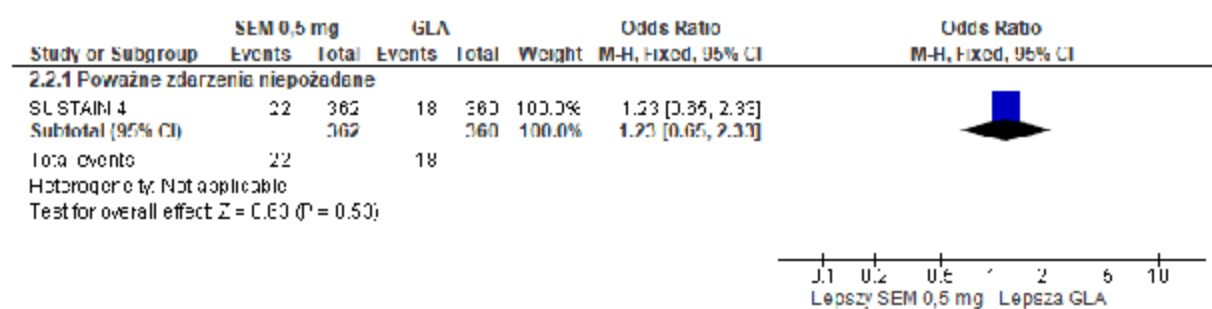
6.1.2 Poważne zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w obu grupach.

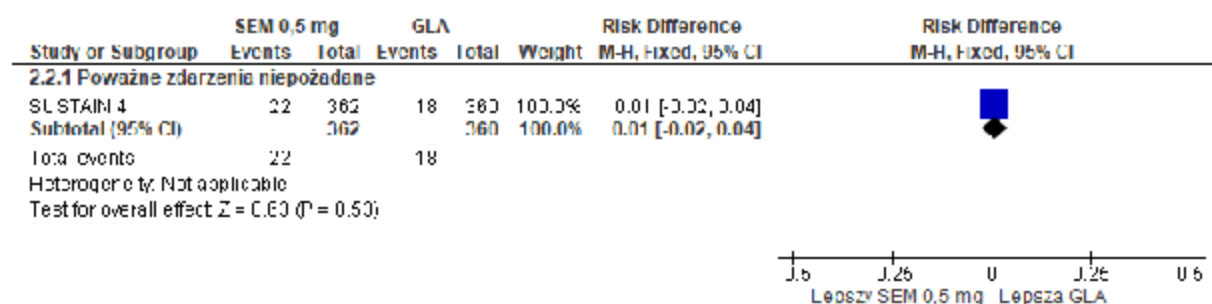
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	1,23 [0,65, 2,33]	ns	0,01 [-0,02, 0,04]	ns	na

Ryc. 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.1.3 Zgony

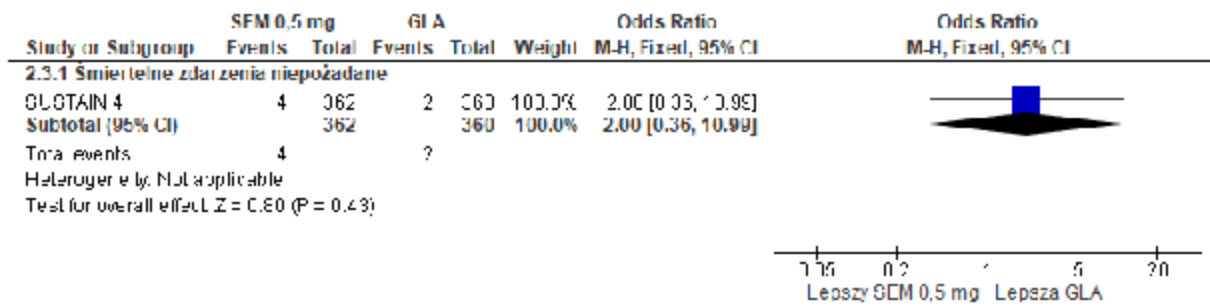
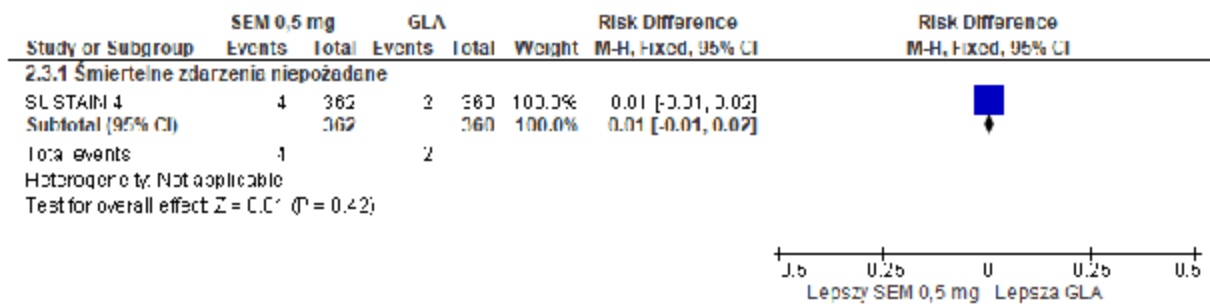
W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano 4 zgony* a w grupie GLA odnotowano 2 zgony**. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

*3 zgony sercowo-naczyniowe potwierdzone przez komisję orzekającą o zdarzeniu, a 1 zgon z powodu raka trzustki - został odnotowany w 149 dniu badania (oceniony jako prawdopodobnie związany z badanym lekiem).

**2 zgony sercowo-naczyniowe potwierdzone przez komisję orzekającą o zdarzeniu.

Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Śmiertelne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	362/360	2,00 [0,36, 10,99]	ns	0,01 [-0,01, 0,02]	ns	na

Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zgony (OR).**Ryc. 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zgony (RD).**

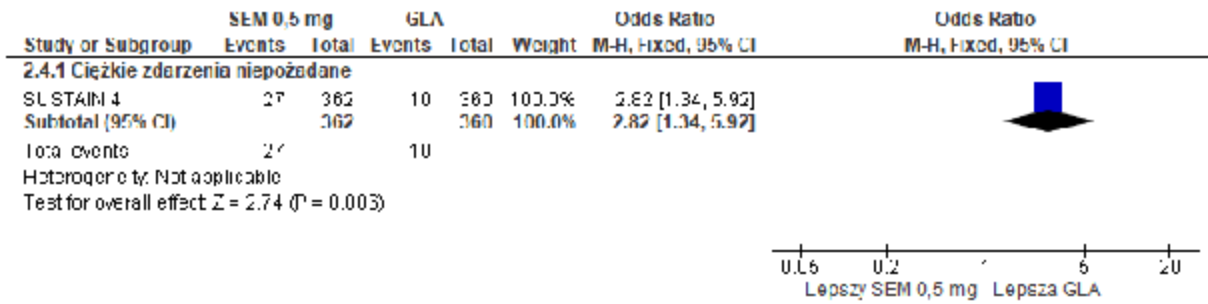
6.1.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg występowały ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=2,82 [95%CI: 1,34; 5,92], $p < 0,006$; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08]; $p < 0,004$; NNH_{30 tyg.}=21 [95%CI: 12; 67].

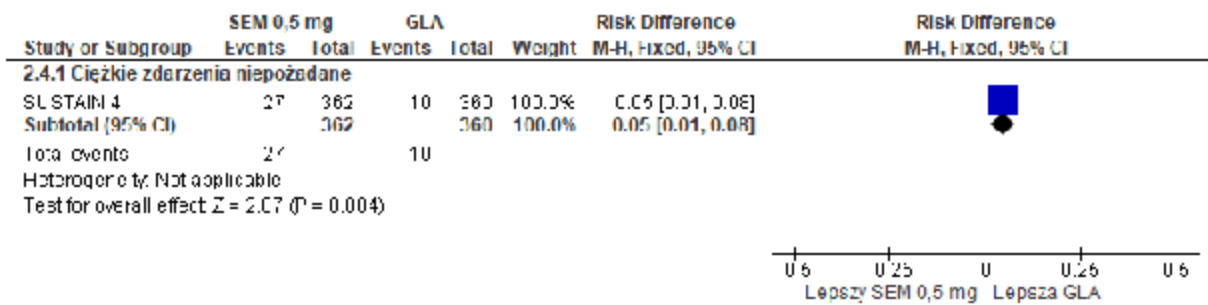
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	2,82 [1,34; 5,92]	0,006	0,05 [0,01; 0,08]	0,004	21 [12; 67]

Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



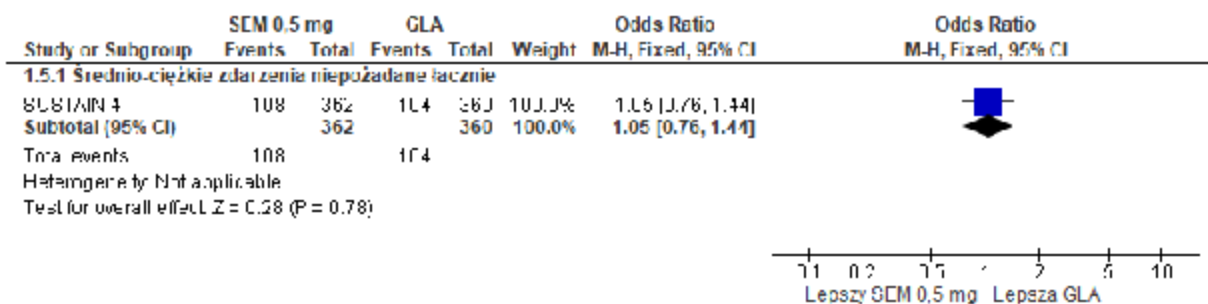
6.1.5 Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania średnio-ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach semaglutylu 0,5 mg i insuliny głargine.

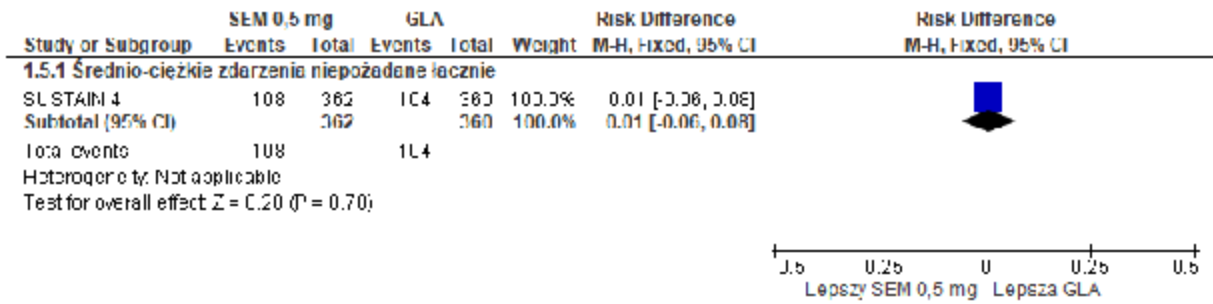
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	1,05 [0,76; 1,44]	ns	0,01 [-0,06; 0,08]	ns	na

Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



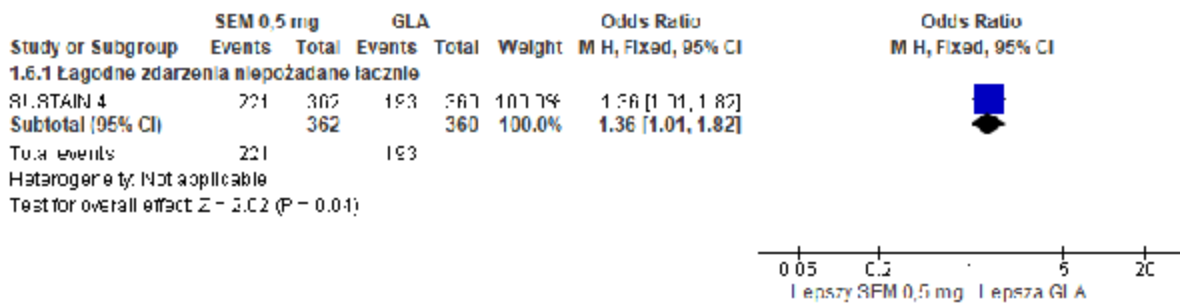
6.1.6 Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie

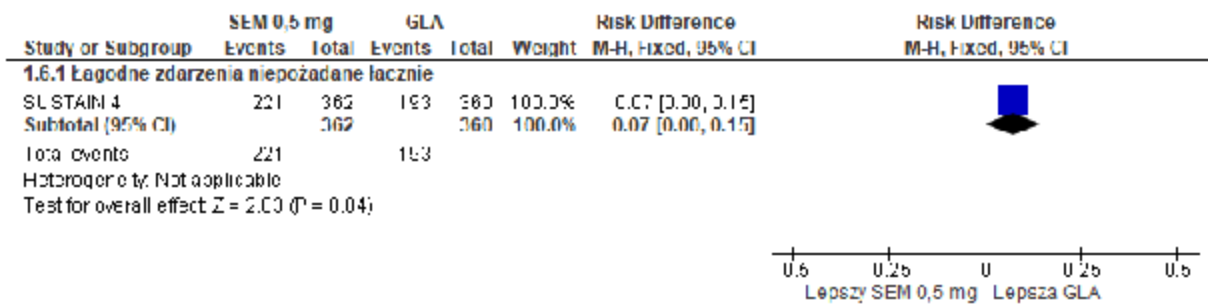
W badaniu SUSTAIN 4 istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg występowały łagodne zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=1,36 [95%CI: 1,01; 1,82], p=0,04; RD=0,07 [95%CI: 0,00; 0,15]; p=0,04; NNH_{30 tyg.}=13 [95%CI: 6; 411].

Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	1,36 [1,01; 1,82]	0,04	0,07 [0,00; 0,15]	0,04	13 [6; 411]

Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).

6.1.7 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

W badaniu SUSTAIN 4 istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=5,20 [95%CI: 1,76; 15,38], p=0,003; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,07]; p=0,0008; NNH_{30 tyg.}=22 [95%CI: 14; 54].

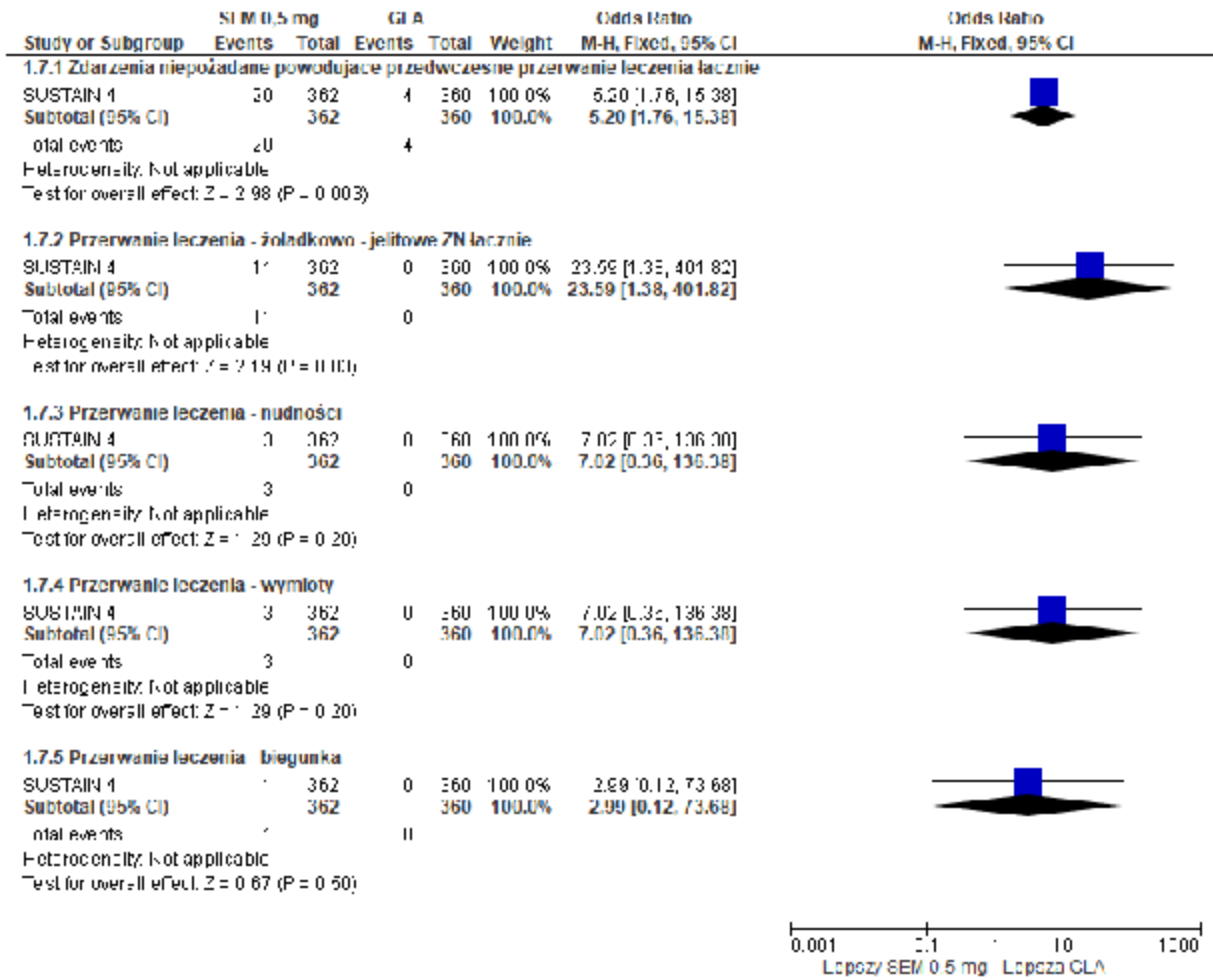
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia istotnie statystycznie częściej występowały w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=23,59 [95%CI: 1,38; 401,82], p=0,03; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05]; p=0,001; NNH_{30 tyg.}=32 [95%CI: 20; 83].

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia takie jak: nudności, wymioty, biegunka częściej występowały w grupie interwencji (SEM 0,5 mg) w porównaniu z insuliną glarginę, jednak wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

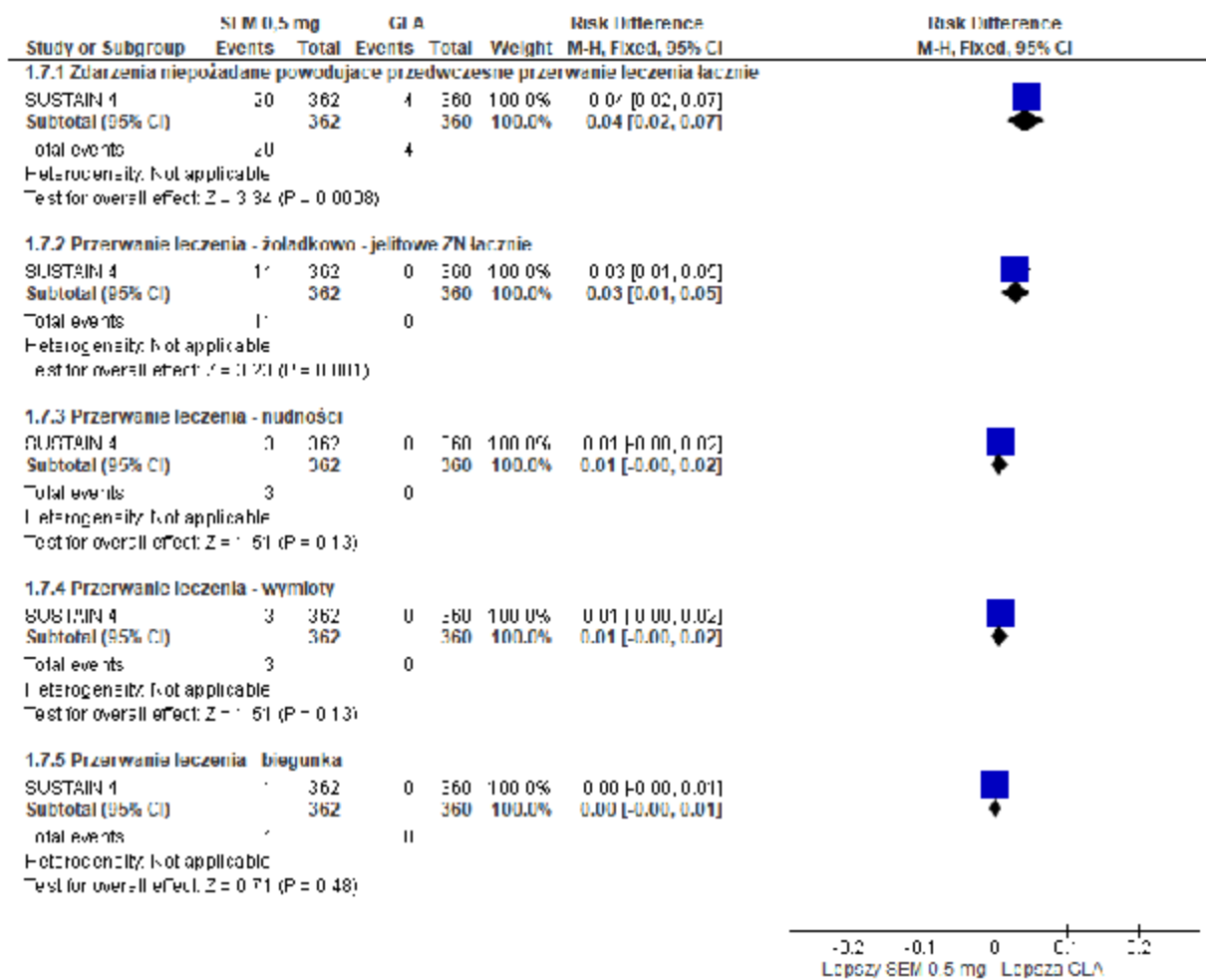
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	362/360	5,20 [1,76; 15,38]	0,003	0,04 [0,02; 0,07]	0,0008	22 [14; 54]
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	23,59 [1,38; 401,82]	0,03	0,03 [0,01; 0,05]	0,001	32 [20; 83]
Nudności	362/360	7,02 [0,36; 136,38]	ns	0,01 [-0,00; 0,02]	ns	na
Wymioty	362/360	7,02 [0,36; 136,38]	ns	0,01 [-0,00; 0,02]	ns	na
Biegunka	362/360	2,99 [0,12; 73,68]	ns	0,00 [-0,00; 0,01]	ns	na

Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).



Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.1.8 Hipoglikemia

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,39 [95%CI: 0,21; 0,72], p=0,002; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,02]; p=0,002; NNH_{30 tyg.}=16 [95%CI: 10; 43].

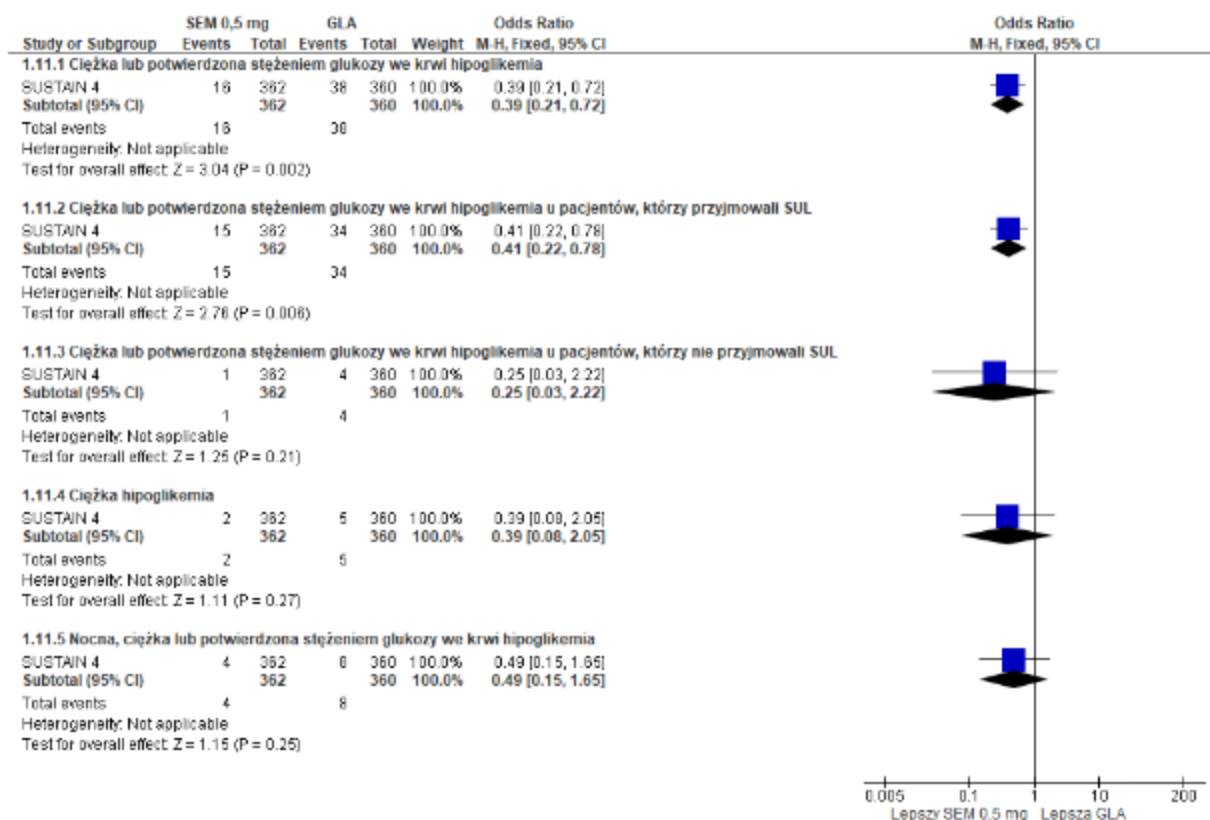
Większość epizodów hipoglikemii w obu grupach zaobserwowano u pacjentów, którzy dodatkowo przyjmowali sulfonilomocznik. Jednak w porównaniu z insuliną glarginę w grupie SEM 0,5 mg odnotowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów (którzy przyjmowali sulfonilomocznik), u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,41 [95%CI: 0,22; 0,78], p=0,006; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02]; p=0,004; NNH_{30 tyg.}=18 [95%CI: 11; 60].

W grupie SEM 0,5 mg odnotowano także mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała: ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia (pacjenci, którzy nie przyjmowali sulfonilomocznika), ciężka hipoglikemia, nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

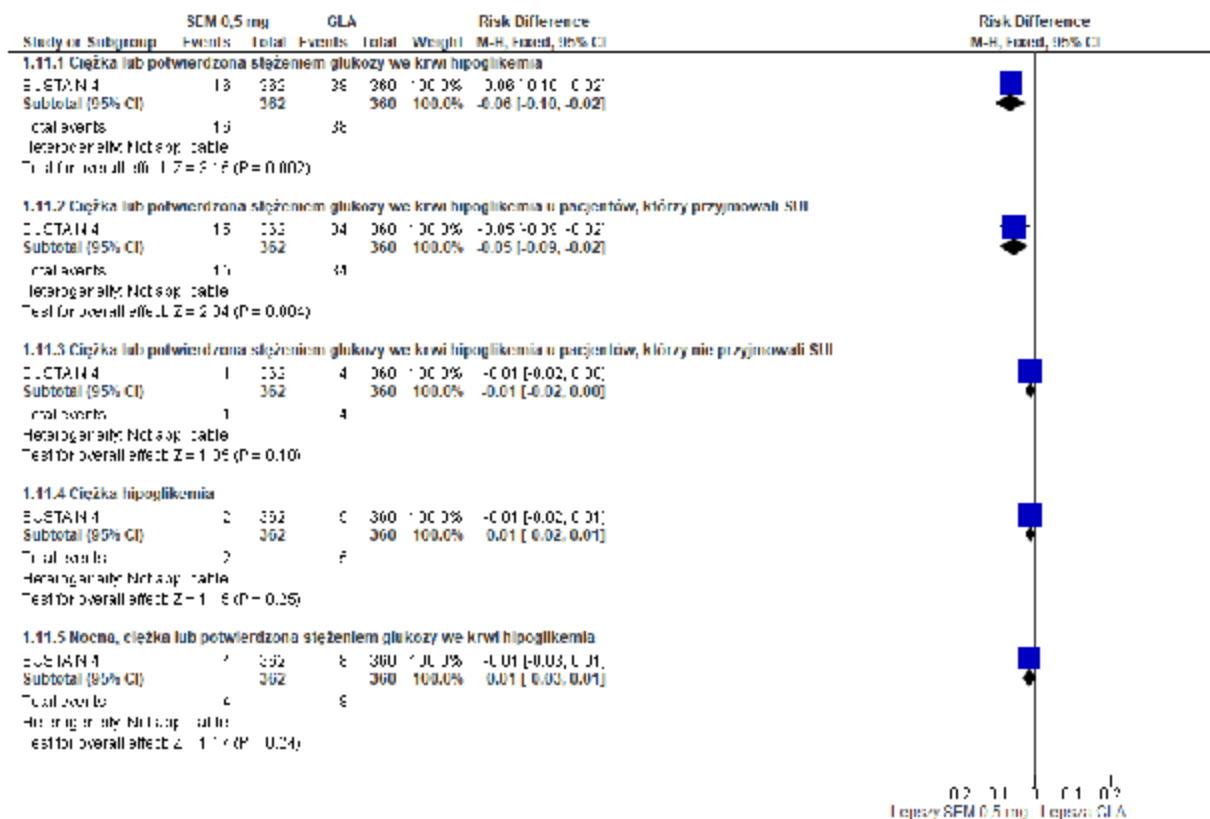
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Hipoglikemia.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	362/360	0,39 [0,21; 0,72]	0,002	-0,06 [-0,10; -0,02]	0,002	16 [10; 43]
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy przyjmowali sulfonilomocznik	362/360	0,41 [0,22; 0,78]	0,006	-0,05 [-0,09; -0,02]	0,004	18 [11; 60]
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy nie przyjmowali sulfonilomocznika	362/360	0,25 [0,03; 2,22]	ns	-0,01 [-0,02; 0,00]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	362/360	0,39 [0,08; 2,05]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	362/360	0,49 [0,15; 1,65]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Hipoglikemia (OR).



Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Hipoglikemia (RD).



6.1.9 Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego

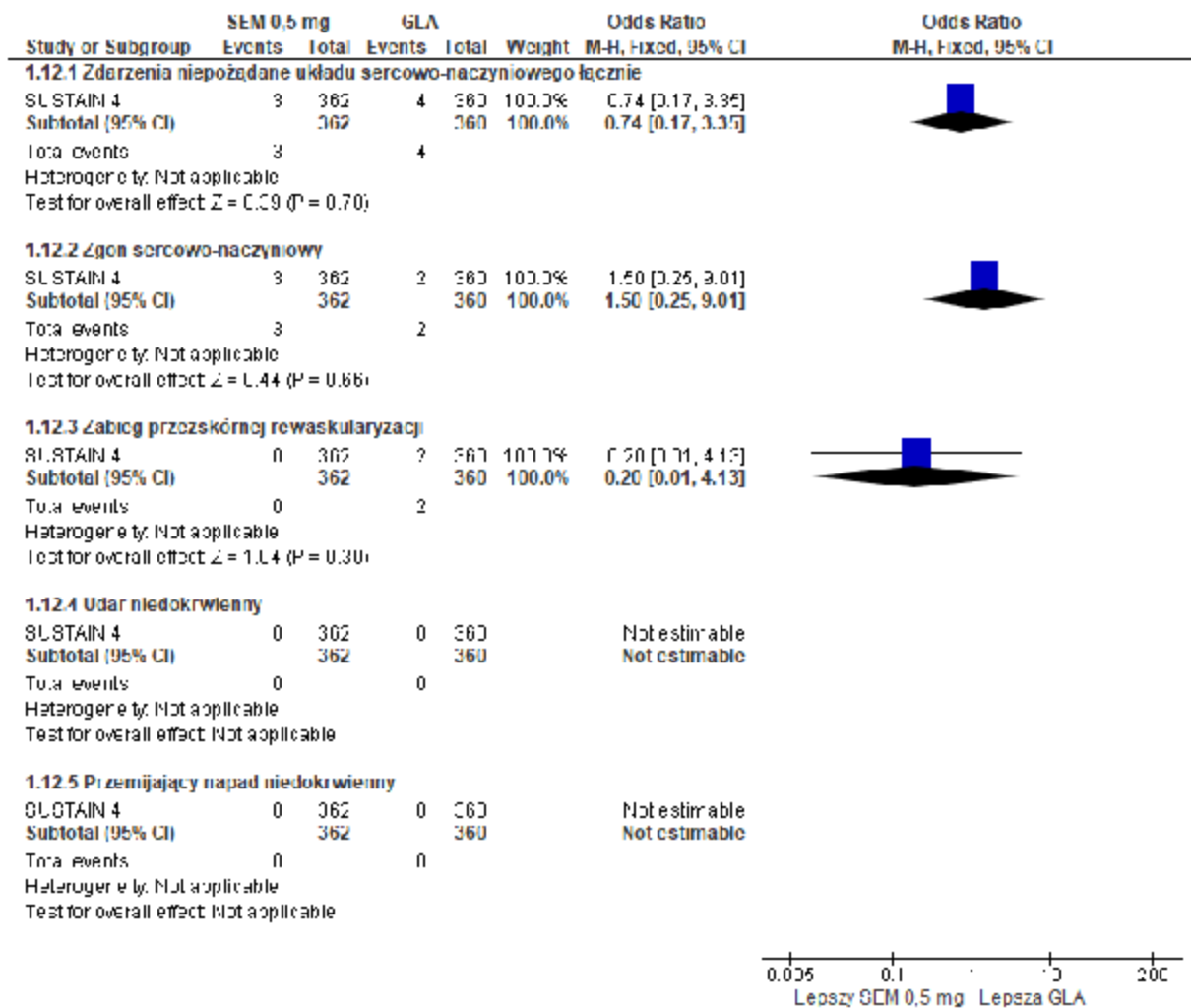
W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie w porównaniu z GLA. Jednak wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. W przypadku odsetka pacjentów, u których zaobserwowano zgon sercowo-naczyniowy, udar niedokrwienny, oraz przemijający napad niedokrwienny wyniki były porównywalne w obu grupach. Także odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg przezskórnej rewaskularyzacji był podobny w grupach SEM 0,5 mg i GLA.

Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.

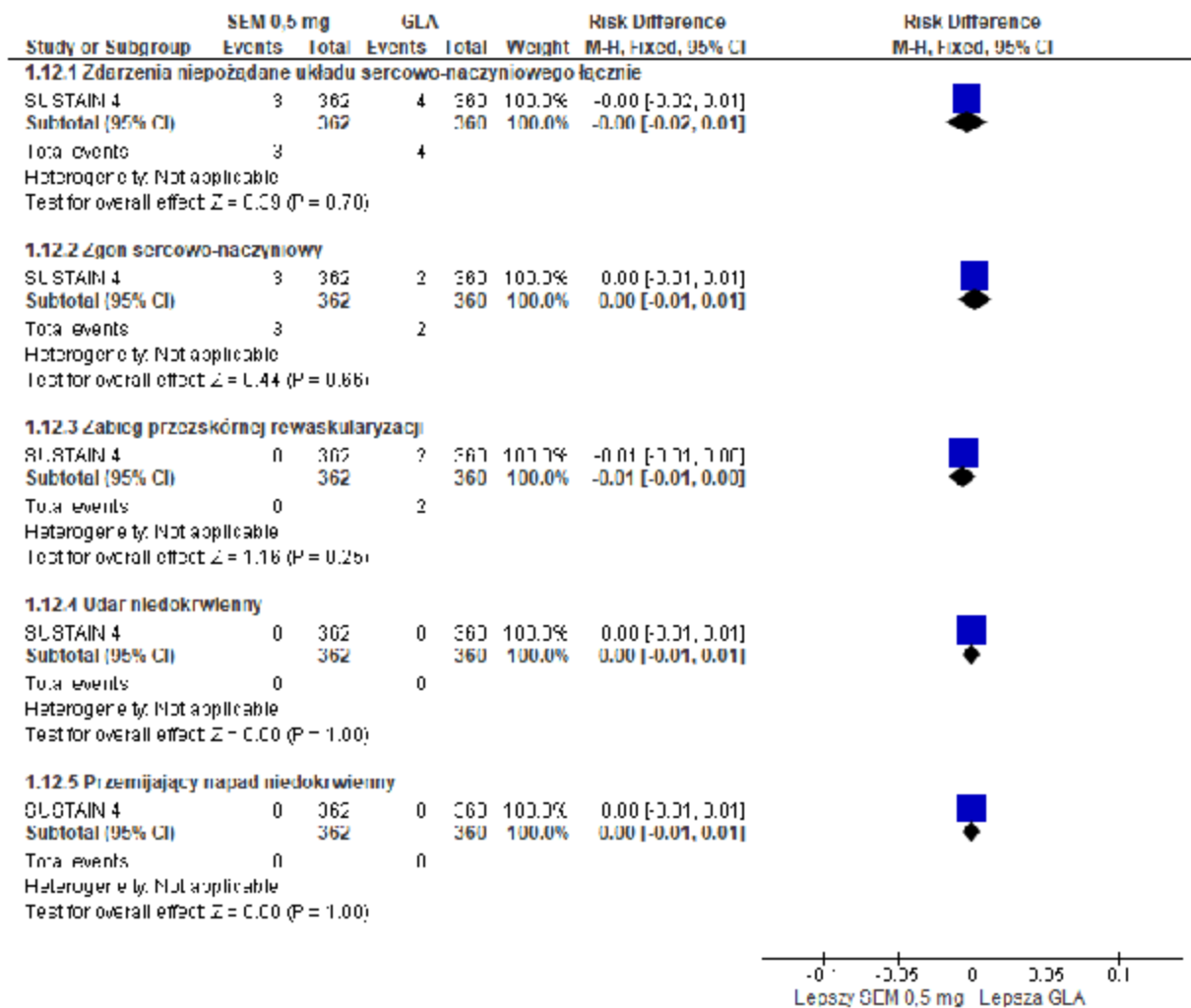
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie	362/360	0,74 [0,17; 3,35]	ns	-0,00 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zgon sercowo-naczyniowy	362/360	1,50 [0,25; 9,01]	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zabieg przezskórnej rewaskularyzacji	362/360	0,20 [0,01; 4,13]	ns	-0,01 [-0,01; 0,00]	ns	na
Udar niedokrwienny	362/360	NE	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Przemijający udar niedokrwienny	362/360	NE	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na

NE (ang. not estimable) - nie oszacowano

Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).



Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).



6.1.10 Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie, średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane oraz łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:

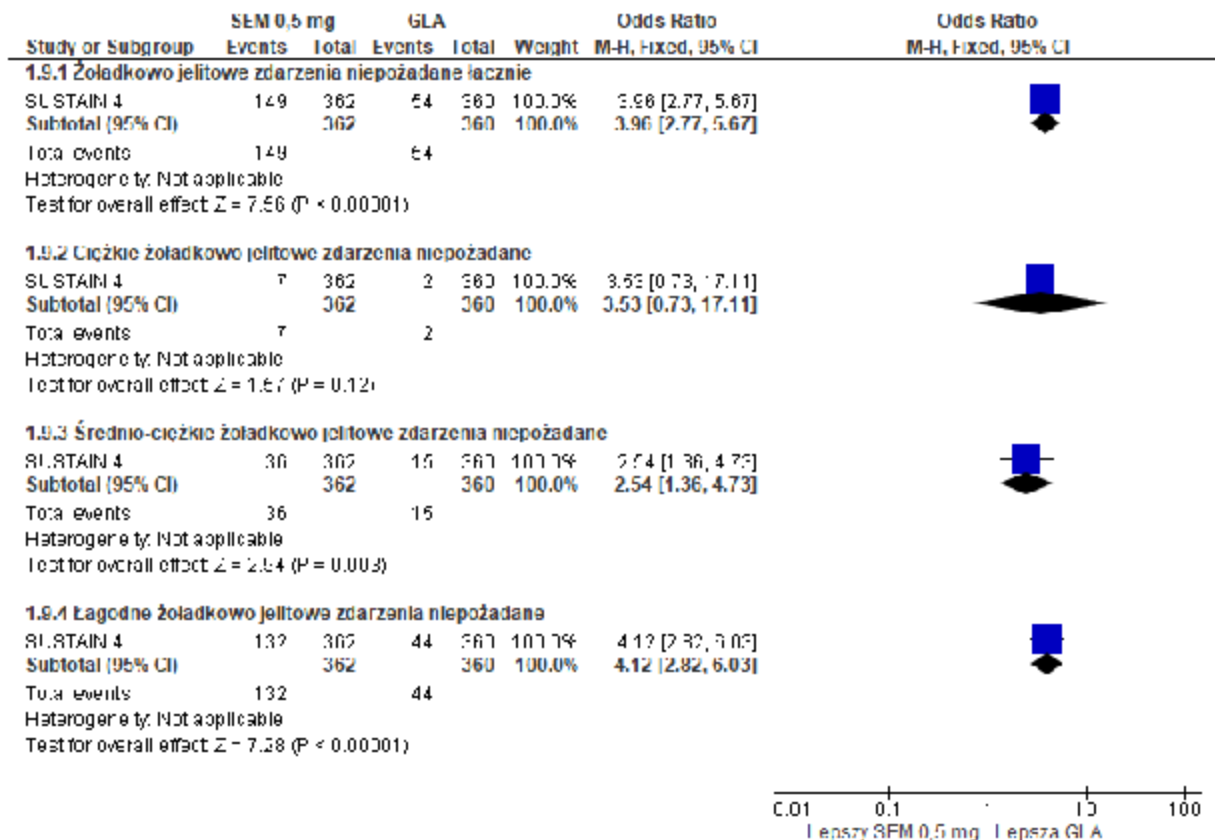
- Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie: OR=3,96 [95%CI: 2,77; 5,67], $p < 0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,20; 0,32]; $p < 0,00001$; NNH_{30 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5].
- Średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane: OR=2,54 [95%CI: 1,36; 4,73], $p = 0,003$; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,09]; $p = 0,002$; NNH_{30 tyg.}=17 [95%CI: 10; 48].
- Łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane: OR= 4,12 [95%CI: 2,82; 6,03], $p < 0,00001$; RD=0,24 [95%CI: 0,18; 0,30]; $p < 0,00001$; NNH_{30 tyg.}=4 [95%CI: 3; 5].

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane był porównywalny w obu grupach.

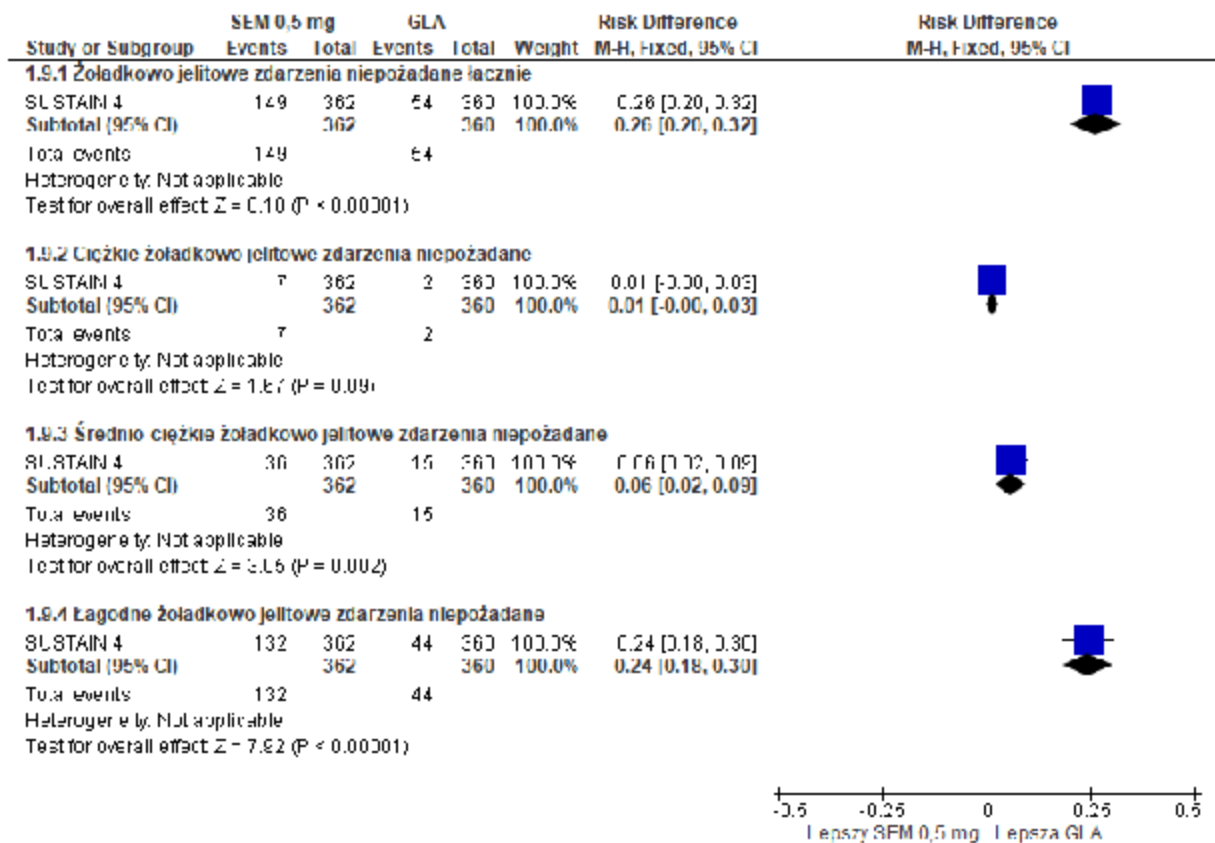
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	3,96 [2,77; 5,67]	<0,00001	0,26 [0,20; 0,32]	<0,00001	3 [3; 5]
Ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	362/360	3,53 [0,73; 17,11]	ns	0,01 [-0,00; 0,03]	ns	na
Średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	362/360	2,54 [1,36; 4,73]	0,003	0,06 [0,02; 0,09]	0,002	17 [10; 48]
Łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	362/360	4,12 [2,82; 6,03]	<0,00001	0,24 [0,18; 0,30]	<0,00001	4 [3; 5]

Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (OR).



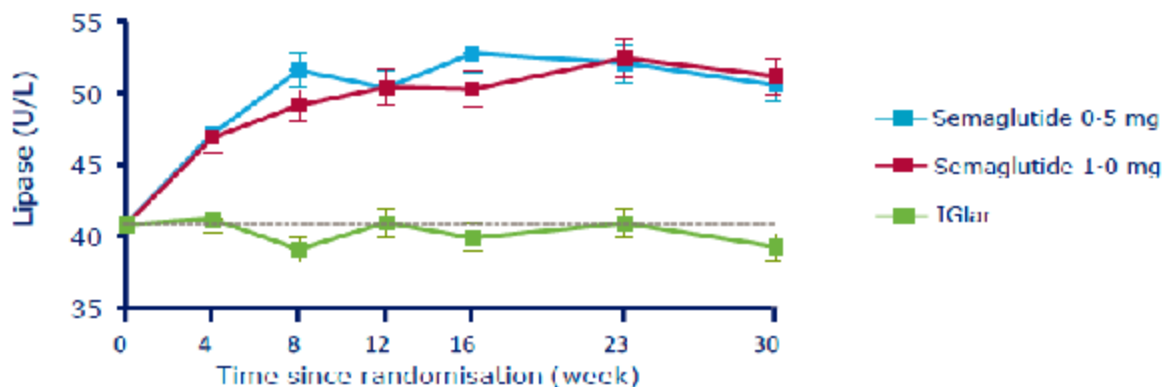
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (RD).



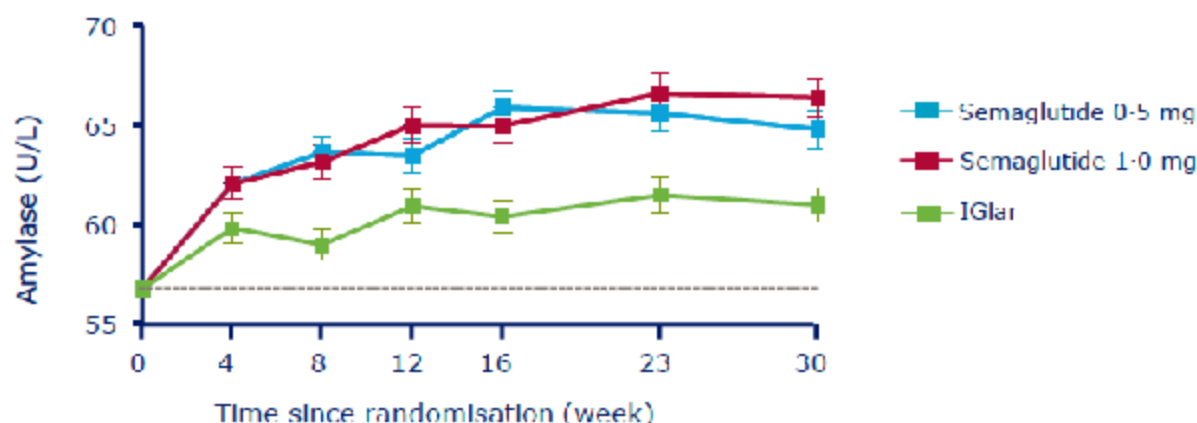
W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większe stężenie enzymów trzustkowych w porównaniu z GLA.

Średnie stężenie lipazy i amylazy wzrosły w znacznie większym stopniu przy użyciu semaglutylidu 0,5 mg w porównaniu z insuliną głargine (lipaza: $p < 0,0001$; amylaza: $p = 0,0031$).

Ryc. 36. Średnie stężenie lipazy w ciągu 30-tyg.



Ryc. 37. Średnie stężenie amylazy w ciągu 30 -tyg.



6.1.11 Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały nudności, biegunka, podwyższona lipaza, obniżony apetyt, wymioty oraz niestrawność w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:

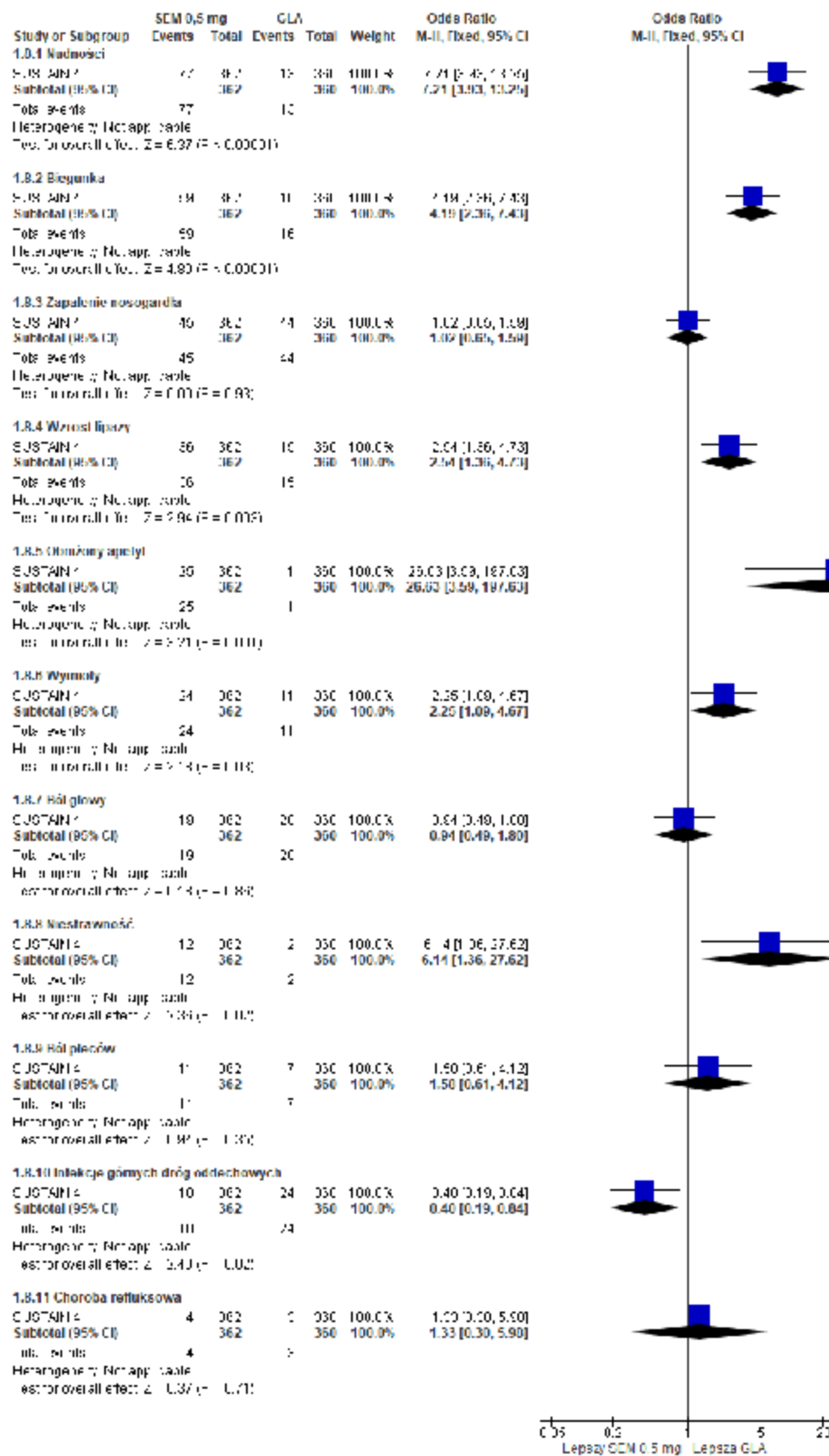
- Nudności: OR=7,21 [95%CI: 3,93; 13,25], $p < 0,00001$; RD=0,18 [95%CI: 0,13; 0,22]; $p < 0,00001$; NNH_{30 tyg.} = 5 [95%CI: 4; 7].
- Biegunka: OR=4,19 [95%CI: 2,36; 7,43], $p < 0,00001$; RD=0,12 [95%CI: 0,07; 0,16]; $p < 0,00001$; NNH_{30 tyg.} = 8 [95%CI: 6; 13].
- Podwyższona lipaza: OR=2,54 [95%CI: 1,36; 4,73], $p = 0,003$; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,09]; $p = 0,002$; NNH_{30 tyg.} = 17 [95%CI: 10; 48].
- Obniżony apetyt: OR=26,63 [95%CI: 3,59; 197,63], $p = 0,001$; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,09]; $p < 0,00001$; NNH_{30 tyg.} = 15 [95%CI: 10; 25].
- Wymioty: OR=2,25 [95%CI: 1,09; 4,67], $p = 0,03$; RD=0,04 [95%CI: 0,00; 0,07]; $p = 0,02$; NNH_{30 tyg.} = 27 [95%CI: 14; 219].
- Niestrawność: OR=6,14 [95%CI: 1,36; 27,62], $p = 0,02$; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05]; $p = 0,007$; NNH_{30 tyg.} = 36 [95%CI: 21; 131].

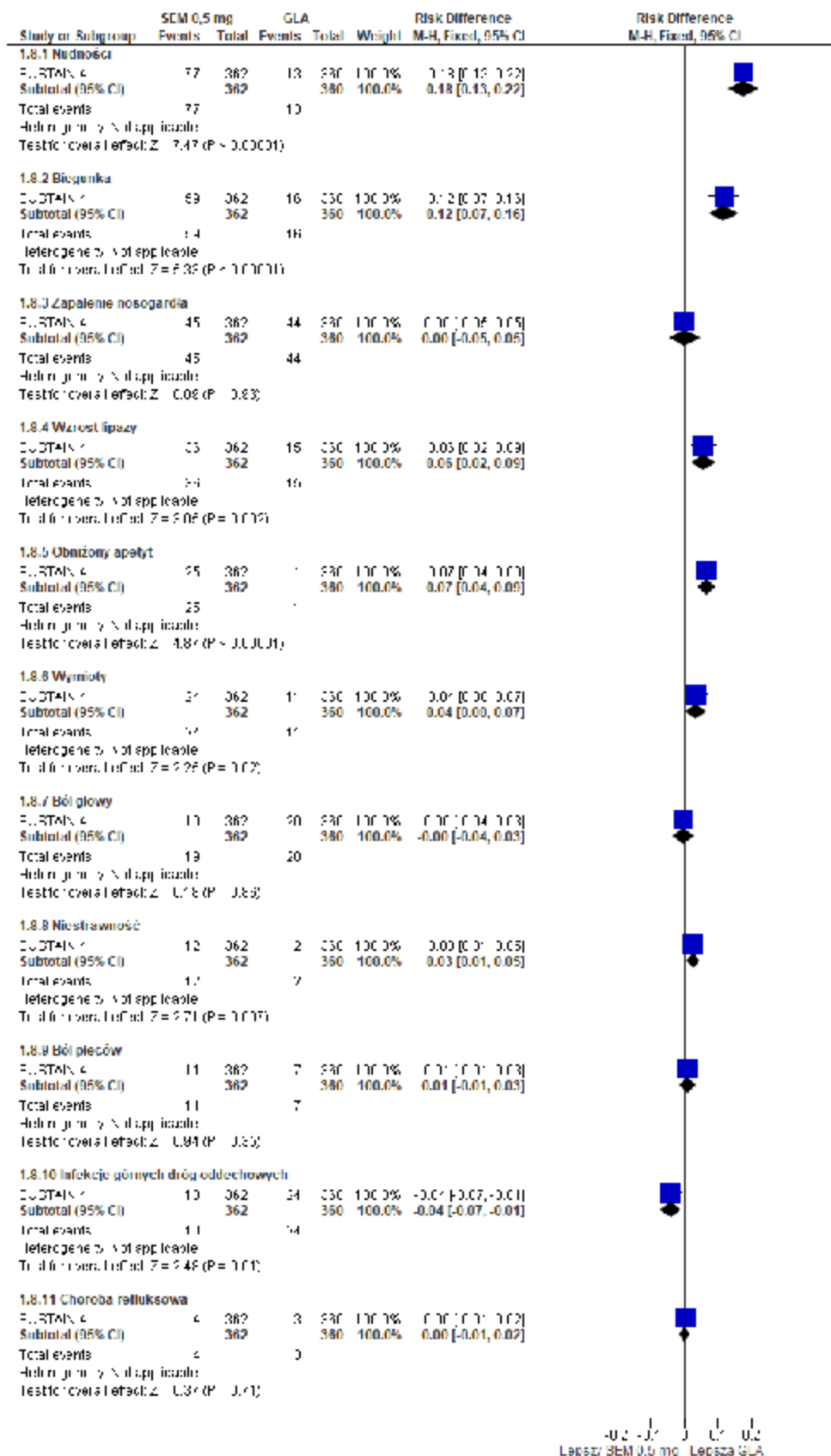
W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały infekcje górnego układu oddechowego w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,40 [95%CI: 0,19; 0,84], $p = 0,02$; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01]; $p = 0,01$; NNH_{30 tyg.} = 25 [95%CI: 14; 121].

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zapalenie gardła, ból głowy, ból pleców oraz chorobę refluksową był porównywalny w obu grupach.

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nudności	362/360	7,21 [3,93; 13,25]	<0,00001	0,18 [0,13; 0,22]	<0,00001	5 [4; 7]
Biegunka	362/360	4,19 [2,36; 7,43]	<0,00001	0,12 [0,07; 0,16]	<0,00001	8 [6; 13]
Zapalenie nosogardła	362/360	1,02 [0,65; 1,59]	ns	0,00 [-0,05; 0,05]	ns	na
Podwyższona lipaza	362/360	2,54 [1,36; 4,73]	0,003	0,06 [0,02; 0,09]	0,002	17 [10; 48]
Obniżony apetyt	362/360	26,63 [3,59; 197,63]	0,001	0,07 [0,04; 0,09]	<0,00001	15 [10; 25]
Wymioty	362/360	2,25 [1,09; 4,67]	0,03	0,04 [0,00; 0,07]	0,02	27 [14; 219]
Ból głowy	362/360	0,94 [0,49; 1,80]	ns	-0,00 [-0,04; 0,03]	ns	na
Niestrawność	362/360	6,14 [1,36; 27,62]	0,02	0,03 [0,01; 0,05]	0,007	36 [21; 131]
Ból pleców	362/360	1,58 [0,61; 4,12]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Infekcje górnego układu oddechowego	362/360	0,40 [0,19; 0,84]	0,02	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,01	25 [14; 121]
Choroba refluksowa	362/360	1,33 [0,30; 5,98]	ns	0,00 [-0,01; 0,02]	ns	na

Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów (OR).

Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów (RD).

6.1.12 Inne zdarzenia niepożądane

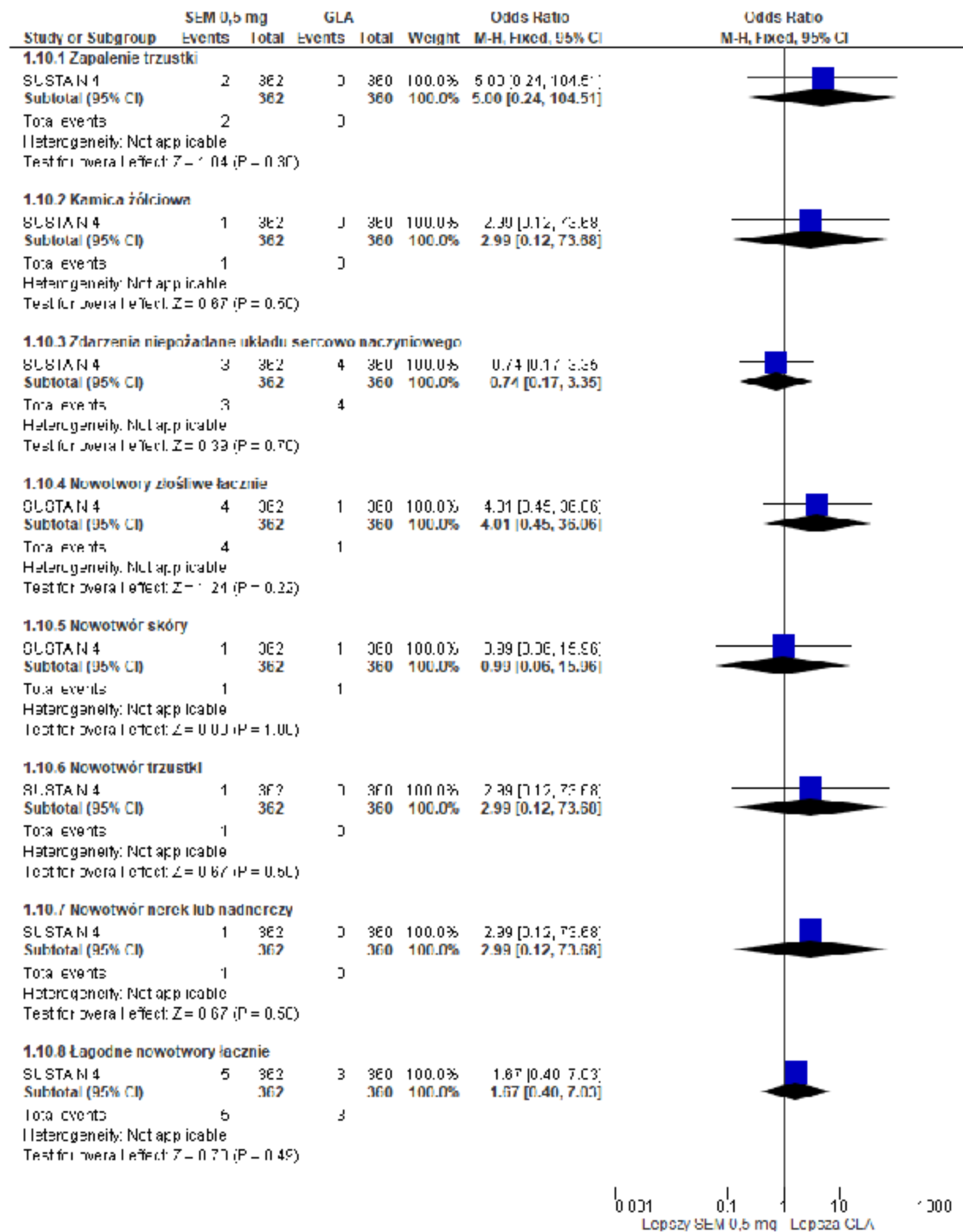
W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania zapalenia trzustki, kamicy żółciowej, nowotworów złośliwych, w tym nowotworu skóry, trzustki, nerek lub nadnerczy oraz łagodnych nowotworów była porównywalna w obu grupach.

Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane.

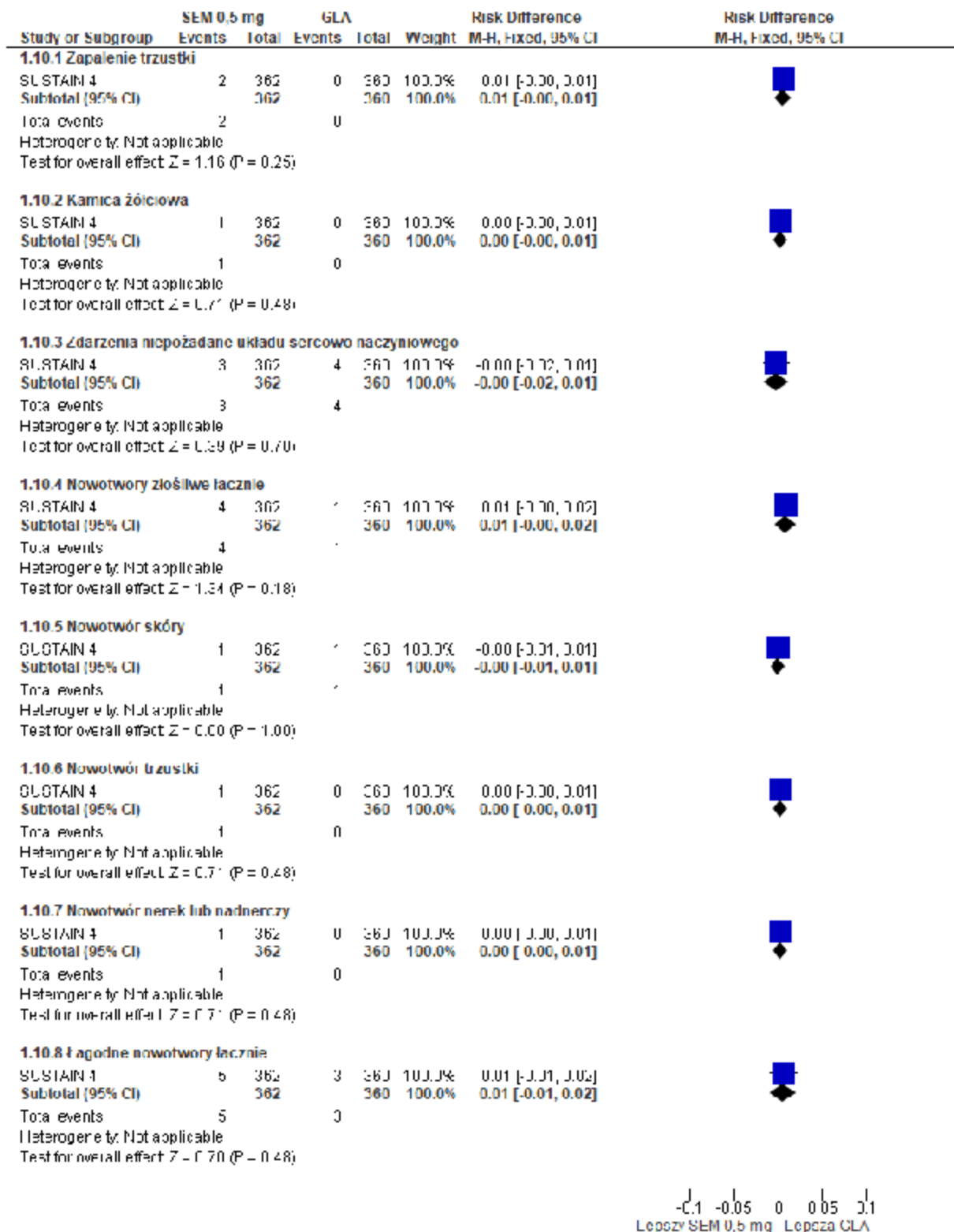
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie trzustki	362/360	5,00 [0,24; 104,51]	ns	0,01 [-0,00; 0,01]	ns	na
Kamica żółciowa	362/360	2,99 [0,12; 73,68]	ns	0,00 [-0,00; 0,01]	ns	na
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	362/360	0,74 [0,17; 3,35]	ns	-0,00 [-0,02; 0,01]	ns	na
Nowotwory złośliwe łącznie	362/360	4,01 [0,45; 36,06]	ns	0,01 [-0,00; 0,02]	ns	na
Nowotwór skóry	362/360	0,99 [0,06; 15,96]	ns	-0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Nowotwór jamy nosowo-gardłowej	362/360	NE	NE	NE	NE	NE
Nowotwór trzustki	362/360	2,99 [0,12; 73,68]	ns	0,00 [-0,00; 0,01]	ns	na
Nowotwór nerek lub nadnerczy	362/360	2,99 [0,12; 73,68]	ns	0,00 [-0,00; 0,01]	ns	na
Łagodne nowotwory łącznie	362/360	1,67 [0,40; 7,03]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na

NE (ang. not estimable) - nie oszacowano

Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD).



6.2 SEM 1 mg vs GLA

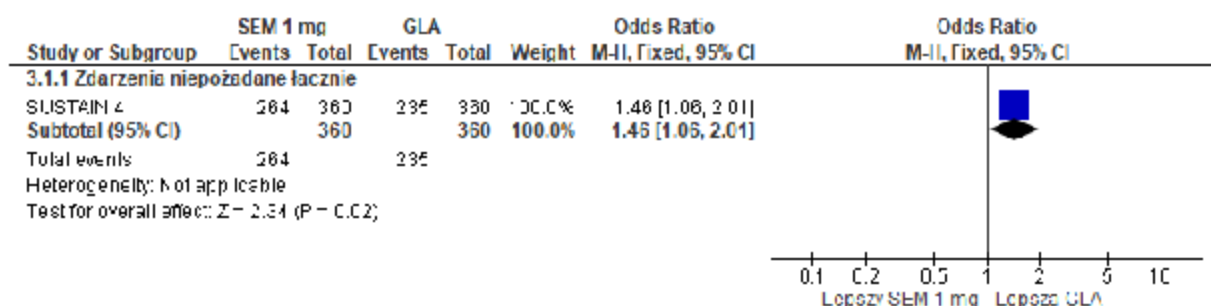
6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg występowały zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=1,46 [95%CI: 1,06; 2,01], $p=0,02$; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,15]; $p=0,02$; $NNH_{30 \text{ tyg.}}=12$ [95%CI: 6; 74].

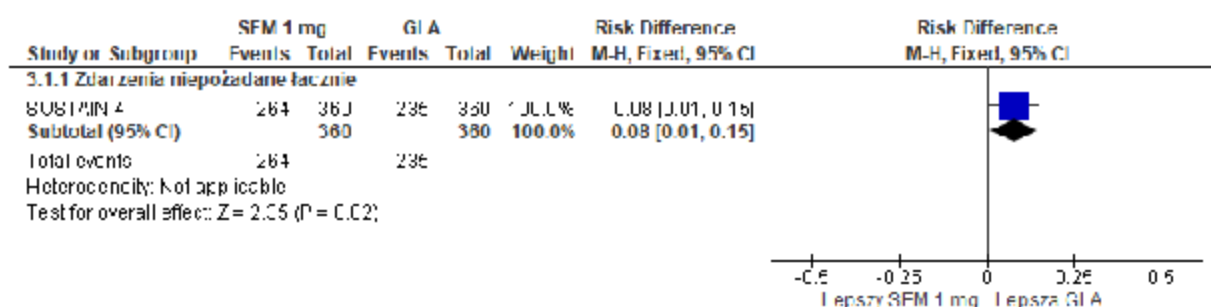
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	1,46 [1,06; 2,01]	0,02	0,08 [0,01; 0,15]	0,02	12 [6; 74]

Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



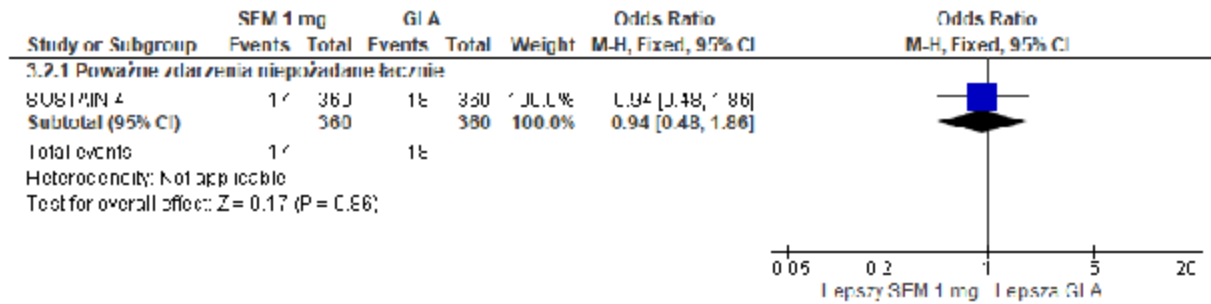
6.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w obu grupach.

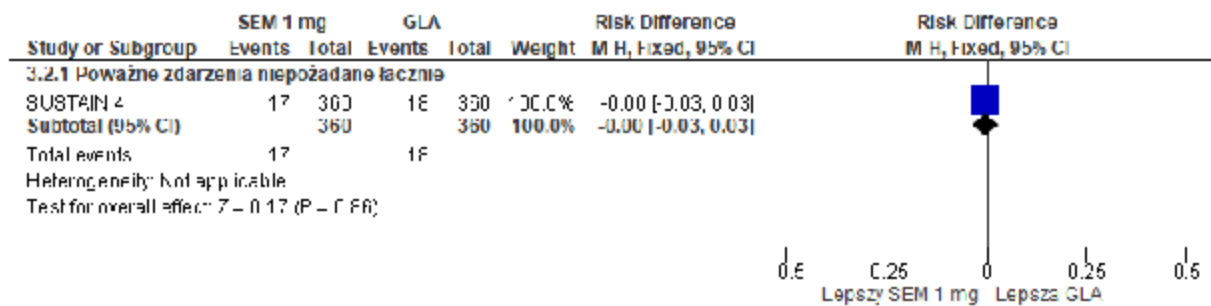
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	0,94 [0,48; 1,86]	ns	-0,00 [-0,03; 0,03]	ns	na

Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



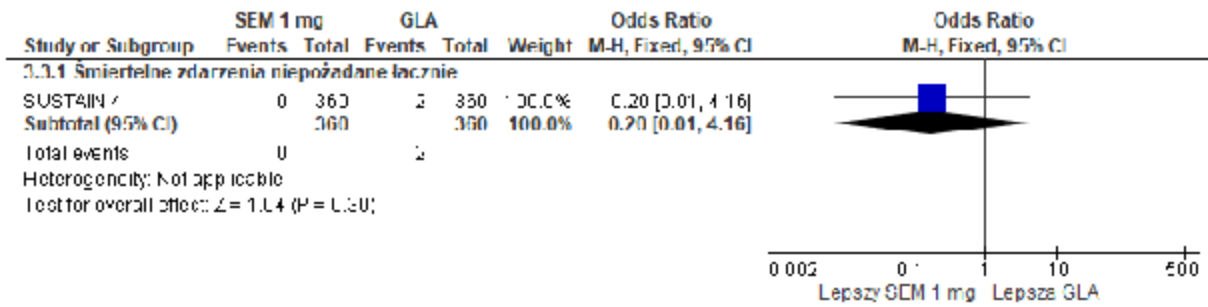
6.2.3 Zgony

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg nie odnotowano zgonów, natomiast w grupie GLA zaobserwowano 2 zgony sercowo-naczyniowe. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

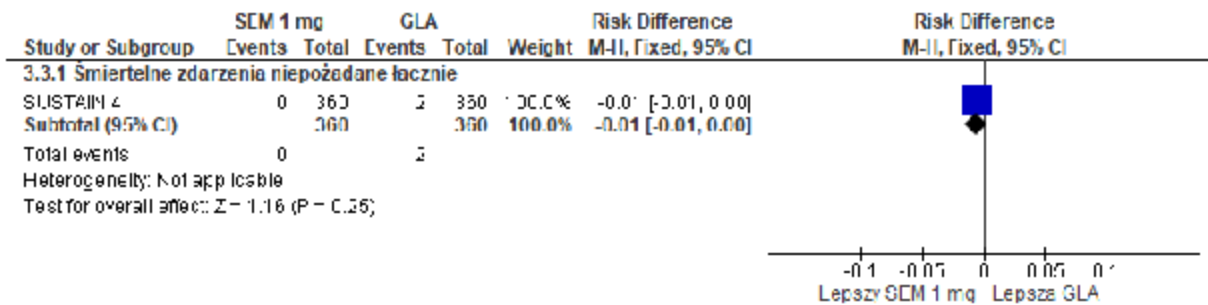
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zgony.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	360/360	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,01 [-0,01; 0,00]	ns	na

Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zgony (OR).



Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zgony (RD).



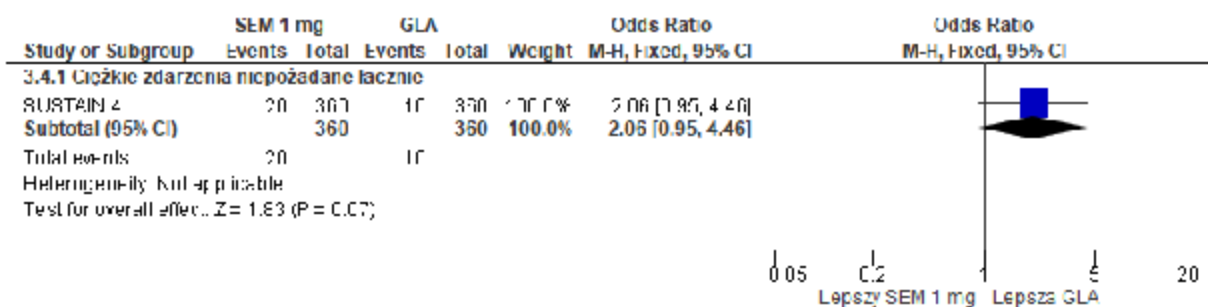
6.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w obu grupach.

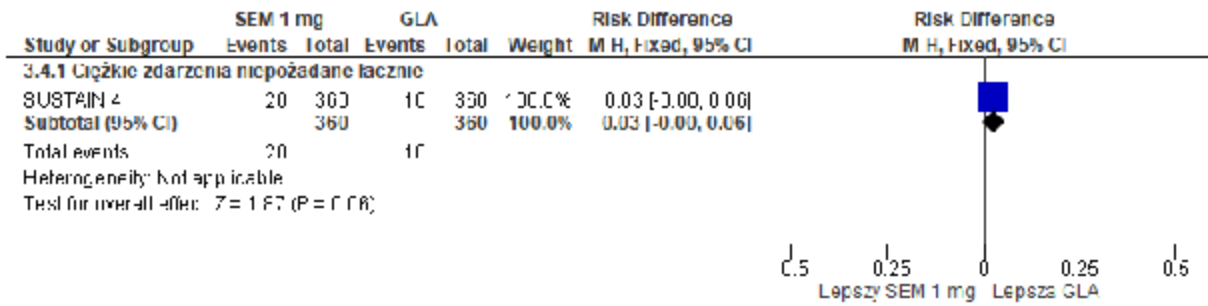
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	2,06 [0,95; 4,46]	ns	0,03 [-0,00; 0,06]	ns	na

Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



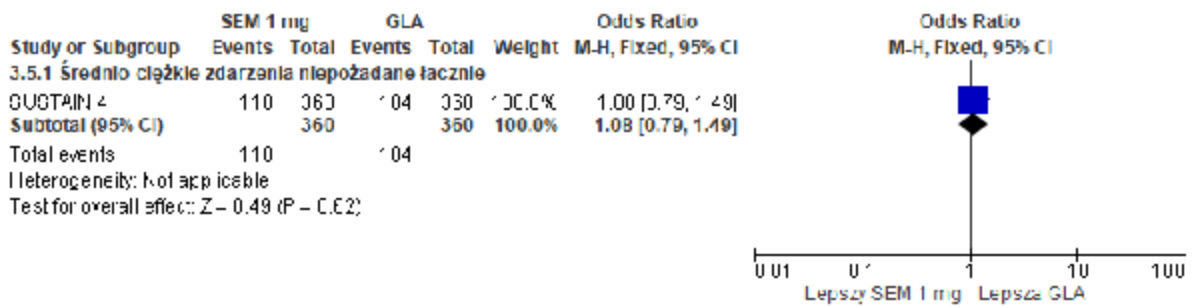
6.2.5 Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania średnio-ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach semaglutynu 1 mg i insuliny glargine.

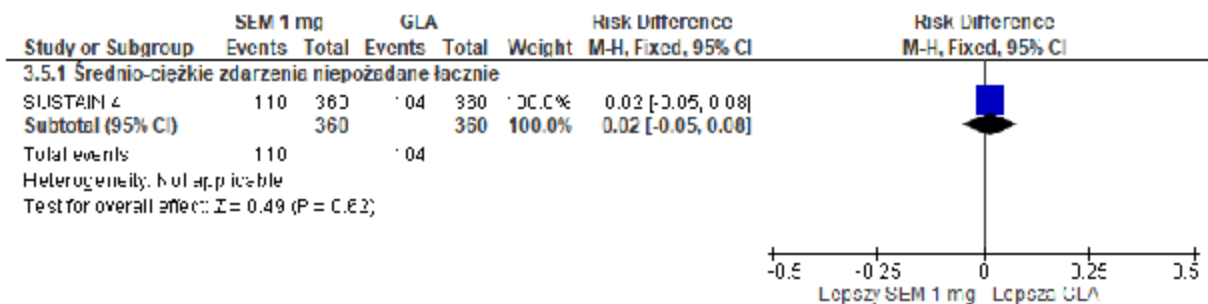
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	1,08 [0,79; 1,49]	ns	0,02 [-0,05; 0,08]	ns	na

Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



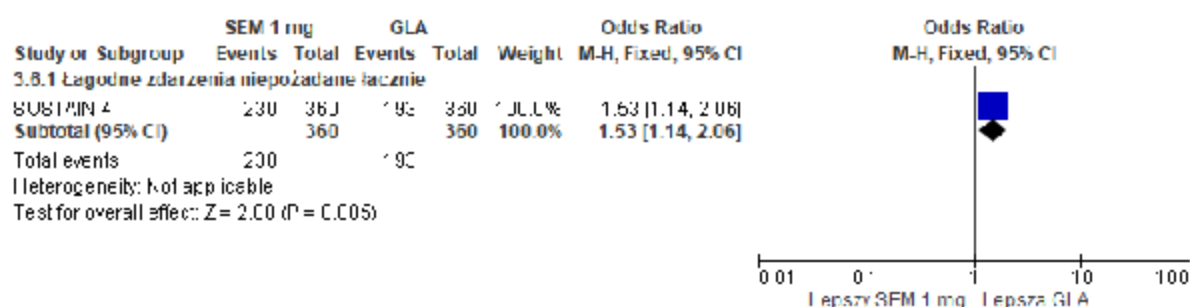
6.2.6 Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg występowały łagodne zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=1,53 [95%CI: 1,14; 2,06], p=0,005; RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,17]; p=0,005; NNH30 tyg.=9 [95%CI: 5; 32].

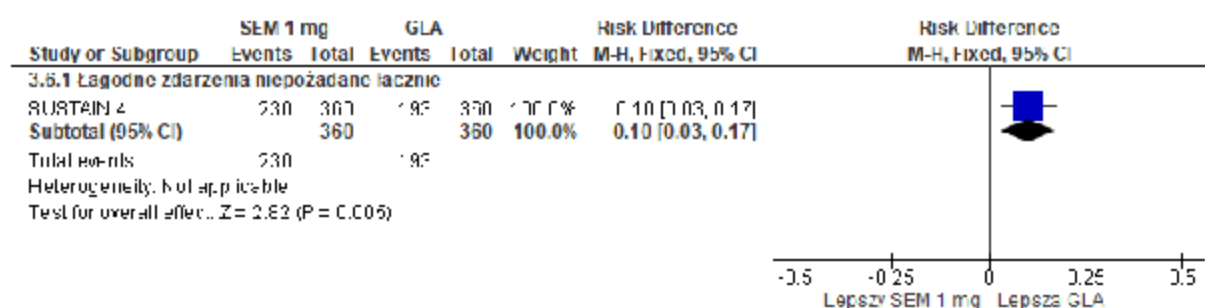
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	1,53 [1,14; 2,06]	0,005	0,10 [0,03; 0,17]	0,005	9 [5; 32]

Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.2.7 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

W badaniu SUSTAIN 4 istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie w porównaniu z GLA.

Uzyskano następujące wyniki: OR=7,22 [95%CI: 2,50; 20,84], p=0,0003; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09]; p<0,0001; NNH_{30 tyg.}=15 [95%CI: 10; 28].

Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia istotnie statystycznie częściej występowały w grupie SEM 1 mg w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=41,17 [95%CI: 2,48; 684,52], p=0,01; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,08]; p<0,0001; NNH_{30 tyg.}=18 [95%CI: 13; 34].

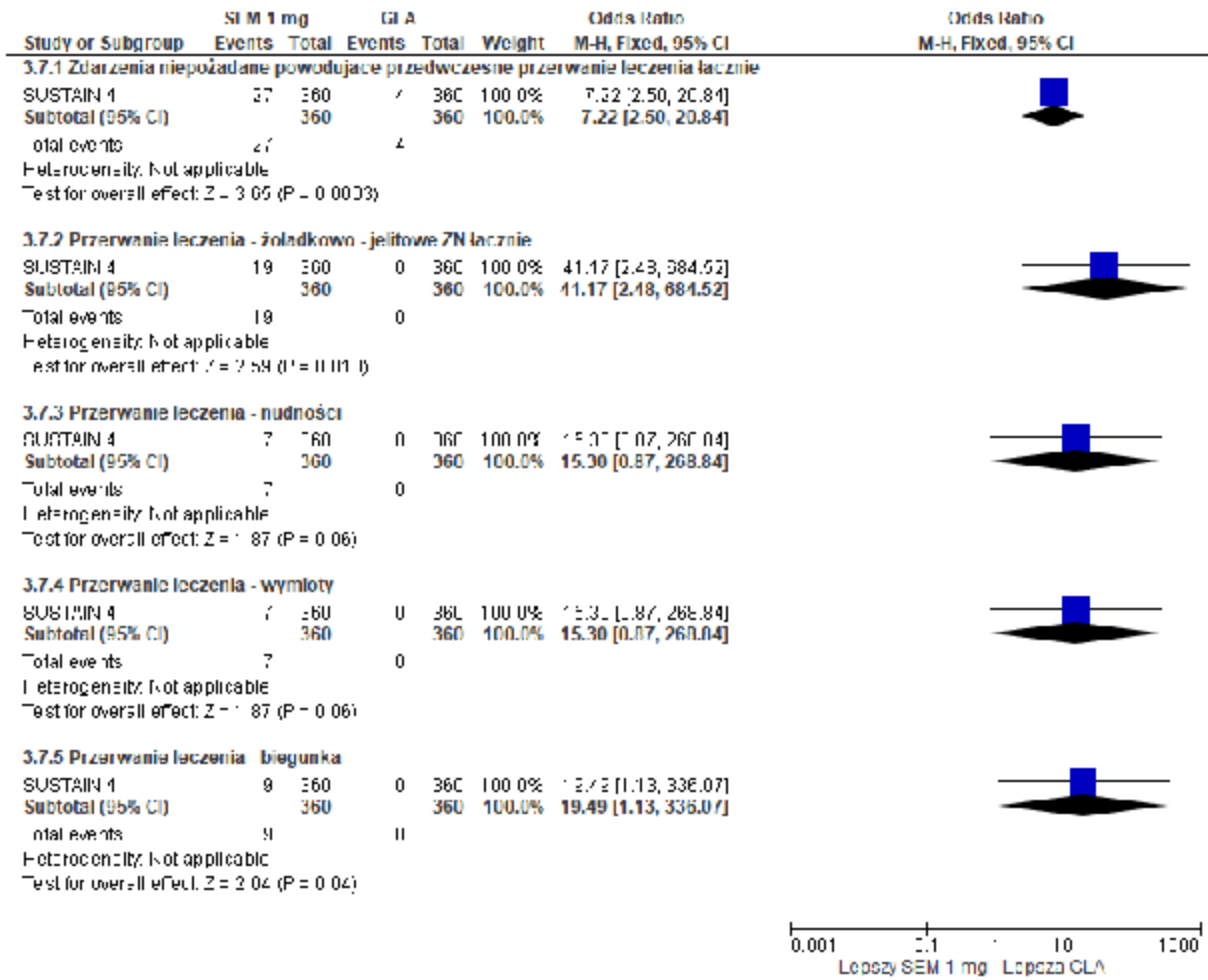
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia takie jak: nudności, wymioty, biegunka, istotnie statystycznie częściej występowały w grupie interwencji (SEM 1 mg) w porównaniu z insuliną glargine. W przypadku nudności i wymiotów wyniki uzyskały istotność statystyczną tylko dla parametru bezwzględne.

- Nudności: RD=0,02 [95%CI: 0,00; 0,03]; p=0,01; NNH_{30 tyg.}=51 [95%CI: 28; 235].
- Wymioty: RD=0,02 [95%CI: 0,00; 0,03]; p=0,01; NNH_{30 tyg.}=51 [95%CI: 28; 235].
- Biegunka: OR=19,49 [95%CI: 1,13; 336,07]; p=0,04; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,04]; p=0,004; NNH_{30 tyg.}=40 [95%CI: 23; 124].

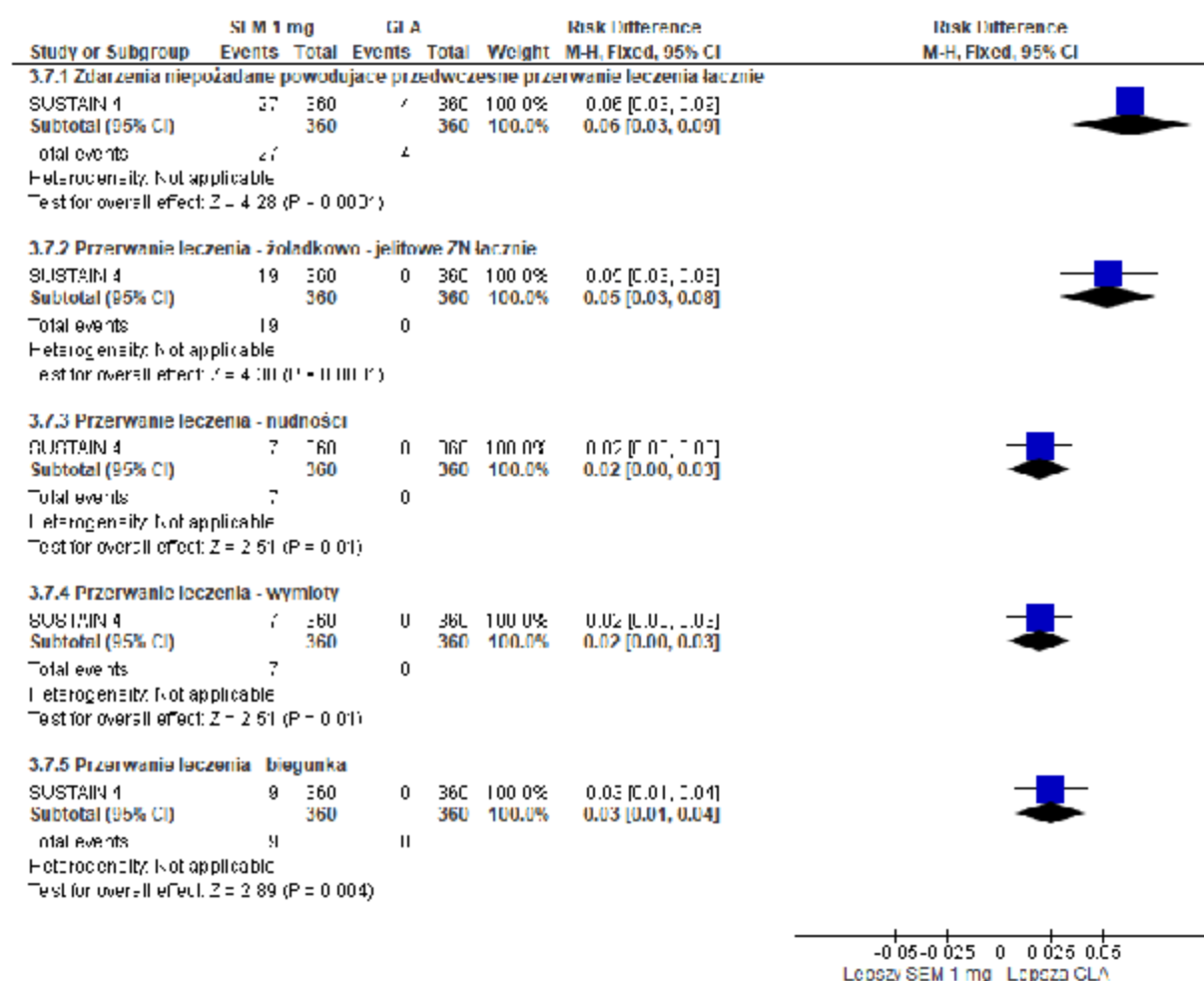
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	360/360	7,22 [2,50; 20,84]	0,0003	0,06 [0,03; 0,09]	<0,0001	15 [10; 28]
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	41,17 [2,48; 684,52]	0,01	0,05 [0,03; 0,08]	<0,0001	18 [13; 34]
Nudności	360/360	15,30 [0,87; 268,84]	ns	0,02 [0,00; 0,03]	0,01	51 [28; 235]
Wymioty	360/360	15,30 [0,87; 268,84]	ns	0,02 [0,00; 0,03]	0,01	51 [28; 235]
Biegunka	360/360	19,49 [1,13; 336,07]	0,04	0,03 [0,01; 0,04]	0,004	40 [23; 124]

Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).



Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.2.8 Hipoglikemia

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,50 [95%CI: 0,28; 0,87], p=0,02; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01]; p=0,01; NNH_{30 tyg.}=20 [95%CI: 11; 96].

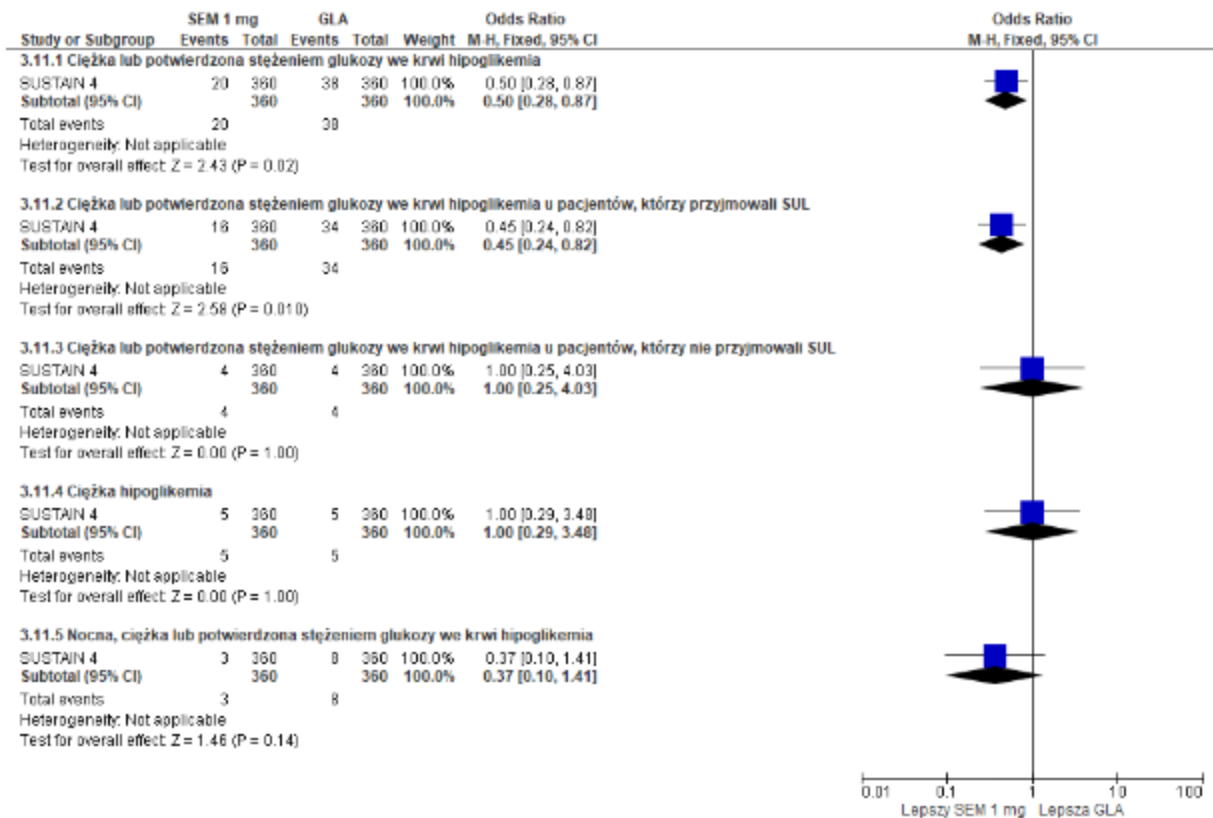
Większość epizodów hipoglikemii w obu grupach zaobserwowano u pacjentów, którzy dodatkowo przyjmowali sulfonilomocznik. Jednak w porównaniu z insuliną glarginę w grupie SEM 1 mg odnotowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów (którzy przyjmowali sulfonilomocznik), u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,45 [95%CI: 0,24; 0,82], p=0,01; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01]; p=0,008; NNH_{30 tyg.}=20 [95%CI: 11; 76].

W grupie SEM 1 mg odnotowano także mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała: ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia (pacjenci, którzy nie przyjmowali sulfonilomocznika), ciężka hipoglikemia, nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

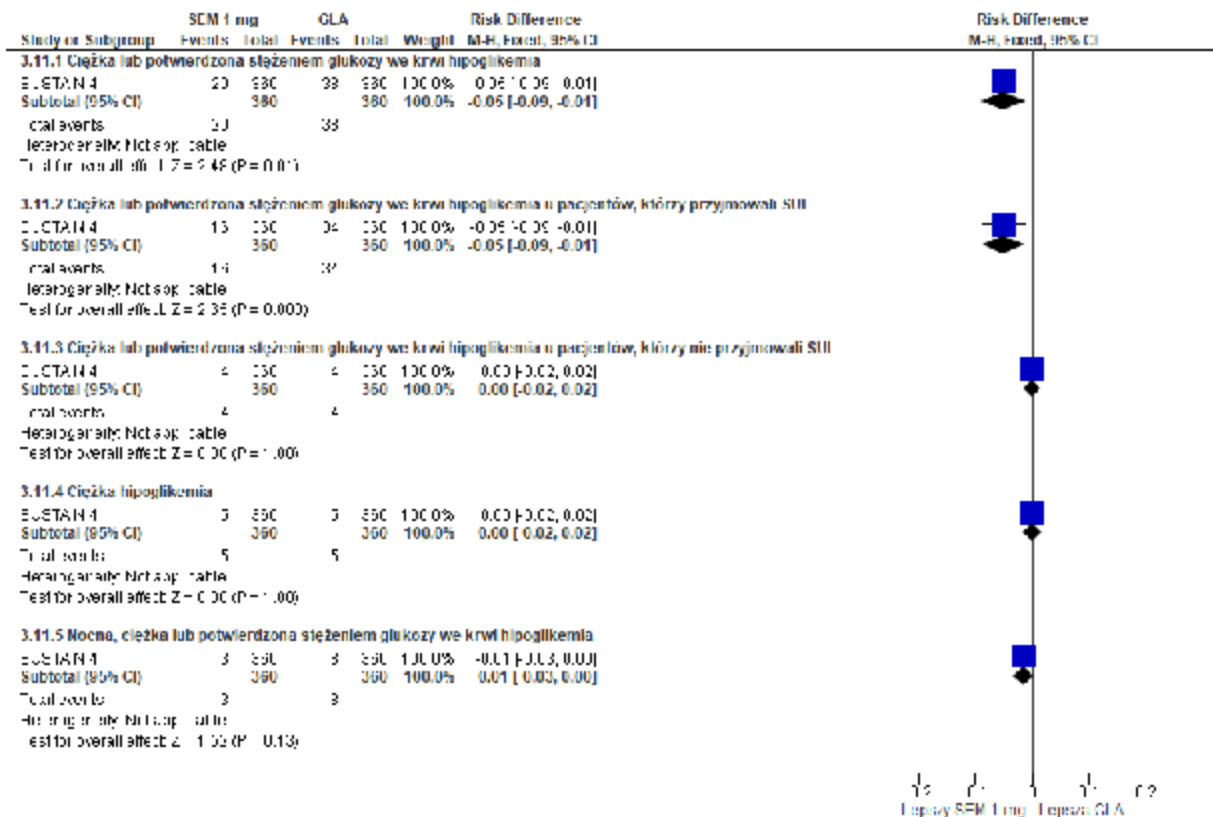
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Hipoglikemia.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	360/360	0,50 [0,28; 0,87]	0,02	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,01	20 [11; 96]
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy przyjmowali sulfonilomocznik	360/360	0,45 [0,24; 0,82]	0,01	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,008	20 [11; 76]
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy nie przyjmowali sulfonilomocznika	360/360	1,00 [0,25; 4,03]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	360/360	1,00 [0,29; 3,48]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	360/360	0,37 [0,10; 1,41]	ns	-0,01 [-0,03; 0,00]	ns	na

Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Hipoglikemia (OR).



Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Hipoglikemia (RD).



6.2.9 Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego

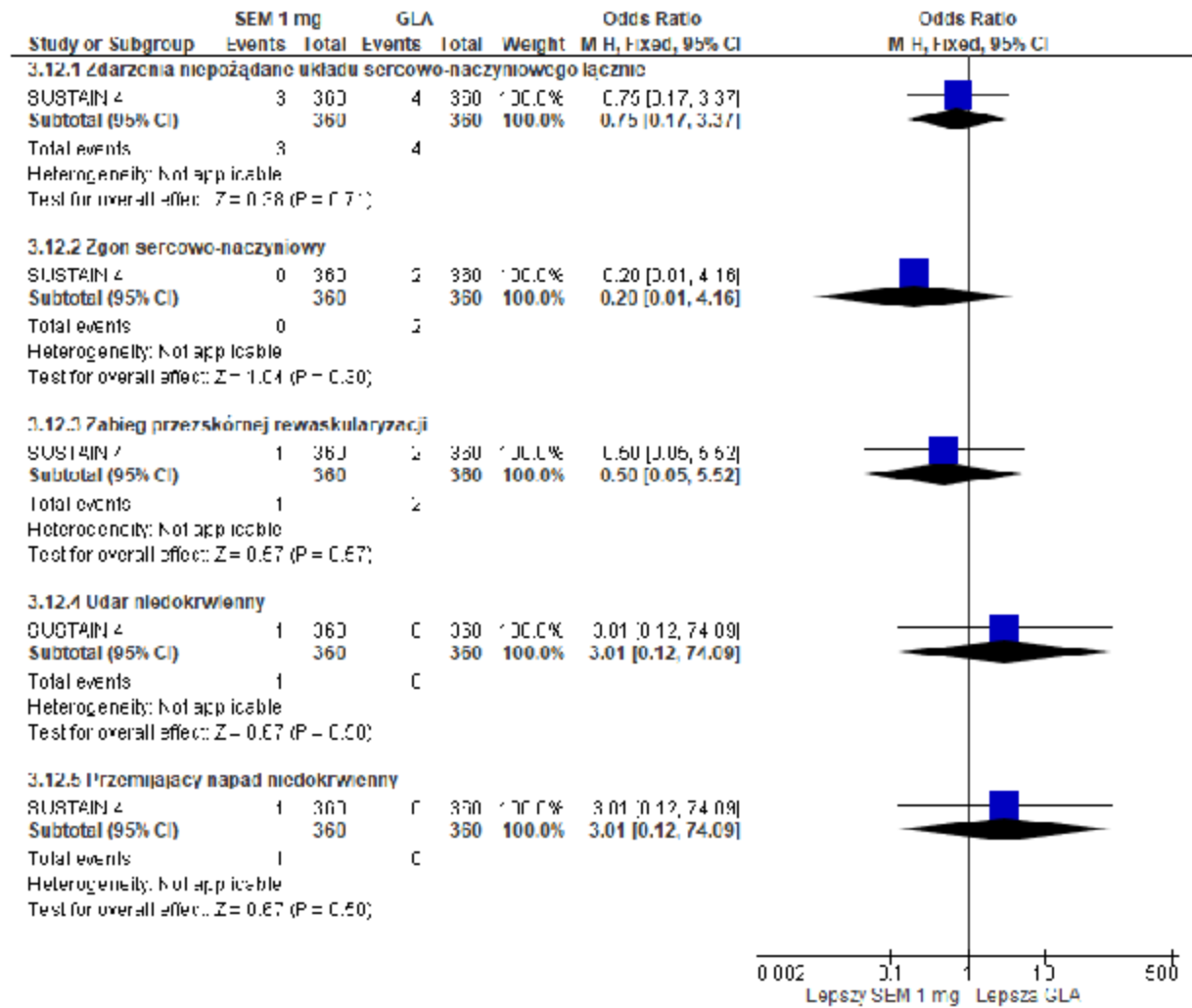
W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg zaobserwowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie w porównaniu z GLA. W grupie SEM 1 mg nie odnotowano zgonu sercowo-naczyniowego, podczas gdy w grupie GLA zaobserwowano 2 zgony. W grupie SEM 1 mg zaobserwowano 1 udar niedokrwienny oraz 1 przemijający udar niedokrwienny, natomiast w grupie GLA nie odnotowano takich zdarzeń niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg przezskórnej rewaskularyzacji był podobny w grupach SEM 1 mg i GLA. Wyniki w zakresie tych punktów końcowych nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.

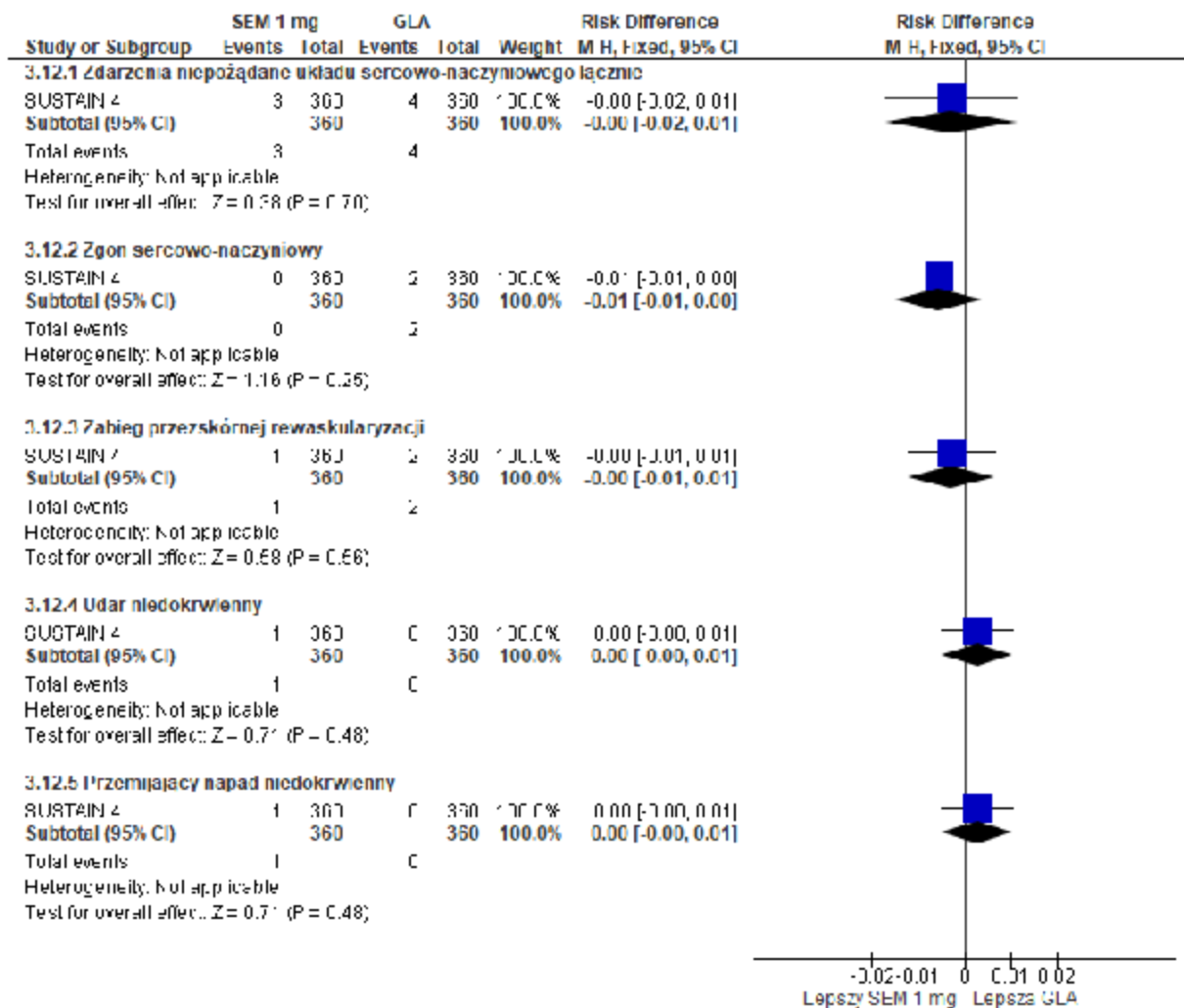
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie	360/360	0,75 [0,17; 3,37]	ns	-0,00 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zgon sercowo-naczyniowy	360/360	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,01 [-0,01; 0,00]	ns	na
Zabieg przezskórnej rewaskularyzacji	360/360	0,50 [0,05; 5,52]	ns	-0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Udar niedokrwienny	360/360	3,01 [0,12; 74,09]	ns	0,00 [-0,00; 0,01]	ns	na
Przemijający udar niedokrwienny	360/360	3,01 [0,12; 74,09]	ns	0,00 [-0,00; 0,01]	ns	na

NE (ang. *not estimable*) - nie oszacowano.

Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).



Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).



6.2.10 Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie, średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane oraz łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:

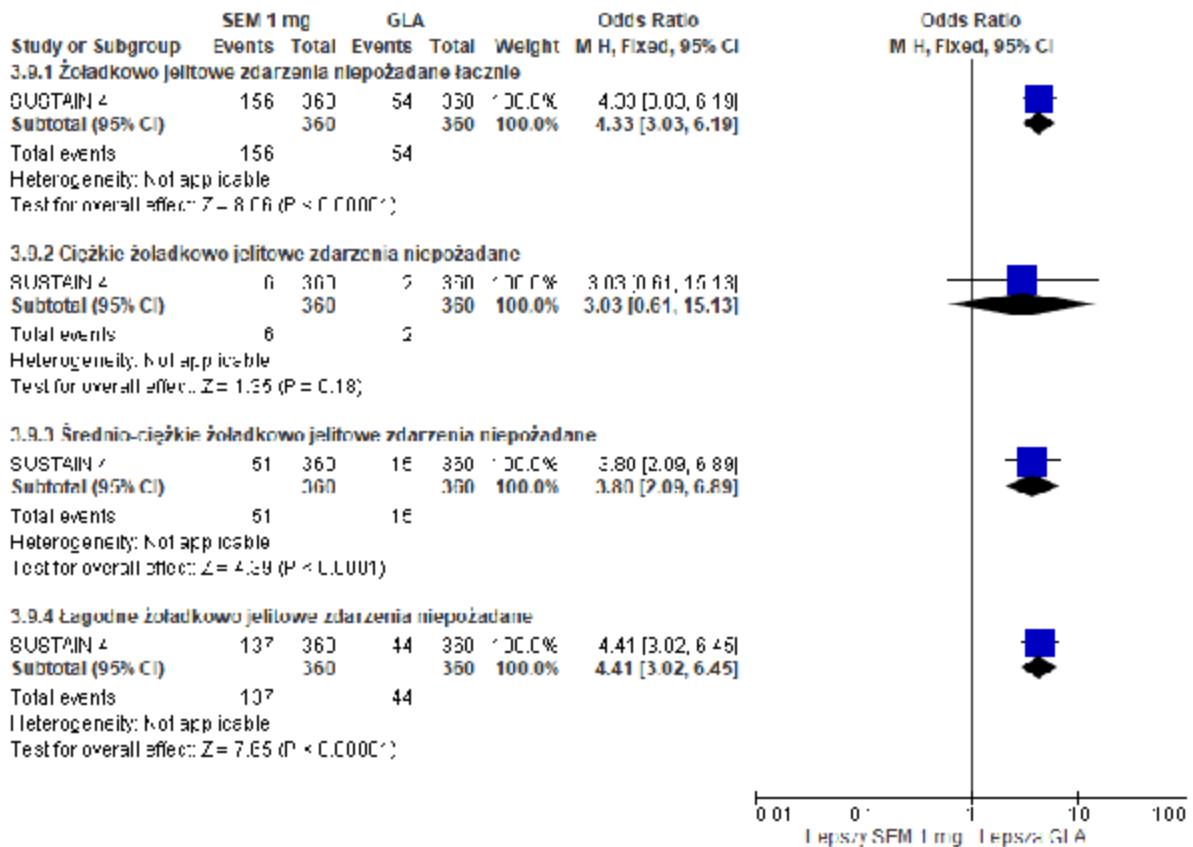
- Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie: OR=4,33 [95%CI: 3,03; 6,19], $p < 0,00001$; RD=0,28 [95%CI: 0,22; 0,35]; $p < 0,00001$; NNH_{30 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4].
- Średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane: OR=3,80 [95%CI: 2,09; 6,89], $p < 0,0001$; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14]; $p < 0,00001$; NNH_{30 tyg.}=10 [95%CI: 7; 17].
- Łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane: OR=4,41 [95%CI: 3,02; 6,45], $p < 0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,20; 0,32]; $p < 0,00001$; NNH_{30 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5].

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane był porównywalny w obu grupach.

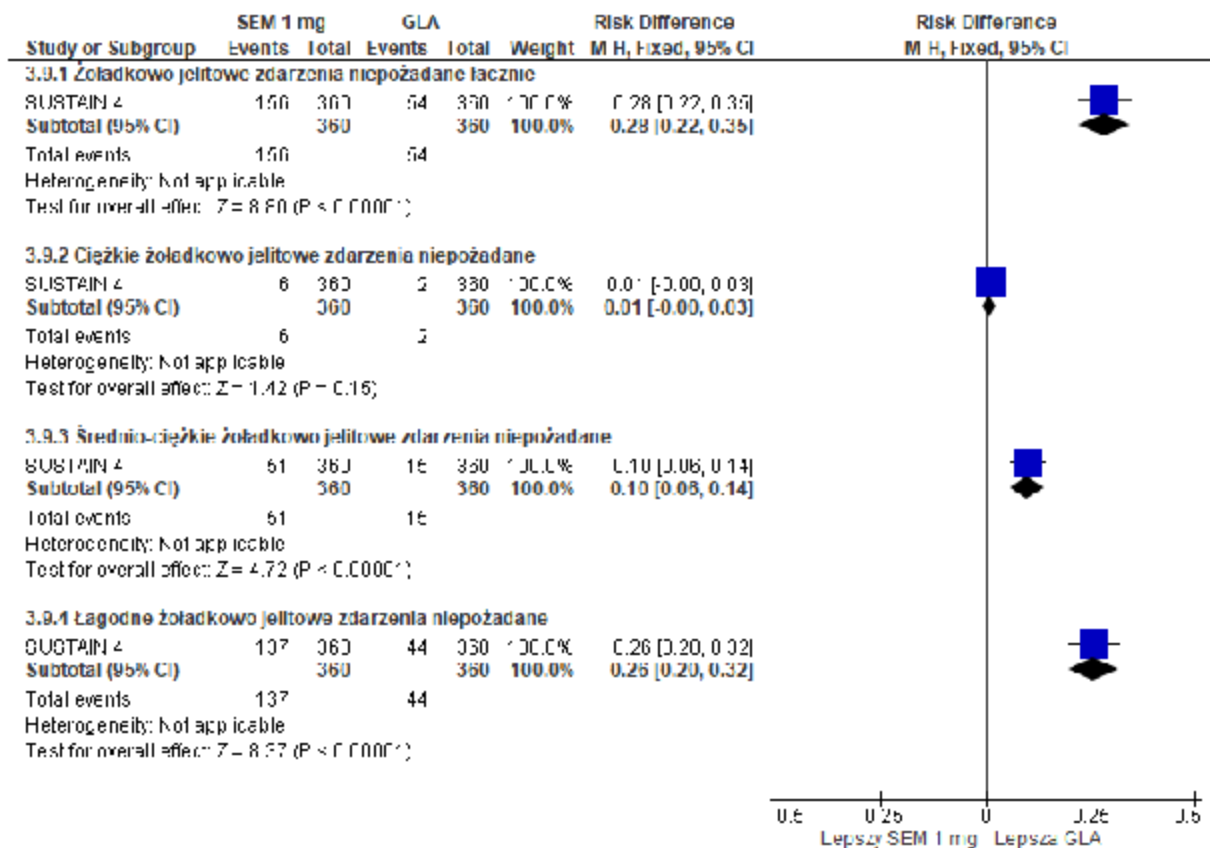
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	4,33 [3,03; 6,19]	<0,00001	0,28 [0,22; 0,35]	<0,00001	3 [2 ;4]
Ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	360/360	3,03 [0,61; 15,13]	ns	0,01 [-0,00; 0,03]	ns	na
Średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	360/360	3,80 [2,09; 6,89]	<0,0001	0,10 [0,06; 0,14]	<0,00001	10 [7; 17]
Łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	360/360	4,41 [3,02; 6,45]	<0,00001	0,26 [0,20; 0,32]	<0,00001	3 [3; 5]

Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (OR).



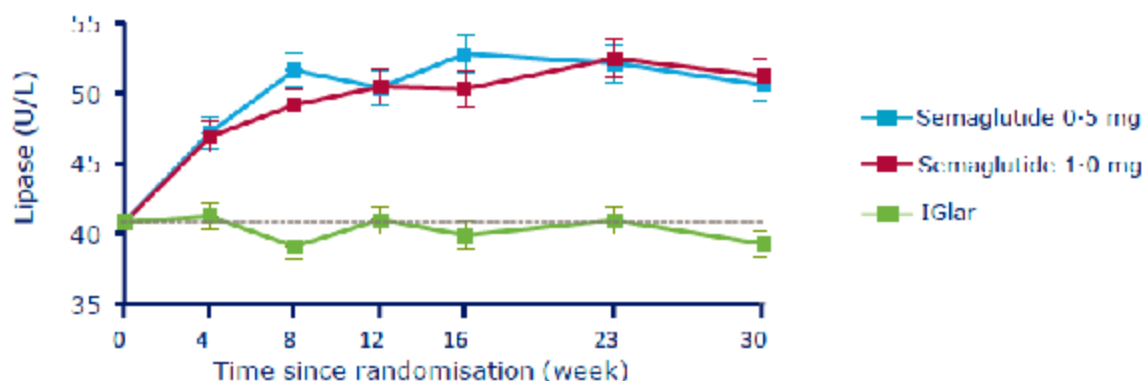
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (RD).



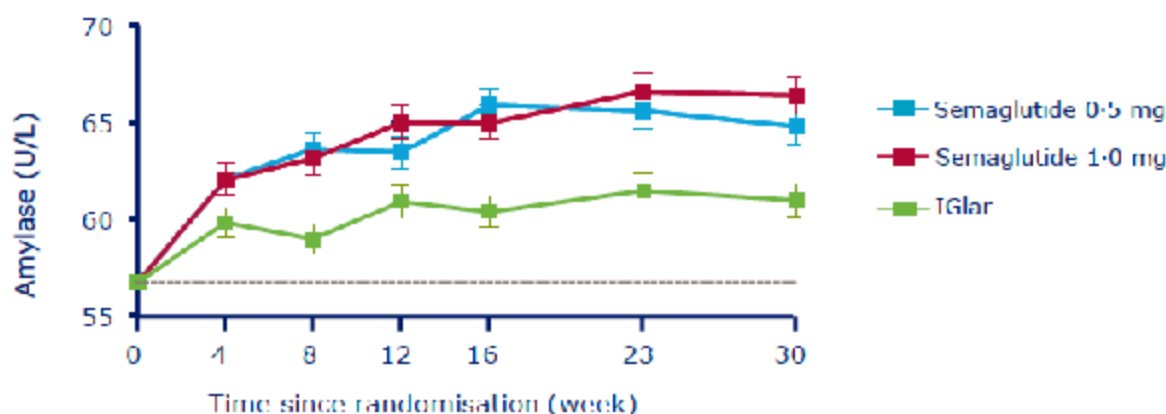
W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większe stężenie enzymów trzustkowych w porównaniu z GLA.

Średnia lipaza i amylaza wzrosły w znacznie większym stopniu przy użyciu semaglutylidu 1 mg w porównaniu z insuliną głarginę (lipaza: $p < 0,0001$; amylaza: $p = 0,0031$).

Ryc. 62. Średnie stężenie lipazy w ciągu 30-tyg.



Ryc. 63. Średnie stężenie amylazy w ciągu 30 tyg.



6.2.11 Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały nudności, biegunka, podwyższona lipaza, obniżony apetyt, wymioty, ból głowy oraz niestrawność w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:

- Nudności: OR=7,63 [95%CI: 4,16; 13,99], $p < 0,00001$; RD=0,19 [95%CI: 0,14; 0,23]; $p < 0,00001$; NNH_{30 tyg.}=5 [95%CI: 4; 7].
- Biegunka: OR=5,10 [95%CI: 2,90; 8,98], $p < 0,00001$; RD=0,15 [95%CI: 0,10; 0,19]; $p < 0,00001$; NNH_{30 tyg.}=6 [95%CI: 5; 9].
- Podwyższona lipaza: OR=2,79 [95%CI: 1,51; 5,17], $p = 0,001$; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,10]; $p = 0,0006$; NNH_{30 tyg.}=15 [95%CI: 9; 35].
- Obniżony apetyt: OR=37,44 [95%CI: 5,10; 275,07], $p = 0,0004$; RD=0,09 [95%CI: 0,06; 0,12]; $p < 0,00001$; NNH_{30 tyg.}=10 [95%CI: 8; 16].
- Wymioty: OR=2,68 [95%CI: 1,31; 5,46], $p = 0,007$; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08]; $p = 0,005$; NNH_{30 tyg.}= 21 [95%CI: 12; 69].
- Ból głowy: OR=2,13 [95%CI: 1,22; 3,71], $p = 0,008$; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10]; $p = 0,007$; NNH_{30 tyg.}=18 [95%CI: 10; 65].
- Niestrawność: OR=12,79 [95%CI: 3,00; 54,52], $p = 0,0006$; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09]; $p < 0,00001$; NNH_{30 tyg.}=16 [95%CI: 11; 29].

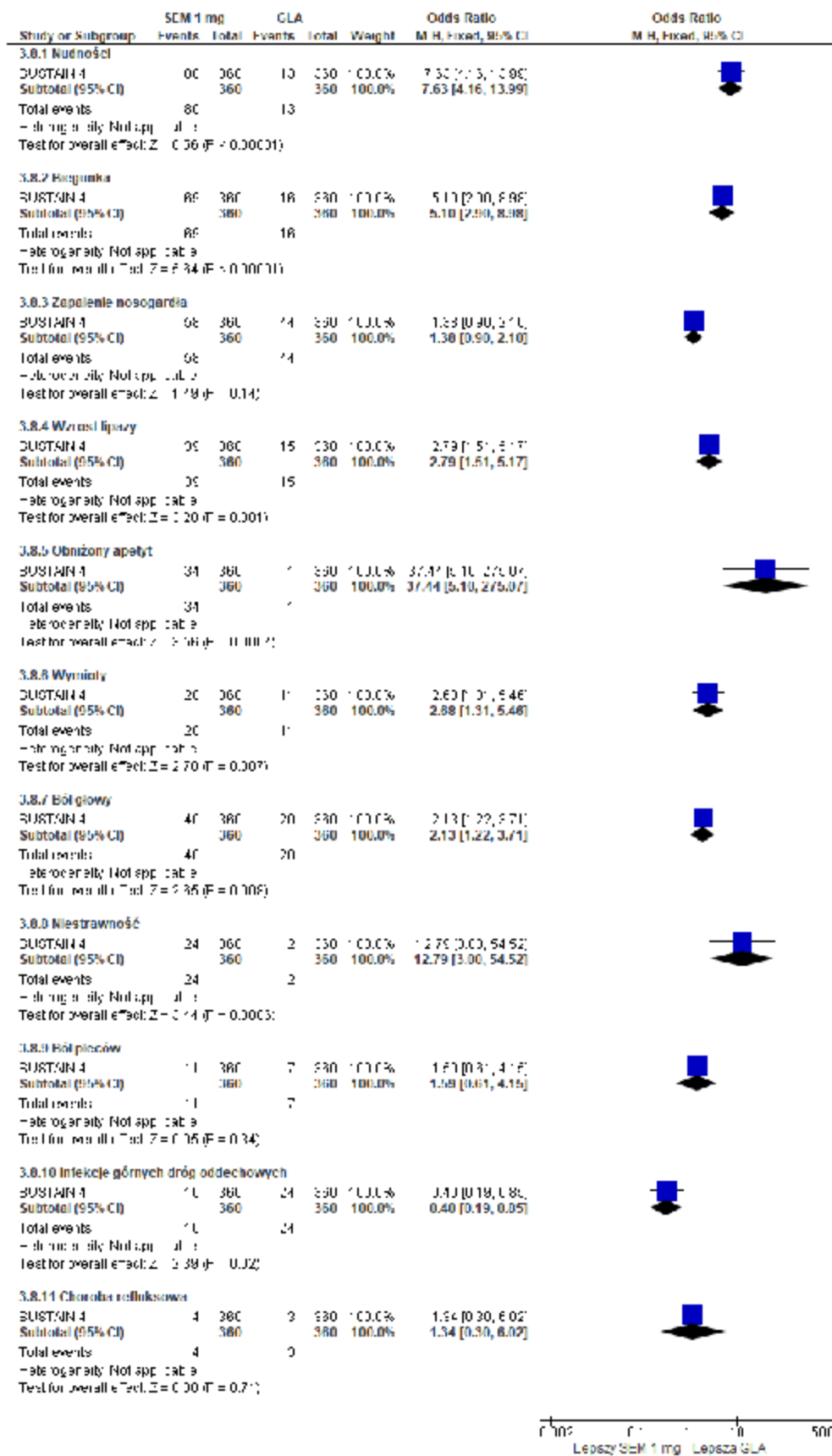
W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały infekcje górnego układu oddechowego w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,40 [95%CI: 0,19; 0,85], $p = 0,02$; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01]; $p = 0,01$; NNH_{30 tyg.}=25 [95%CI: 14; 124].

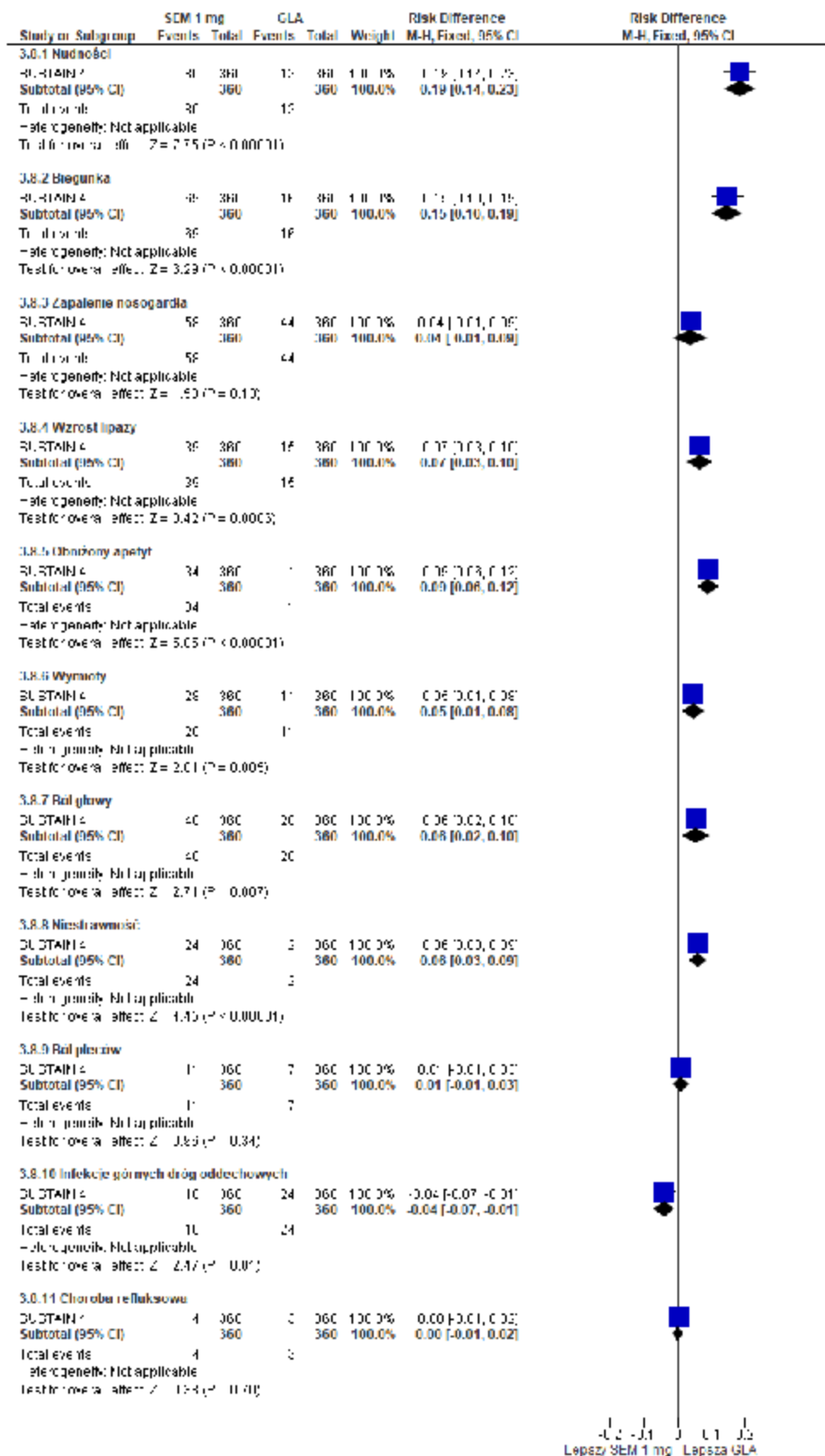
Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zapalenie gardła, ból pleców oraz chorobę refluksową był porównywalny w obu grupach.

Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nudności	360/360	7,63 [4,16; 13,99]	<0,00001	0,19 [0,14; 0,23]	<0,00001	5 [4; 7]
Biegunka	360/360	5,10 [2,90; 8,98]	<0,00001	0,15 [0,10; 0,19]	<0,00001	6 [5; 9]
Zapalenie nosogardła	360/360	1,38 [0,90; 2,10]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
Podwyższona lipaza	360/360	2,79 [1,51; 5,17]	0,001	0,07 [0,03; 0,10]	0,0006	15 [9; 35]
Obniżony apetyt	360/360	37,44 [5,10; 275,07]	0,0004	0,09 [0,06; 0,12]	<0,00001	10 [8; 16]
Wymioty	360/360	2,68 [1,31; 5,46]	0,007	0,05 [0,01; 0,08]	0,005	21 [12; 69]
Ból głowy	360/360	2,13 [1,22; 3,71]	0,008	0,06 [0,02; 0,10]	0,007	18 [10; 65]
Niestrawność	360/360	12,79 [3,00; 54,52]	0,0006	0,06 [0,03; 0,09]	<0,00001	16 [11; 29]
Ból pleców	360/360	1,59 [0,61; 4,15]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Infekcje górnego układu oddechowego	360/360	0,40 [0,19; 0,85]	0,02	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,01	25 [14; 124]
Choroba refluksowa	360/360	1,34 [0,30; 6,02]	ns	0,00 [-0,01; 0,02]	ns	na

Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u ≥5% pacjentów (OR).



Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów (RD).

6.2.12 Inne zdarzenia niepożądane

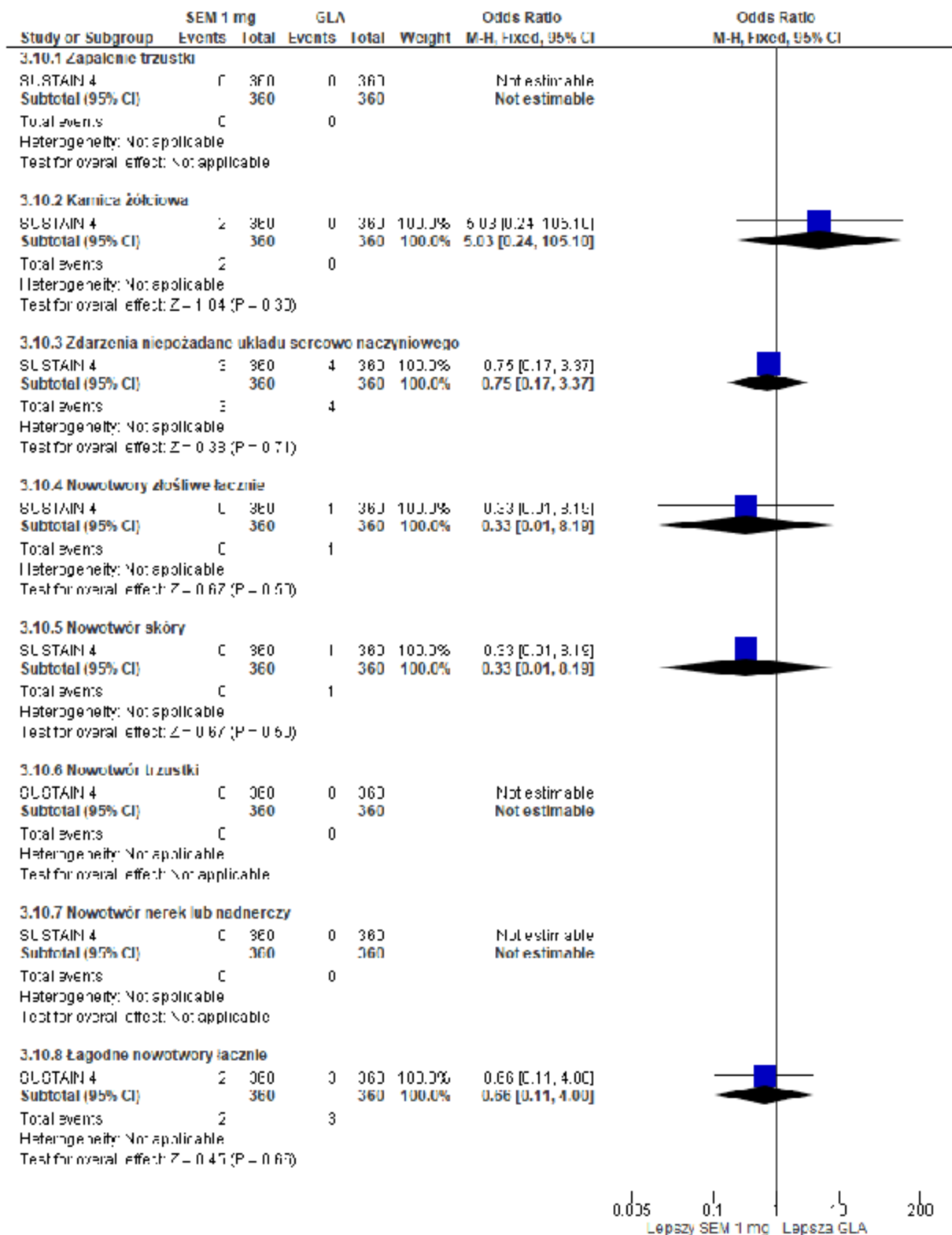
W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania zapalenia trzustki, kamicy żółciowej, nowotworów złośliwych, w tym nowotworu skóry, trzustki, nerek lub nadnerczy oraz łagodnych nowotworów była porównywalna w obu grupach.

Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane.

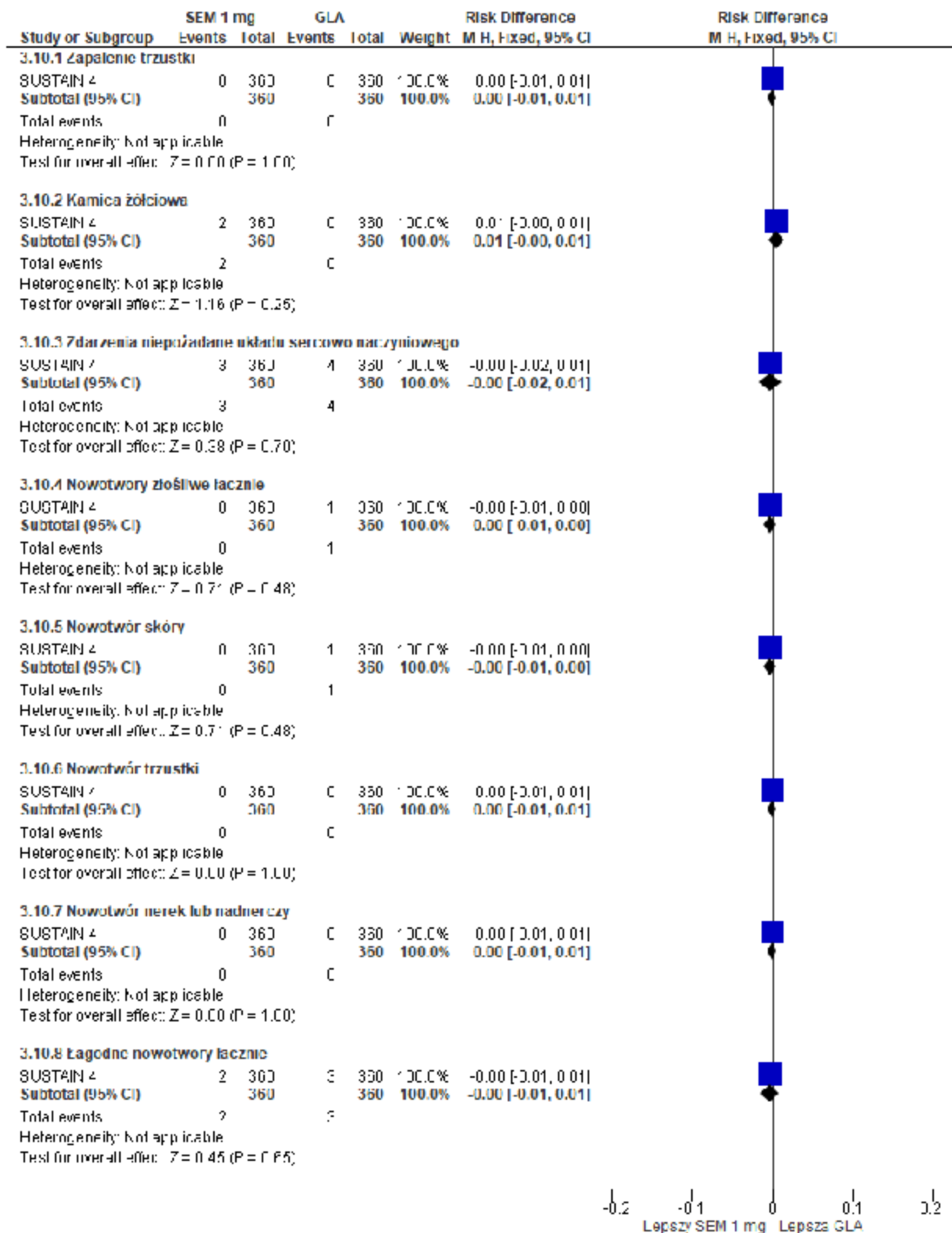
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie trzustki	360/360	NE	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Kamica żółciowa	360/360	5,03 [0,24; 105,10]	ns	0,01 [-0,00; 0,01]	ns	na
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	360/360	0,75 [0,17; 3,37]	ns	-0,00 [-0,02; 0,01]	ns	na
Nowotwory złośliwe łącznie	360/360	0,33 [0,01; 8,19]	ns	-0,00 [-0,01; 0,00]	ns	na
Nowotwór skóry	360/360	0,33 [0,01; 8,19]	ns	-0,00 [-0,01; 0,00]	ns	na
Nowotwór jamy nosowo-gardłowej	360/360	NE	NE	NE	NE	na
Nowotwór trzustki	360/360	NE	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Nowotwór nerek lub nadnerczy	360/360	NE	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Łagodne nowotwory łącznie	360/360	0,66 [0,11; 4,00]	ns	-0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na

NE (ang. *not estimable*) - nie oszacowano.

Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD).



7 Dodatkowe dowody naukowe - badanie SUSTAIN 6

W trakcie przeszukiwania baz MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD) zidentyfikowano dodatkowo 1 badanie dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutylidu u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Metodyka badania SUSTAIN 6

Badanie SUSTAIN 6 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne, w którym porównano zastosowanie semaglutylidu (w dawkach: 0,5 mg i 1 mg) z placebo.

Do badania włączono 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy zostali losowo przydzieleni (1:1:1:1) do grup przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg raz na tydzień, produkt leczniczy Ozempic w dawce 1 mg raz na tydzień lub placebo w dawce 0,5 mg i 1 mg w połączeniu z leczeniem standardowym. Okres zaplanowanej obserwacji wynosił 109 tygodni dla wszystkich pacjentów (104 tyg. leczenia z 5 tyg. okresem obserwacji). Badanie ukończyło 98% pacjentów, zaś stan zdrowia w punkcie końcowym badania był znany w przypadku 99,6% pacjentów.

Mediana okresu obserwacji w badaniu SUSTAIN 6 wynosiła 2,1 roku.

Głównym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ciężkiego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego (MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat, ITT), za wyjątkiem zdarzeń niepożądanych prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia.

Badanie SUSTAIN 6 zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy niemniejszej skuteczności (non-inferiority).

W przypadku testowania hipotezy non-inferiority, jeżeli margines wynosił 1,8 dla górnej granicy 95% przedziału ufności w przypadku współczynnika ryzyka, testowano hipotezę superiority.

Charakterystykę badania SUSTAIN 6 oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w Tab. 11, Tab. 12.

Kryteria włączenia i wykluczenia

Do badania zostali włączeni pacjenci z cukrzycą typu 2 i poziomem HbA_{1c} $\geq 7\%$ jeśli nie byli leczeni lekami przeciwhiperqlikemicznymi lub byli leczeni nie więcej niż dwoma doustnymi lekami przeciwhiperqlikemicznymi z lub bez insuliny bazowej lub mieszanki insulinowej. Kluczowym kryterium włączenia był wiek ≥ 50 lat z ustalonymi chorobami sercowo-naczyniowymi (uprzednia choroba sercowo-naczyniowa, naczyniowo-mózgowa lub choroba

naczyń obwodowych), przewlekłą niewydolnością serca (New York Heart Association klasa II lub III) lub przewlekłą chorobą nerek stopnia ≥ 3 albo wiek ≥ 60 z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.

Kryteria wykluczenia obejmowały leczenie za pomocą inhibitora dipeptydylo-peptydazy 4 w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym lub za pomocą agonisty receptora GLP-1 lub insuliny innej niż insulina bazowa lub mieszanka insulinowa w ciągu 90 dni przed badaniem. Z badania zostali także wyłączeni pacjenci z ostrym zdarzeniem wieńcowym lub mózgowo-naczyniowym w obrębie 90 dni przed randomizacją a także pacjenci z planowaną rewaskularyzacją tętnicy wieńcowej, szyjnej lub obwodowej lub z długotrwałą dializą.

Charakterystyka populacji

W badanej populacji 1598 pacjentów (48,5%) było w wieku ≥ 65 lat, 321 (9,7%) pacjentów było w wieku ≥ 75 lat i 20 (0,6%) pacjentów było w wieku ≥ 85 lat. W grupie badanej było 2358 pacjentów z prawidłową czynnością lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 832 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz 107 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub chorobą nerek w stadium końcowym. W populacji pacjentów znalazło się 61% mężczyzn, średnia wieku wynosiła 65 lat, a średni wskaźnik BMI wynosił 33 kg/m². Średni czas trwania cukrzycy wynosił 13,9 lat. Ponadto 867 pacjentów wyjściowo przyjmowało mieszankę insulin (w połączeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez). Szczegółową charakterystykę populacji w badaniu SUSTAIN 6 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 62. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu SUSTAIN 6.

Charakterystyka pacjentów*	SEM 0,5 mg (N=826)	SEM 1 mg (N=822)	PLA 1 mg (N=824)	PLA 0,5 mg (N=825)
Wiek (lata)	64,6±7,3	64,7±7,1	64,8±7,6	64,4±7,5
Płeć, n (%)	495 (59,9)	518 (63,0)	482 (58,5)	507 (61,5)
Masa ciała, kg	91,8±20,3	92,9±21,1	91,8±20,3	91,9±20,8
Czas trwania cukrzycy (lata)	14,3±8,2	14,1±8,2	14,0±8,5	13,2±7,4
Kontrola glikemii, n (%)	8,7±1,4	8,7±1,5	8,7±1,5	8,7±1,5
Czynniki sercowo-naczyniowe				
SBP, mm Hg	136,1±18,0	135,8±17,0	135,8±16,2	134,8±17,5
DBP, mm Hg	77,1±9,8	76,9±10,2	77,5±9,9	76,7±10,2
Cholesterol lipoprotein niskiej gęstości – mg/dł	81,6±47,1	83,3±41,2	80,9±48,1	83,6±45,9
Nigdy nie palili, n (%)	390 (47,2)	364 (44,3)	391 (47,5)	348 (42,2)
Historia chorób sercowo-naczyniowych, n (%)				
Choroba niedokrwienna serca	493 (59,7)	495 (60,2)	510 (61,9)	496 (60,1)
Zawał mięśnia sercowego	266 (32,2)	264 (32,1)	267 (32,4)	275 (33,3)
Niewydolność serca	201 (24,3)	180 (21,9)	190 (23,1)	206 (25,0)
Udar niedokrwienny	89 (10,8)	89 (10,8)	96 (11,7)	109 (13,2)
Udar krwotoczny	28 (3,4)	24 (2,9)	27 (3,3)	29 (3,5)
Nadciśnienie	772 (93,5)	771 (93,8)	756 (91,7)	760 (92,1)

*Wartości plus-minus to średnie \pm SD, o ile nie wskazano inaczej. Różnice w charakterystyce wyjściowej oceniono za pomocą analizy kowariancji dla ciągłej charakterystyki i regresji logistycznej dla cech kategoriowych. Nie było znaczących różnic między grupami z wyjątkiem czasu trwania cukrzycy typu 2 ($P = 0,048$). Aby przekonwertować wartości cholesterolu na milimole na litr, należy pomnożyć przez 0,02586; † Wartości to średnie geometryczne i współczynniki zmienności; DBP (ang. diastolic blood pressure) - ciśnienie tętnicze rozkurczowe; SBP (ang. systolic blood pressure) - ciśnienie tętnicze skurczowe.

Tab. 63. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 6, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji [lata]	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
SUSTAIN 6 (Marso 2016)	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z randomizacją	Równoległe	230 ośrodków klinicznych w 20 krajach	3297	Mediana 2,1	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, obciążeni dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym	SEM 0,5 mg (N=826) SEM 1 mg (N=822) PLA 0,5 mg (N=824) PLA 1 mg (N=825)

Tab. 64. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 6, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
SUSTAIN 6 (Marso 2016)	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Novo Nordisk	Tak	Non-inferiority* Superiority*	Tak

* W przypadku testowania hipotezy non-inferiority, jeżeli margines wynosił 1,8 dla górnej granicy 95% przedziału ufności w przypadku współczynnika ryzyka, testowano hipotezę superiority.

ANALIZA SKUTECZNOŚCI

Sercowo-naczyniowe punkty końcowe

W badaniu SUSTAIN 6 leczenie semaglutydem w porównaniu z placebo o 26% zmniejszyło ryzyko wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonych zgonem zawału serca lub niezakończonych zgonem udaru mózgu (HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,95], $p<0,001$).

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego wynikało głównie ze zmniejszenia liczby niezakończonych zgonem udarów mózgu (o 39%) oraz zmniejszenia liczby niezakończonych zgonem zawałów serca (o 26%).

Dodatkowo leczenie semaglutydem w porównaniu z placebo o 26% zmniejszyło ryzyko wystąpienia rozszerzonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonych zgonem, niezakończonych zgonem udaru, rewaskularyzacji (wierćcowej lub obwodowej) lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca (HR=0,74 [95%CI: 0,62; 0,89], $p<0,002$).

W grupie PLA odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z niezakończonym zgonem udarem oraz nową lub pogarszającą się nefropatią. Także odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg przeszłokrojowej rewaskularyzacji był istotnie statystycznie większy w grupie placebo. Uzyskano następujące wyniki:

- Niezakończony zgonem udar: HR=0,61 [0,38; 0,99], $p=0,04$.
- Nowa lub pogarszająca się nefropatia: HR=0,64 [0,46; 0,88], $p=0,005$.
- Zabieg rewaskularyzacji: HR=0,65 [0,50; 0,86], $p=0,003$.

W grupie SEM natomiast obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z powikłaniami retinopatii w porównaniu z PLA. Odnotowano następujące wyniki:

- Powikłania retinopatii: HR=1,76 [1,11; 2,78], $p=0,02$.

Wyniki były porównywalne w obu grupach (nie osiągnęły istotności statystycznej) w zakresie następujących punktów końcowych:

- Zgon z dowolnej przyczyny;
- Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej;
- Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem;
- Hospitalizacja niestabilnej dławicy piersiowej;
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

Tab. 65. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w badaniu SUSTAIN 6.

Punkty końcowe	Semaglutyd (N=1648), n (%)	Placebo (N=1649), n (%)	HR [95%CI]*	p
Pierwszorzędowy punkt końcowy †	108 (6,6%)	146 (8,9%)	0,74 [0,58; 0,95]	<0,001 (non inferiority);

Punkty końcowe	Semaglutyd (N=1648), n (%)	Placebo (N=1649), n (%)	HR [95%CI]*	p
				0,02 (superiority)
Rozszerzony punkt końcowy †	199 (12,1%)	264 (16,0%)	0,74 [0,62; 0,89]	0,002
Przyczyny zgonu, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, udar niezakończony zgonem	122 (7,4%)	158 (9,6%)	0,77 [0,61; 0,97]	0,03
Zgon z dowolnej przyczyny	62 (3,8%)	60 (3,6%)	1,05 [0,74; 1,50]	ns
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	44 (2,7%)	46 (2,8%)	0,98 [0,65; 1,48]	ns
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	47 (2,9%)	64 (3,9%)	0,74 [0,51; 1,08]	ns
Niezakończony zgonem udar	27 (1,6%)	44 (2,7%)	0,61 [0,38; 0,99]	0,04
Hospitalizacja niestabilnej dławicy piersiowej	22 (1,3%)	27 (1,6%)	0,82 [0,47; 1,44]	ns
Rewaskularyzacja	83 (5,0%)	126 (7,6%)	0,65 [0,50; 0,86]	0,003
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	59 (3,6%)	54 (3,3%)	1,11 [0,77; 1,61]	ns
Powikłania retinopatii §	50 (3,0%)	29 (1,8%)	1,76 [1,11; 2,78]	0,02
Nowa lub pogarszająca się nefropatia ¶	62 (3,8%)	100 (6,1%)	0,64 [0,46; 0,88]	0,005

*Współczynnik HR i wartość p oszacowano za pomocą modelu Coxa;

†Pierwszorzędownym złożonym punktem końcowym był:

- pierwszy przypadek zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub udar niezakończony zgonem.

‡Rozszerzony punkt końcowy obejmował:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zawał serca niezakończony zgonem;
- niezakończony zgonem udar;
- rewaskularyzację (wieńcową lub obwodową);
- hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca.

§Powikłania związane z retinopatią obejmują:

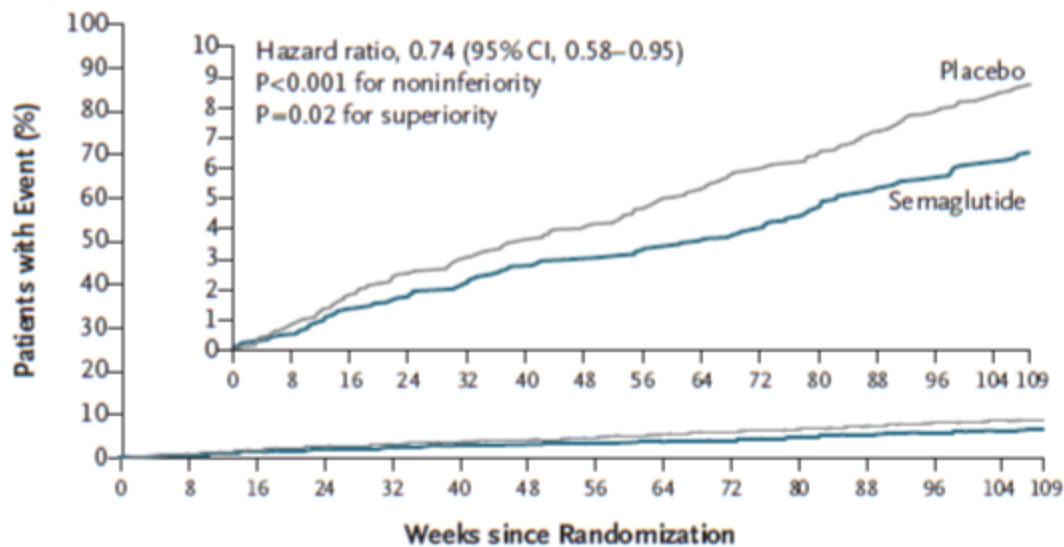
- krwotok do ciała szklanego;
- początek ślepoty związanej z cukrzycą i konieczność leczenia za pomocą środka do ciała szklanego lub fotokoagulacji siatkówki.

¶Nowa lub nasilająca się nefropatia obejmuje:

- trwałą makroalbuminurię;
- utrzymujące się podwojenie poziomu kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny poniżej 45 ml/min na 1,73m² powierzchni ciała (zgodnie z kryteriami modyfikacji diety w chorobach nerek);
- potrzeba ciągłej terapii nerkozastępczej.

Ryc. 68. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR).

A Primary Outcome

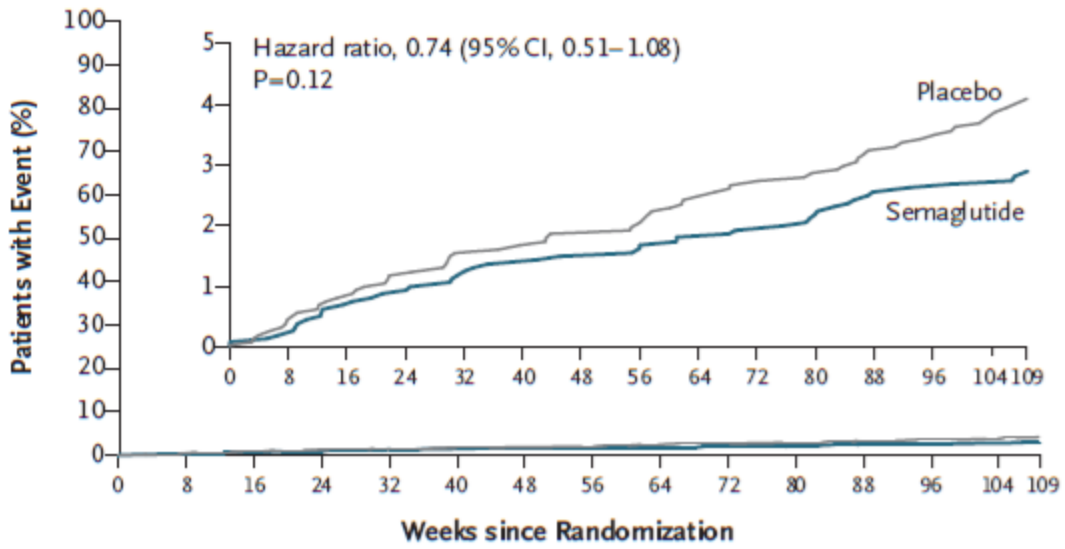


No. at Risk

Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479
Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524

Ryc. 69. Niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR).

B Nonfatal Myocardial Infarction

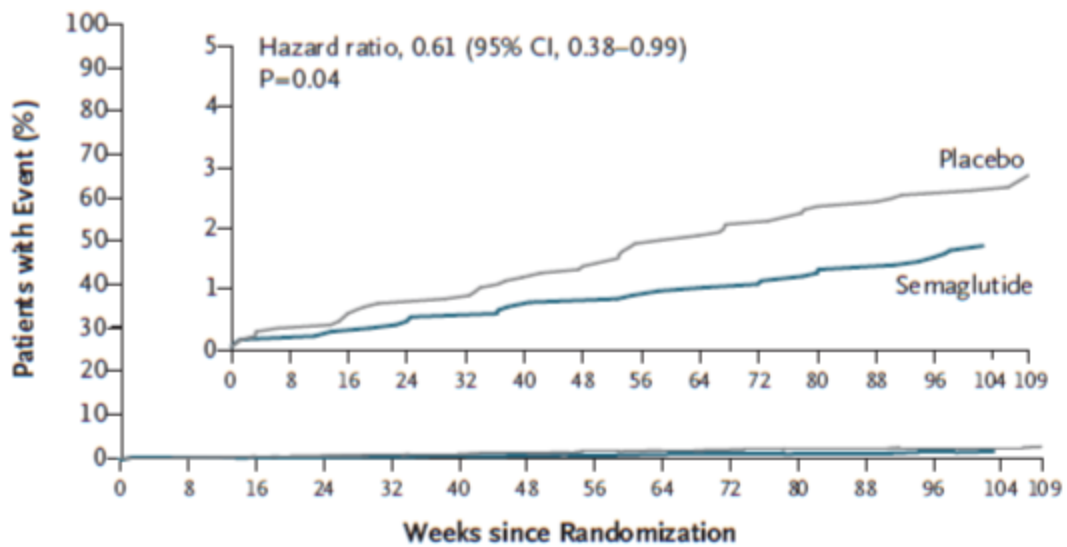


No. at Risk

Placebo	1649	1624	1598	1587	1562	1542	1516
Semaglutide	1648	1623	1609	1595	1582	1560	1543

Ryc. 70. Udar niezakończony zgonem w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR).

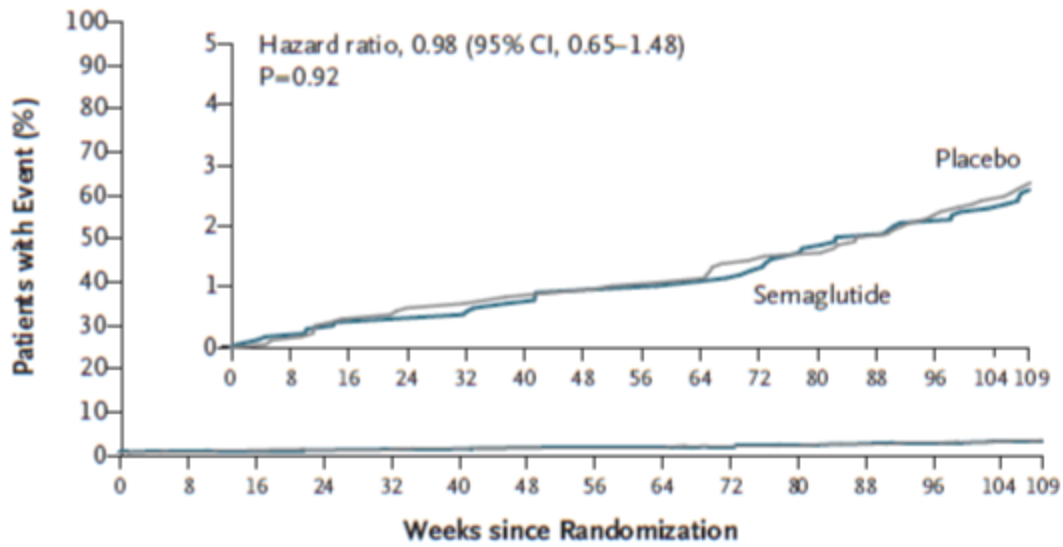
C Nonfatal Stroke



No. at Risk

Placebo	1649	1629	1611	1597	1571	1548	1528
Semaglutide	1648	1630	1619	1606	1593	1572	1558

Ryc. 71. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR).

D Death from Cardiovascular Causes**No. at Risk**

Placebo	1649	1637	1623	1617	1600	1584	1566
Semaglutide	1648	1634	1627	1617	1607	1589	1579

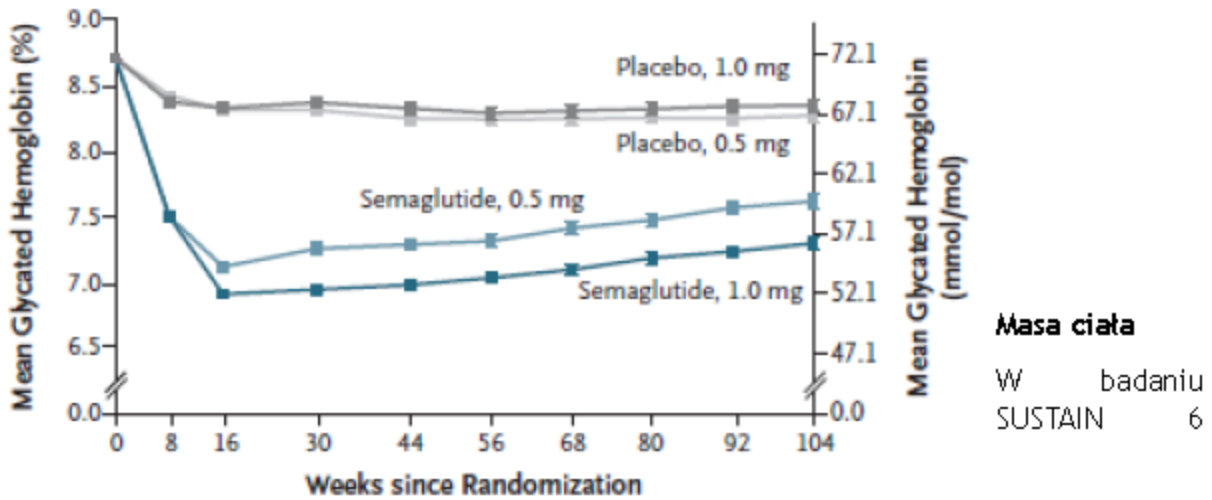
Kontrola glikemii

W badaniu SUSTAIN 6 wyjściowe wartości HbA1c dla semaglutylidu i placebo w obu dawkach wynosiły: 8,7%. Zmiany wartości HbA1c po 104 tygodniach badania dla poszczególnych grup pacjentów wynosiły (Ryc. 72):

- Semaglutylid 0,5 mg: -1,1%,
- Semaglutylid 1 mg: -1,4%,
- Placebo: -0,4%.

Ryc. 72. Kontrola glikemii w badaniu SUSTAIN 6 (% , mmol/mol).

A Glycated Hemoglobin

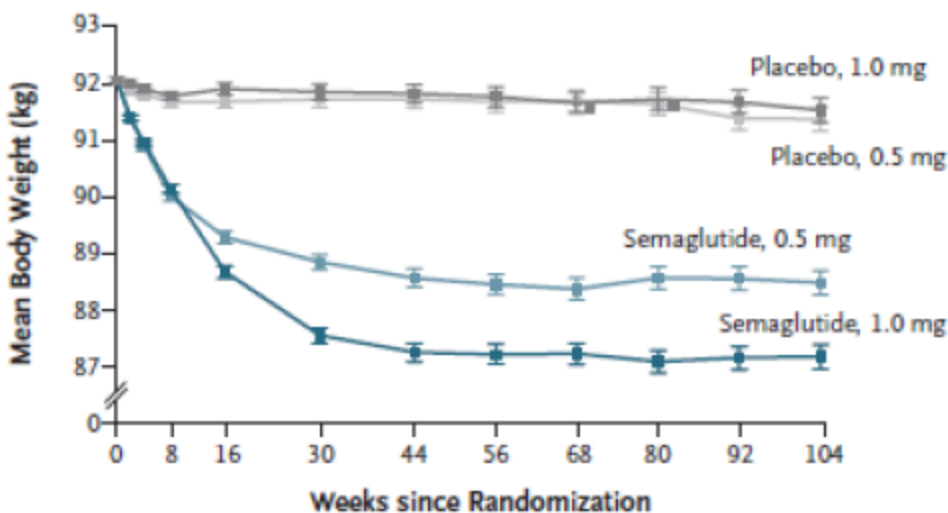


zaobserwowano istotne i trwałe zmniejszenie masy ciała w okresie od początku badania do 104. tygodnia badania u pacjentów przyjmujących semaglutyd odpowiednio w dawce 0,5 mg i 1 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi 0,5 mg i 1 mg placebo w połączeniu z leczeniem standardowym odpowiednio (Ryc. 72):

- Semaglutyd 0,5 mg: -3,6 kg,
- Semaglutyd 1 mg: -4,9 kg,
- Placebo 0,5 mg: -0,7 kg,
- Placebo 1 mg: -0,5 kg.

Ryc. 73. Masa ciała w badaniu SUSTAIN 6 (kg).

B Body Weight



ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W badaniu SUSTAIN 6 częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zaburzeń serca oraz ciężkich lub objawowych zdarzeń hipoglikemii była porównywalna w grupie semaglutylu i placebo.

W grupie SEM zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,85 [0,74; 0,98], p=0,03; RD=-0,04 [-0,07; -0,00]; p=0,03; NNH_{104 tyg.}=26 [95%CI: 14; 216].

W grupie SEM zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia łącznie oraz żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. Odnotowano następujące wyniki:

- Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie: OR=2,09 [1,64; 2,66], p<0,00001; RD=0,06 [0,04; 0,08]; p<0,00001; NNH_{104 tyg.}=15 [95%CI: 12; 23].
- Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane: OR=1,94 [1,69; 2,23], p<0,00001; RD=0,16 [0,13; 0,19]; p<0,00001; NNH_{104 tyg.}=6 [95%CI: 5; 7].

Tab. 66. Wybrane wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6.

Zdarzenie niepożądane	Semaglutyd* (N=1648)	Placebo* (N=1649)
Zdarzenia niepożądane łącznie	1472 (89%)	1484 (90%)
Poważne zdarzenia niepożądane †	565 (34%)	627 (38%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane‡	407 (25%)	410 (25%)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	214 (13%)	110 (7%)
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane§	849 (52%)	584 (35%)
Zaburzenia serca§	50 (3%)	58 (4%)
Ciężkie lub objawowe zdarzenia hipoglikemii**	369 (22%)	350 (21%)

*Zsumowane wyniki dla dawki 0,5 mg i 1 mg.

† Poważne działanie niepożądane zdefiniowano jako zgon, epizod zagrażający życiu, hospitalizacja lub przedłużenie istniejącej hospitalizacji, uporczywa lub znaczna niepełnosprawność lub niezdolność do pracy, lub zdarzenie, które w innym przypadku uznano za ważne zdarzenie medyczne.

‡ Poważne zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako zdarzenie, które w znacznym stopniu zaburza codzienną aktywność pacjenta i jest niedopuszczalne.

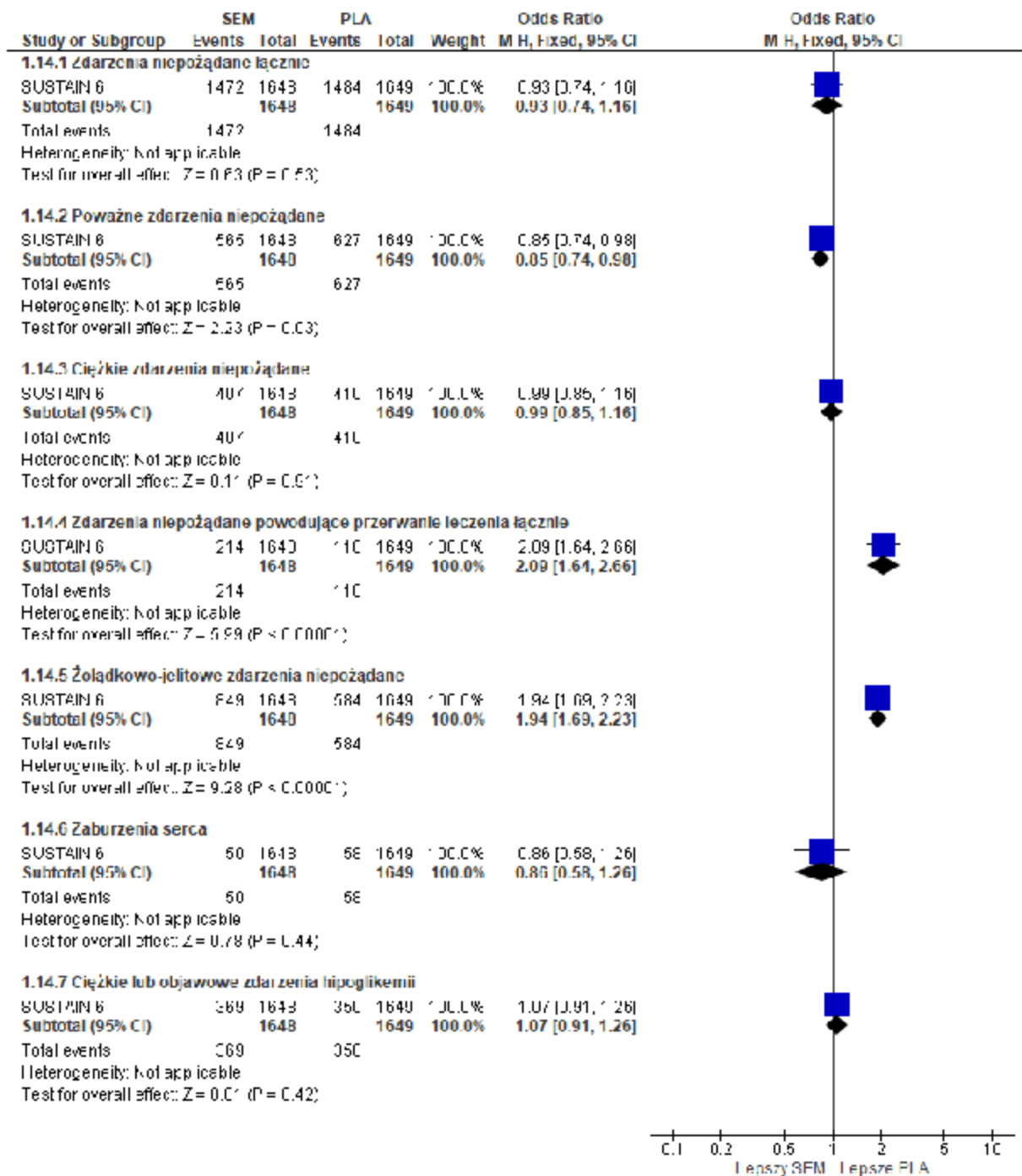
5Ta kategoria została zdefiniowana zgodnie z klasyfikacją układów i narządów w słowniku medycznym (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

**Ta kategoria zdarzeń hipoglikemicznych obejmuje epizody ciężkiej hipoglikemii (zdefiniowanej zgodnie z kryteriami American Diabetes Association) lub objawową hipoglikemię potwierdzoną w badaniu glukozy w osoczu (<56 mg na decylitr [3,1 mmol na litr]).

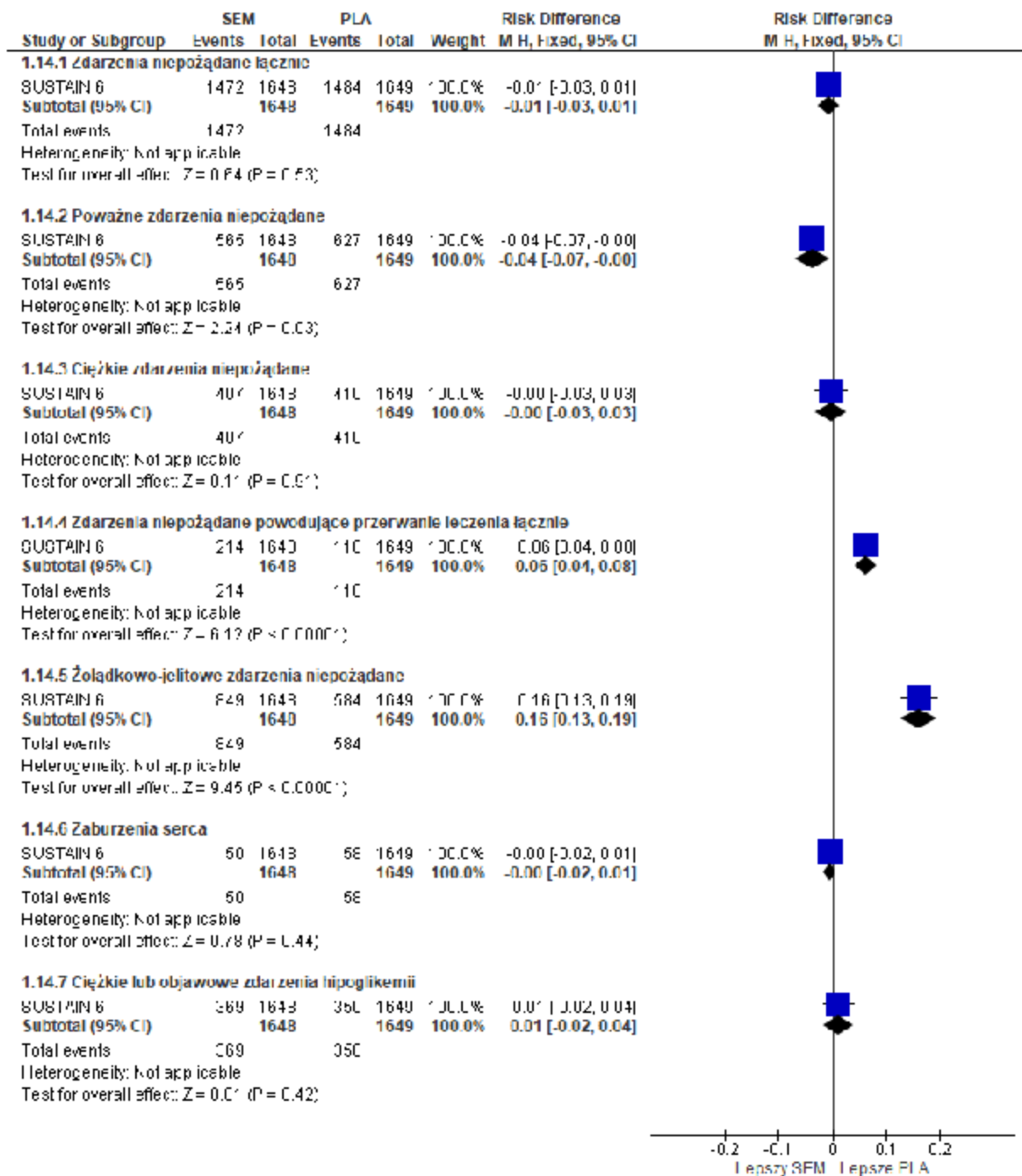
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA. Wybrane zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH/ NNT [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	1648/1649	0,93 [0,74; 1,16]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Poważne zdarzenia niepożądane	1648/1649	0,85 [0,74; 0,98]	0,03	-0,04 [-0,07; -0,00]	0,03	26 [14; 216]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	1648/1649	0,99 [0,85; 1,16]	ns	-0,00 [-0,03; 0,03]	ns	na
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	1648/1649	2,09 [1,64; 2,66]	<0,00001	0,06 [0,04; 0,08]	<0,00001	15 [12; 23]
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	1648/1649	1,94 [1,69; 2,23]	<0,00001	0,16 [0,13; 0,19]	<0,00001	6 [5; 7]
Zaburzenia serca	1648/1649	0,86 [0,58; 1,26]	ns	-0,00 [-0,02; 0,01]	ns	na
Ciężkie lub objawowe zdarzenia hipoglikemii	1648/1649	1,07 [0,91; 1,26]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na

Ryc. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA. Wybrane zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA. Wybrane zdarzenia niepożądane (RD).



8 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie semaglutynu w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z cukrzycą typu 2).

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 10 grudnia 2018 r. (patrz rozdz. 3.1.1).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań skuteczności praktycznej dla semaglutynu w analizowanym wskazaniu

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 14.4. (brak badań oceny efektywności praktycznej).

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania semaglutylu (URPL)⁴ – dostęp 17.12.2018 r.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla semaglutylu (EMA)⁵ – dostęp 17.12.2018 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania semaglutylu (FDA)⁶ – dostęp 17.12.2018 r. Brak jest również zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyl w bazie *EMA European Database of ADR*.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

Na stronie internetowej WHO Uppsala Monitoring Center oraz w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2018) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania semaglutylu - dostęp 17.12.2018 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutylu (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

Ograniczeniem analizy jest brak dedykowanych badań w tak specyficznej zawężonej populacji chorych i konieczność rozszerzenia kryteriów włączenia badań do analizy.

Do dnia 10 grudnia 2018 r. zidentyfikowano 1 badanie randomizowane bezpośrednio porównujące semaglutyd z insuliną długodziałającą (LAA) - insuliną glargine jako terapię dodaną do MET lub MET + SUL, jednocześnie stanowiącą komparator główny w niniejszej analizie. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących semaglutyd z insuliną NPH oraz przy uwzględnieniu, na podstawie rekomendacji AOTMiT - większej skuteczności insuliny glargine niż insuliny NPH, przyjęto, że wykazanie wyższości klinicznej semaglutylu nad insuliną glargine będzie wskazywało na dominację również względem insuliny NPH.

Dodatkowo zidentyfikowano 1 badanie randomizowane w którym porównano zastosowanie semaglutylu z placebo w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące semaglutyd z insuliną glargine jako terapię dodaną do MET lub MET + SUL w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (badanie SUSTAIN 4: 1 publikacja pełnotekstowa + 2 abstrakty), natomiast badanie randomizowane porównujące semaglutyd z placebo w populacji dorosłych chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (badanie SUSTAIN 6: 1 publikacja pełnotekstowa) zostało opisane w rozdziale 7 jako dodatkowe dowody naukowe.

Badanie SUSTAIN to randomizowane prowadzone metodą otwartej próby, kontrolowane, wielośrodkowe badanie kliniczne III a fazy, w którym porównano zastosowanie semaglutylu (w dawkach: 0,5 mg i 1 mg) z insuliną glargine w połączeniu z metforminą (MET) lub metforminą i sulfonilomocznikiem (MET + SUL).

Badanie SUSTAIN 4 nie było dedykowane do populacji wnioskowanej, niemniej ponad połowa chorych (52%) w badaniu otrzymywała leczenie MET + SU, przy wyjściowym poziomie HbA1c 8,2% i BMI 33,0 kg/m². Dodatkowo, doświadczenia z semaglutylu w ramach całego cyklu badań SUSTAIN wskazują na stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od charakterystyk populacji wejściowych (patrz rozdz. 11).

W kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego ograniczeniem badania włączonego do niniejszej analizy (SUSTAIN 4) był model otwarty (open label), który został zastosowany ze względu na różne częstotliwości dawkowania oraz miareczkowania insuliny glargine w porównaniu z semaglutylu. Model badania powinien być brany pod uwagę szczególnie podczas objaśniania punktów końcowych, które często są oceniane subiektywnie,

dotyczących żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych oraz zgłaszanych przez pacjentów wyników jakości życia.

Z drugiej strony wpływ tego typu badania na ocenę parametrów laboratoryjnych, w tym HbA1c jako pierwszorzędowego punktu końcowego, jest pomijalnie mały, tym samym w ocenie jakości w skali Cochrane uznano niskie ryzyko błędu w tej domenie.

Dodatkowym ograniczeniem analizy jest krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu SUSTAIN 4 (30 tyg.). Taki horyzont czasowy ograniczał możliwości wyciągnięcia wniosków dotyczących długoterminowej skuteczności w tym wpływu na odległe powikłania cukrzycy. Niemniej udowodniona zależność kontroli cukrzycy mierzonej HbA1c od jej powikłań daje podstawy do wiarygodnego modelowania odległych skutków klinicznych stosowania semaglutylu.

Innym ograniczeniem badania SUSTAIN 4, włączonego do niniejszej analizy był zakres, w jakim insulina głargine była mierzona. Średnia obliczona na czczo przed śniadaniem przy użyciu samodzielnej kontroli stężenia glukozy we krwi (ang. Self-Monitoring of Blood Glucose, SMBG) w 30. tygodniu (7,1 mmol/L) wskazuje, że mogło zostać zastosowane dokładniejsze miareczkowanie, które można było osiągnąć kosztem większej ilości hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała. Ogólna średnia dawki insuliny została przedstawiona w badaniu SUSTAIN 4 zgodnie ze wskazaną w innych badaniach, w których porównywano preparaty z grupy GLP-1 z GLA. Dawka insuliny pod koniec badania (29,2 IU codziennie przez 30 tygodni) zdaje się odpowiadać praktyce klinicznej. Inne protokoły dostosowania dawki insuliny w trakcie badania mogłyby skutkować wyższymi dawkami insuliny na koniec okresu obserwacji, ale przy zwiększonej częstości epizodów hipoglikemii.

W kontekście wykorzystania kwestionariusza DTSQ, pomimo powszechnego stosowania, ograniczeniem jest brak zdefiniowanej minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MID), przy czym może to być interpretowane, że każda poprawa oceniana za pomocą kwestionariusza DTSQ w praktyce klinicznej wpływa na jakość życia chorego.

Ograniczeniem analizy jest także brak badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie semaglutylu w tak specyficznym zawężonej populacji chorych. Należy jednak wskazać, że cykl badań SUSTAIN obejmuje szeroką populację chorych z cukrzycą typu 2 a ponad to semaglutyd jest lekiem z grupy o uznanej wartości klinicznej.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutylu (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

Za komparatory dla semaglutylu przyjęto opcje lecznicze stosowane w kolejnej linii leczenia, wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 r., aktualnie refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w cukrzycy typu 2, tj. insulinę bazową (insulinę NPH i długodziałający analog insuliny).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) semaglutylu. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym po nieskuteczności terapii MET + SUL, tj. pacjentom otyłym z niedostateczną kontrolą glikemii. Proponowane ograniczenie populacji może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego oraz zgodnie z najnowszymi wytycznymi ADA/EASD 2018⁷ jest spójne z proponowanym pozycjonowaniem leków z grupy analogów GLP-1, w tym semaglutylu w zakresie redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem zastosowano kryteria rozszerzające populację i analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c oraz BMI.

Do dnia 10 grudnia 2018 r. zidentyfikowano 1 badanie randomizowane bezpośrednio porównujące semaglutyd z insuliną długodziałającą (LAA) - insuliną glargine jako terapię dodaną do MET lub MET + SUL, jednocześnie stanowiącą komparator główny w niniejszej analizie. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących semaglutyd z insuliną NPH oraz przy uwzględnieniu, na podstawie rekomendacji AOTMiT - większej skuteczności insuliny glargine niż insuliny NPH, przyjęto, że wykazanie wyższości klinicznej semaglutylu nad insuliną glargine będzie wskazywało na dominację również względem insuliny NPH.

Dodatkowo zidentyfikowano 1 badanie randomizowane w którym porównano zastosowanie semaglutylu z placebo w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące semaglutyd z insuliną glargine jako terapię dodaną do MET lub MET + SUL w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (badanie SUSTAIN 4: 1 publikacja pełnotekstowa + 2 abstrakty), natomiast badanie randomizowane porównujące semaglutyd z placebo w populacji dorosłych chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (badanie SUSTAIN 6: 1 publikacja pełnotekstowa) zostało opisane w rozdziale 7 jako dodatkowe dowody naukowe.

Wpływ semaglutylu na redukcję HbA1c i masy ciała (terapia trójlekowa z MET + SUL) - badanie główne SUSTAIN 4

Badanie SUSTAIN 4 to randomizowane prowadzone metodą otwartej próby, kontrolowane, wielośrodkowe badanie kliniczne III a fazy, w którym porównano zastosowanie semaglutylu (w dawkach: 0,5 mg i 1 mg) z insuliną glargine w połączeniu z metforminą (MET) lub metforminą i sulfonilomocznikiem (MET + SUL). W badaniu zastosowano model otwarty (ang. *open label*) ze względu na różne częstotliwości dozowania i miareczkowania insuliny glargine w porównaniu z semaglutylem. Badanie SUSTAIN 4 nie było dedykowane do populacji wnioskowanej, niemniej ponad połowa chorych (52%) w badaniu otrzymywała leczenia MET + SU, przy wyjściowym poziomie HbA1c 8,2% i BMI 33,0 kg/m². Dodatkowo, doświadczenia z semaglutylem w ramach całego cyklu badań SUSTAIN wskazują na stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od charakterystyk populacji wejściowych.

Do badania SUSTAIN 4 włączono odpowiednio: 362 pacjentów do grupy SEM 0,5 mg, 360 pacjentów do grupy SEM 1 mg oraz 360 pacjentów do grupy GLA.

Głównym punktem końcowym była zmiana HbA1c w ciągu 30 tyg., a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały między innymi parametry w zakresie oceny zmiany masy ciała, wpływu na układ sercowo-naczyniowy oraz parametry w zakresie gospodarki lipidowej.

Charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego (SUSTAIN 4) przedstawiono w rozdziale 4.2.4.

W badaniu analizę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intention-to-treat, mITT*), która składała się z wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (jak określono w protokole badania). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w tej samej populacji mITT.

Badanie SUSTAIN 4 zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*). W przypadku testowania hipotezy *non-inferiority* (jeżeli górna granica 95%CI dla oszacowanej różnicy poziomu HbA1c i masy ciała wyniosła odpowiednio mniej niż 0% lub 0kg), testowano hipotezę *superiority*.

Wyniki analizy klinicznej wykazały, że stosowanie SEM niezależnie od dawki (0,5 mg lub 1 mg) powodowało istotną statystycznie poprawę w porównaniu do GLA w zakresie większości analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności, w tym między innymi:

- większą redukcję HbA1c (0,38% i 0,81%, odpowiednio SEM 0,5 mg i SEM 1 mg);
- większą redukcję masy ciała (4,6 kg i 6,3 kg, odpowiednio SEM 0,5 mg i SEM 1 mg);
- większy odsetek pacjentów z HbA1c <7% (57% i 73%, odpowiednio SEM 0,5 mg i SEM 1 mg);
- większy odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5% (37% i 54%, odpowiednio SEM 0,5 mg i SEM 1 mg);
- większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% (37% i 51%, odpowiednio SEM 0,5 mg i SEM 1 mg);

- większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$ (8% i 16%, SEM 0,5 mg i SEM 1 mg);
- mniejsza częstość ciężkich lub potwierdzonych stężeniem glukozy we krwi epizodów hipoglikemii (OR=0,39 i OR=0,50, odpowiednio SEM 0,5 mg i SEM 1 mg).

Wpływ semaglutylu na układ sercowo-naczyniowy - badanie dodatkowe SUSTAIN 6 (badanie typu CVOT - oceniające wpływ interwencji na układ sercowo-naczyniowy)

W trwającym 104 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (SUSTAIN 6), 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym zrandomizowano do grup przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg raz na tydzień, produkt leczniczy Ozempic w dawce 1 mg raz na tydzień lub placebo w połączeniu z leczeniem standardowym. Okres obserwacji trwał 2 lata. Badanie ukończyło 98% pacjentów, zaś stan zdrowia w punkcie końcowym badania był znany w przypadku 99,6% pacjentów.

W badanej populacji 1598 pacjentów (48,5%) było w wieku ≥ 65 lat, 321 (9,7%) pacjentów było w wieku ≥ 75 lat i 20 (0,6%) pacjentów było w wieku ≥ 85 lat. W grupie badanej było 2358 pacjentów z prawidłową czynnością lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 832 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz 107 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub chorobą nerek w stadium końcowym. W populacji pacjentów znalazło się 61% mężczyzn, średnia wieku wynosiła 65 lat, a średni wskaźnik BMI wynosił 33 kg/m². Średni czas trwania cukrzycy wynosił 13,9 lat. Ponadto 867 pacjentów wyjściowo przyjmowało mieszanekę insuliny (w połączeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez).

Głównym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ciężkiego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego (MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu.

Całkowita liczba zdarzeń, które stanowiły główne elementy złożonego punktu końcowego MACE wyniosła 254, w tym 108 (6,6%) w grupie semaglutylu i 146 (8,9%) w grupie placebo. Wyniki dotyczące głównego i drugorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego przedstawiono na Ryc. 70 i w Tab. 64.

- Leczenie semaglutylu o 26% zmniejszyło ryzyko wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu (HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,95], $p < 0,001$).
- Zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego wynikało głównie ze zmniejszenia liczby niezakończonych zgonem udarów mózgu (o 39%) oraz zmniejszenia liczby niezakończonych zgonem zawałów serca (o 26%) (Ryc. 70), przy czym dla tych ostatnich nie osiągnięto istotności statystycznej.

Brak istotności statystycznej może być tłumaczony małą liczbą zdarzeń obserwowanych w tym okresie, a wydłużenie obserwacji mogłoby istotnie wpłynąć na statystyczną interpretację wyników.

W badaniu SUSTAIN 6 wyjściowe wartości HbA1c dla semaglutylu i placebo w obu dawkach wynosiły: 8,7%. Zmiany wartości HbA1c po 104 tygodniach badania dla poszczególnych grup pacjentów wynosiły:

- Semaglutyd 0,5 mg: -1,1%,
- Semaglutyd 1 mg: -1,4%,
- Placebo: -0,4%.

Natomiast w badaniu SUSTAIN 4, które zostało włączone do niniejszej analizy, wyjściowe wartości HbA1c wyniosły: SEM 0,5 mg: 8,1%; SEM 1 mg: 8,3%; GLA: 8,1%. Po 30 tygodniach obserwacji poziom HbA1c został obniżony odpowiednio o 1,21%, 1,64% i 0,83%.

W badaniu SUSTAIN 6 zaobserwowano istotne i trwałe zmniejszenie masy ciała w okresie od początku badania do 104. tygodnia badania u pacjentów przyjmujących semaglutyd odpowiednio w dawce 0,5 mg i 1 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi 0,5 mg i 1 mg placebo w połączeniu z leczeniem standardowym odpowiednio:

- Semaglutyd 0,5 mg: -3,6 kg,
- Semaglutyd 1 mg: -4,9 kg,
- Placebo 0,5 mg: -0,7 kg,
- Placebo 1 mg: -0,5 kg.

W badaniu SUSTAIN 4 po 30 tygodniach obserwacji masa ciała została obniżona o 3,47 kg i 5,17 kg odpowiednio w grupach SEM 0,5 mg i SEM 1 mg, natomiast w grupie insuliny głargine zaobserwowano wzrost masy ciała o 1,15 kg.

Należy jednak wskazać, iż wśród pacjentów przyjmujących semaglutyd zanotowano 76% wzrost częstości występowania powikłań ocznych (3% vs. 1,8%, $p=0,02$) pod postacią krwotoku do ciała szklanego, oślepięcia czy konieczności przeprowadzenia fotokoagulacji (badanie SUSTAIN 6). Pozostaje jednak kwestią otwartą, czy jest to wynik gwałtownej poprawy kontroli glikemii, czy bezpośredniego wpływu leku na oczy.

Badanie Vilsbøll 2018⁸ jednoznacznie wskazuje, iż wczesne pogorszenie retinopatii cukrzycowej jest znanym zjawiskiem związanym z szybkością i wielkością poprawy kontroli glikemii za pomocą insuliny co też zostało wykazane w badaniu SUSTAIN 6.

Inne działania niepożądane to: nudności, wymioty, biegunka. Nie zanotowano częstszego występowania nowotworów.

Przy dobrze rozpoznanym profilu bezpieczeństwa, który jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla semaglutynu, obserwowano większą częstość żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, które wpływają na większą ogólną częstość zdarzeń niepożądanych (szczególnie dla większej dawki semaglutynu) oraz na większą częstość przerywania leczenia semaglutynem. Niemniej obserwowany profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem innych leków z tej grupy co może wskazywać na efekt klasy i co jest wykazywane w metaanalizach porównujących różne leki w ramach tej grupy - wyniki metaanalizy sieciowej patrz niżej.

Dodatkowo zmniejszona częstotliwość dawkowania semaglutynu (podawany raz w tygodniu), do której stosują się pacjenci może polepszyć stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz jakość życia w porównaniu z insuliną glargine, która jest podawana raz dziennie.

Powyższe wyniki porównania stosowania semaglutynu niezależnie od dawki dają podstawy do bezpośredniego wnioskowania o przewadze tego leku nad insuliną glargine, przy akceptowalnym (innym niż insulina glargine) profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z wynikami raportu HTA ocenionego przez AOTMiT w marcu 2013 r., które wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH, wyższość kliniczna semaglutynu nad insuliną glargine przedstawiona w niniejszym przeglądzie systematycznym **wskazuje na dominację również względem insuliny NPH.**

Populacja mITT w badaniu SUSTAIN-4 jest zbliżona do populacji wnioskowanej w zakresie kryteriów tj. HbA1c i masa ciała.

Mimo to, istotnym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak dedykowanego badania dla precyzyjnie zdefiniowanej we wskazaniu refundacyjnym populacji chorych, tj. pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Warto zwrócić uwagę na to, iż w kontekście zebranych **wyników autorzy badań wtórnych** (rozdział 4.1) **także wskazują, iż semaglutyd w porównaniu z insuliną glargine jest znacznie bardziej skuteczny w zakresie między innymi kontroli glikemii oraz redukcji masy ciała, przy czym badania wtórne opierają się na badaniu pierwotnym (SUSTAIN 4) zidentyfikowanym w ramach niniejszej analizy.** Badania dotyczące skuteczności praktycznej semaglutynu nie zostały odnalezione.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ADA/EASD 2018^{7,9} **w procesie wyboru leczenia cukrzycy typu 2 należy wziąć pod uwagę historię chorób sercowo-naczyniowych.** U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową zalecane jest stosowanie analogu receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT-2 o udowodnionym korzystnym klinicznie działaniu w zakresie układu sercowo-naczyniowego, co definiowane jest jako redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wśród analogów receptora GLP-1 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych wymieniane są liraglutyd, **semaglutyd** i exenatyd o przedłużonym uwalnianiu. Wśród inhibitorów SGLT-2 o klinicznie udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy w raporcie wymienione są empagliflozyna i kanagliflozyna, przy czym dane kliniczne dla empagliflozyny są umiarkowanie silniejsze.

Natomiast w przypadku pacjentów z niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek zalecenia wskazują na stosowanie w pierwszej kolejności inhibitora SGLT-2 o udowodnionych korzyściach w zakresie redukcji niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek. W tym zakresie wytyczne wskazują dwa inhibitory SGLT-2 - empagliflozynę i kanagliflozynę. Preparaty z grupy GLP-1 są zalecane wtedy, gdy pacjent nie może stosować inhibitorów SGLT2. Analogi GLP-1 zalecane są jako pierwszy z leków stosowanych w iniekcji, przed insuliną.

Dodatkowo Raport opublikowany przez American College of Cardiology wskazuje korzyści w zakresie redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych po zastosowaniu GLP-1, w tym: liraglutytu, **semaglutytu**, licksisenadydu, eksenatydu oraz inhibitorów SGLT2: empagliflozyny i kanagliflozyny. Podstawę Raportu ACC 2018 stanowiło między innymi badanie SUSTAIN 6. Rozpoznanie cukrzycy typu 2 u pacjenta z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub nowa diagnoza ASCVD u pacjenta z cukrzycą typu 2 daje podstawę do rozpoczęcia leczenia inhibitorem SGLT-2 lub GLP-1. Pomimo, że w badaniach CVOT dotyczących tych grup leków nie brali udziału pacjenci hospitalizowani, to jednak trzeba pamiętać, że zlecenie przy wypisie, po hospitalizacji z powodu zawału serca, leczenie istotnie wpływa na jego kontynuację. Powinno to stanowić podstawę do rozważenia włączenia inhibitorów SGLT-2 i GLP-1, w szpitalu.¹⁰

Ponadto **inne preparaty z grupy GLP-1 z podobnym wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym jak wskazanie semaglutytu, (kryterium HbA1c i masa ciała), oceniane przez AOTMiT w ciągu ostatnich 5 lat, otrzymały pozytywne rekomendacje refundacyjne Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT (patrz tabela poniżej).**

Pozytywną rekomendację refundacyjną Prezesa AOTMiT otrzymał także produkt leczniczy Jar diance (empagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych).¹¹

Tab. 68. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów z grupy GLP-1.

Lek	Wskazanie	Ocena AOTMiT	
		Rada Przejrzystości	Prezes
Victoza (liraglutyd)¹²	leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m ²	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2017 z dnia 11 września 2017 r. Pozytywne	Rekomendacja nr 53/2017 z dnia 11 września 2017 r. Pozytywna
Trulicity (dulaglutyd)¹³	leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11	Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r. Pozytywna

Lek	Wskazanie	Ocena AOTMiT	
		Rada Przejrzystości	Prezes
	pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m ²	września 2017 r. Pozytywne	
Bydureon (eksenatyd) ¹⁴	leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m ²	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Pozytywne	Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Pozytywna
Byetta (eksenatyd) ¹⁵	leczenie cukrzycy typu 2	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r. Pozytywne	

Co więcej wyniki metaanalizy sieciowej **Witkowski 2018** wskazują, iż podawany raz w tygodniu semaglutyd w dawce 1 mg powoduje istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c oraz istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w porównaniu z innymi preparatami z grupy GLP-1. Podawany raz w tygodniu semaglutyd w dawce 0,5 mg powoduje istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c oraz podobną redukcję masy ciała w porównaniu z innymi lekami z grupy GLP-1. Ponadto wyniki, które uzyskano dla obu dawek semaglutylu w zakresie przerwania przez pacjentów badania, ze względu na działania niepożądane były podobne do wyników, które zaobserwowano w przypadku pozostałych preparatów z grupy GLP-1. Należy także podkreślić, iż wyniki metaanalizy sieciowej Witkowski 2018 pokazują, że semaglutyd w dawce 1 mg podawany do 1-2 leków przeciwcukrzycowych jest najbardziej skuteczny ze wszystkich preparatów GLP-1 w zakresie redukcji HbA1c oraz redukcji masy ciała po 6 miesiącach leczenia (Tab. 63). **Dodatkowo wyniki metaanalizy sieciowej sugerują, iż podawany raz dziennie semaglutyd ma dobry profil bezpieczeństwa i nie jest związany ze wzrostem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi lekami z grupy GLP-1.**

Tab. 69. Witkowski 2018. Wyniki metaanalizy sieciowej. Mediany rang [95%CI].

Comparator	CFR in HbA _{1c}	HbA _{1c} <7%	HbA _{1c} <6.5%	CFR in FPG	CFR in weight	CFR in SBP	Discontinuations due to AEs
SEMA 0.5 mg QW	3 (2, 5)	3 (1, 6)	2 (2, 5)	4 (1, 13)	2 (2, 3)	2 (1, 6)	9 (3, 16)
SEMA 1.0 mg QW	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	2 (1, 8)	1 (1, 3)	1 (1, 3)	12 (5, 17)
ALBI 30 mg QW	9 (6, 13)			7 (2, 15)	12 (2, 16)		
DULA 0.75 mg QW	8 (4, 15)	7 (3, 14)	7 (3, 13)		13 (5, 17)	4 (1, 10)	
DULA 1.5 mg QW	4 (2, 8)	4 (2, 9)	4 (2, 8)	9 (1, 18)	8 (6, 12)	5 (2, 9)	11 (6, 17)
EJE 2 mg QW	6 (4, 10)	6 (3, 9)	4 (2, 8)	9 (4, 16)	6 (4, 9)	5 (2, 9)	6 (4, 10)
EJE 10 µg BID	30 (5, 14)	11 (6, 16)	11 (7, 15)	12 (5, 17)	4 (2, 7)	9 (2, 12)	13 (9, 17)
EJE 5 µg BID	16 (10, 18)	15 (7, 18)		12 (2, 18)	11 (6, 16)		8 (2, 16)
IGlar [†]	9 (6, 13)	9 (6, 14)	8 (6, 13)	3 (1, 8)	19 (19, 19)	9 (4, 11)	1 (1, 2)
IGlar + LIXI 20 µg QD [†]	3 (1, 7)	3 (1, 8)	3 (1, 7)	1 (1, 9)	18 (17, 18)		3 (1, 5)
URA 1.2 mg QD	8 (5, 12)	8 (5, 13)	9 (7, 13)	8 (3, 15)	5 (3, 7)	5 (2, 9)	7 (5, 12)
URA 1.8 mg QD	4 (2, 6)	5 (3, 9)	6 (4, 9)	9 (5, 15)	3 (2, 5)	6 (4, 8)	11 (8, 15)
UXI 20 µg QD	14 (11, 18)	14 (10, 17)	13 (10, 16)	11 (5, 16)	10 (7, 13)		10 (6, 13)
UXI 20 µg QD am	17 (11, 18)	14 (6, 17)	14 (7, 16)	12 (2, 18)	13 (8, 17)		17 (9, 17)
UXI 20 µg QD pm	15 (8, 18)	13 (5, 17)	15 (9, 17)	15 (4, 18)	13 (8, 17)		16 (6, 17)
UXI 20 µg QD in one step	14 (7, 18)	12 (6, 17)	10 (3, 16)	15 (4, 18)	10 (4, 16)	9 (2, 12)	10 (4, 16)
UXI 20 µg QD in two steps	15 (10, 18)	14 (7, 17)	13 (5, 16)	14 (5, 18)	10 (6, 14)		14 (6, 17)
SITA 100mg QD [†]	13 (11, 17)	15 (10, 17)	14 (10, 16)	12 (6, 17)	16 (13, 17)	10 (8, 12)	2 (1, 4)
Placebo [†]	19 (18, 19)	18 (17, 18)	17 (16, 17)	17 (15, 18)	16 (13, 17)	12 (10, 12)	4 (3, 7)

Najwyższe i drugie w kolejności najwyższe mediany rang zostały zaznaczone na zielono i niebiesko; AE (ang. *adverse event*) - działania niepożądane; ALBI - *albiglutyd, am morning*, BID (ang. *twice-daily*) - dwa razy dziennie; CFB (ang. *change from baseline*) - zmiana w stosunku do wartości początkowej; Discontinuations due to AEs - przerwanie leczenia ze względu na działania niepożądane; DULA - *dulaglutyd*; EJE - *eksenatyd*; FPG (ang. *fasting plasma glucose*) - stężenie glukozy na czczo w osoczu; HbA_{1c} (ang. *glycated hemoglobin*) - hemoglobina glikowana; **IGlar** - **insulina glargine**; LIRA - *liraglutyd*; LIXI - *liksenatyd*; pm *evening* - *wieczorem*; QD (ang. *once-daily*) - raz dziennie; QW (ang. *once-weekly*) - raz w tygodniu; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze skurczowe; **SEMA** - **semaglutyd**, SITA - *sitagliptyna*; † Drugorzędowy komparator.

Cykl badania SUSTAIN 1-6

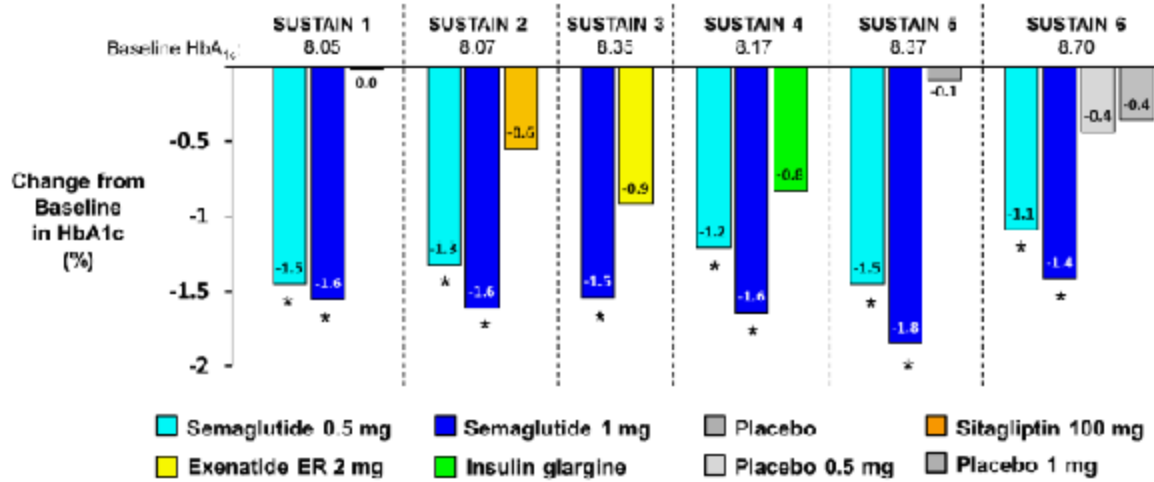
Mając na uwadze szerokie wskazanie rejestracyjne dla semaglutylu, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutylu w dawce 0,5 mg i 1 mg raz na tydzień oceniano w sześciu randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIIa prowadzonych z udziałem 7215 pacjentów z cukrzycą typu 2 (4107 pacjentów leczonych semaglutylu). W pięciu badaniach (SUSTAIN 1-5) głównym celem była ocena skuteczności kontroli glikemii, zaś w jednym badaniu (SUSTAIN 6) głównym celem była ocena zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Podczas leczenia semaglutylu wykazano trwałe, statystycznie częstsze i klinicznie istotne zmniejszenie stężenia HbA_{1c} i masy ciała w okresie do dwóch lat w porównaniu z placebo i leczeniem porównawczym (sitagliptyna, insulina glargine i ekstenatyd ER)^{16,17,18}. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione na Ryc 1 i Ryc 2.

Skuteczność semaglutylu była niezależna od wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, wyjściowej wartości BMI, wyjściowej masy ciała (kg), czasu trwania cukrzycy oraz stopnia zaburzenia czynności nerek.

Uzyskane wyniki w całym cyklu badań SUSTAIN wskazują, że niezależnie od zawężenia refundacyjnego należy oczekiwać podobnej skuteczności leczenia.

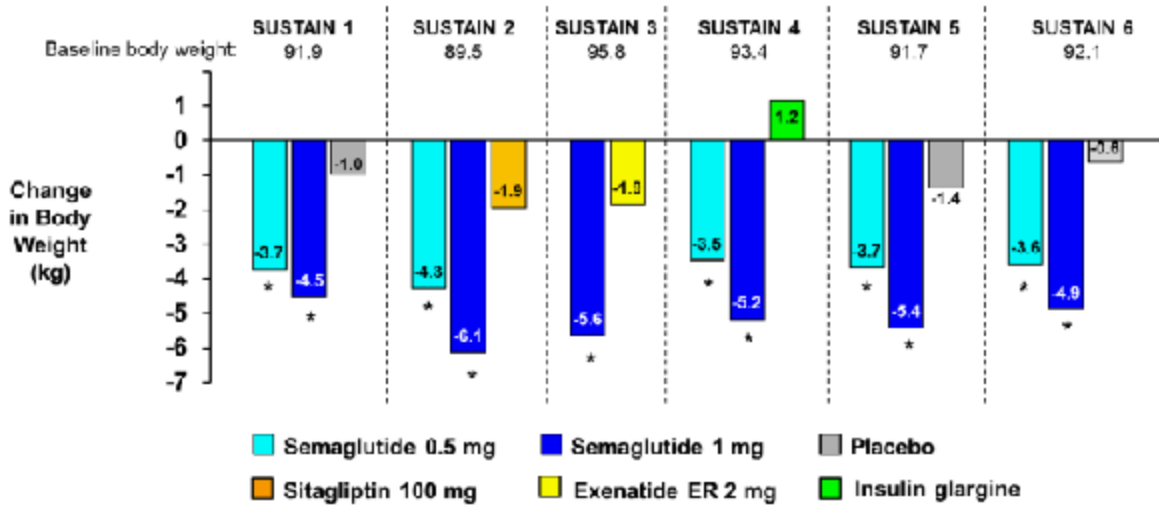
Ryc. 78. SUSTAIN 1-6. Zmiana HbA1c w stosunku do wartości początkowej (%)¹⁹.



Notes: * $p < 0.0001$ vs. comparator. Estimates from a MMRM based on the FAS using the 'on-treatment without rescue medication' data for SUSTAIN 1-5 and the in-trial observation period for SUSTAIN 6 (CVOT). Mean estimates are adjusted according to observed baseline distribution in the FAS.

Abbreviations: CVOT: cardiovascular outcomes trial; ER: extended release; FAS: full analysis set; MMRM: mixed model for repeated measurements

Ryc. 79. SUSTAIN 1-6. Zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej (kg)²⁰.



Notes: * $p < 0.0001$ vs. comparator. Estimates from a MMRM based on the FAS using the 'on-treatment without rescue medication' data for SUSTAIN 1-5 and the in-trial observation period for SUSTAIN 6 (CVOT). Mean estimates are adjusted according to observed baseline distribution in the FAS.

Abbreviations: CVOT: cardiovascular outcomes trial; ER: extended release; FAS: full analysis set; MMRM: mixed model for repeated measurements

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, semaglutyd (Ozempic®), niezależnie od dawki, w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z

określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do insuliny glargine przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.

Mając na uwadze szereg pozytywnych rekomendacji Prezesa AOTMiT dla leków z grupy analogów GLP-1 oraz dowody naukowe dla semaglutynu dotyczące addytywnego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy (badanie SUSTAIN-6) należy wskazać, że leczenie semaglutynem oferuje istotne dodatkowe korzyści dla chorych względem leczenia insulinami. Tym samym pozytywna ocena leku oferującego większy komfort leczenia (podanie leku raz w tygodniu) niż leki podawane codziennie przy zachowaniu cech wyróżniających analogi GLP-1 na tle innych leków przeciwcukrzycowych powinna pozostać utrzymana.

12 Wyniki końcowe z badania SUSTAIN 4

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo semaglutynu w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich chorych z cukrzycą typu 2.

Do dnia 10 grudnia 2018 r. zidentyfikowano 1 badanie randomizowane bezpośrednio porównujące semaglutyd z insuliną długodziałającą (LAA) - insuliną glargine jako terapię dodaną do MET lub MET + SUL, jednocześnie stanowiącą komparator główny w niniejszej analizie. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących semaglutyd z insuliną NPH oraz przy uwzględnieniu, na podstawie rekomendacji AOTMiT - większej skuteczności insuliny glargine niż insuliny NPH, przyjęto, że wykazanie wyższości klinicznej semaglutynu nad insuliną glargine będzie wskazywało na dominację również względem insuliny NPH.

Dodatkowo zidentyfikowano 1 badanie randomizowane w którym porównano zastosowanie semaglutynu z placebo w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące semaglutyd z insuliną glargine jako terapię dodaną do MET lub MET + SUL w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (**badanie SUSTAIN 4: 1 publikacja pełnotekstowa + 2 abstrakty**), natomiast badanie randomizowane porównujące semaglutyd z placebo w populacji dorosłych chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (**badanie SUSTAIN 6: 1 publikacja pełnotekstowa**) zostało opisane w rozdziale 7 jako dodatkowe dowody naukowe.

- Wpływ semaglutynu na redukcję HbA1c i masy ciała (terapia trójlekowa z MET + SUL) - **badanie główne SUSTAIN 4**;
- Wpływ semaglutynu na układ sercowo-naczyniowy - **badanie dodatkowe SUSTAIN 6** (badanie typu CVOT - oceniające wpływ interwencji na układ sercowo-naczyniowy).

Badanie SUSTAIN 4 to randomizowane prowadzone metodą otwartej próby, kontrolowane, wielośrodkowe badanie kliniczne III a fazy, w którym porównano zastosowanie semaglutynu (w dawkach: 0,5 mg i 1 mg) z insuliną glargine w połączeniu z metforminą (MET) lub metforminą i sulfonilomocznikiem (MET + SUL).

Okres obserwacji w badaniu SUSTAIN 4 wynosił 30 tygodni.

W badaniu analizę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. modified intention-to-treat, mITT), która składała się z wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę

badanego leku (jak określono w protokole badania). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w tej samej populacji mITT.

Badanie SUSTAIN 4 zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy niemniejszej skuteczności (non-inferiority). W przypadku testowania hipotezy non-inferiority (jeżeli górna granica 95%CI dla oszacowanej różnicy poziomu HbA1c i masy ciała wyniosła odpowiednio mniej niż 0% lub 0kg), testowano hipotezę superiority.

Zbiorcze wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa SEM w dawce 0,5 mg i 1 mg w porównaniu z GLA w badaniu SUSTAIN 4 przedstawiono poniżej.

12.1 Wyniki skuteczności - SEM 0,5 mg vs GLA

Tab. 70. Wyniki analizy skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA.

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 0,5 mg vs GLA
Kontrola glikemii		
HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>W grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c: MD=-0,38 p.p. [95%CI: -0,52; -0,24], p<0,0001; MD=-4,16 mmol/mol [95%CI: -5,72; -2,60], p<0,0001. 	Lepszy SEM 0,5 mg
FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = GLA
SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = GLA
Skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>W grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję skoków glikemii po posiłku w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Skoki glikemii po posiłku: MD=-0,39 [95%CI: -0,65; -0,13], p=0,0029. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Odsetek pacjentów z HbA1c <7%	<p>W grupie SEM 0,5 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA1c <7%. Otrzymano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z HbA1c <7% OR=2,39 [95%CI: 1,73; 3,28], p<0,0001, NNT_{30 tyg.}=6 [95%CI: 4; 9]. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5%	<p>W grupie SEM 0,5 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA1c ≤6%. Otrzymano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z HbA1c ≤6% OR=3,02 [95%CI: 2,11; 4,33], p<0,0001, NNT_{30 tyg.}=6 [95%CI: 4; 8]. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	<p>W grupie SEM 0,5 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA1c <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze). Otrzymano następujące wyniki:</p>	Lepszy SEM 0,5 mg

	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze: OR=5,39 [95%CI: 3,72; 7,81], p<0,0001, NNT_{30 tyg.}=4 [95%CI: 3; 5]. 	
Masa ciała		
Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>Stosowanie SEM 0,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masa ciała: MD=-4,62 kg [95%CI: -5,27; -3,96], p<0,0001. 	Lepszy SEM 0,5 mg
BMI - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>Stosowanie SEM 0,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję wskaźnika BMI w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI: MD=-1,66 kg/m² [95%CI: -1,89; -1,43], p<0,0001. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Obwód talii - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>Stosowanie SEM 0,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję obwodu talii w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obwód talii: MD=-3,42 cm [95%CI: -4,24; -2,59], p<0,0001. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%	<p>W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%: OR=13,37 [95%CI: 7,71; 23,20], p<0,0001, NNT_{30 tyg.}=4 [95%CI: 3; 4]. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%	<p>W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10% w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%: OR=6,35 [95%CI: 2,42; 16,69], p=0,0002, NNT_{30 tyg.}=5 [95%CI: 2; 12]. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy		
SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>W grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP w porównaniu do grupy GLA. Odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SBP: MD=-2,97 mmHg [95%CI: -4,92; -1,03], p=0,0028. 	Lepszy SEM 0,5 mg
DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = GLA

Częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost częstości rytmu serca w porównaniu do grupy GLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> Częstość rytmu serca: MD=2,36 min [95%CI: 1,07; 3,65], p=0,0004. 	Lepsza GLA
CRP o wysokiej czułości - zmiana w stosunku do wartości początkowej Inhibitor aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję markerów ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> CRP o wysokiej czułości: ETR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,88], p=0,0001. Inhibitor aktywatora plazminogenu-1: ETR=0,90 [95%CI: 0,82; 0,99], p=0,0351. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Gospodarka lipidowa		
TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 0,5 mg poziom cholesterolu całkowitego był istotnie statystycznie zmniejszony w porównaniu z GLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> Cholesterol całkowity: ETR=0,96 [95%CI: 0,94; 0,99], p=0,0038. 	Lepszy SEM 0,5 mg
LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 0,5 mg poziom cholesterolu LDL był istotnie statystycznie zmniejszony w porównaniu z GLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> Cholesterol LDL: ETR=0,94 [95%CI: 0,90; 0,98], p=0,0053. 	Lepszy SEM 0,5 mg
HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = GLA
VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = GLA
TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = GLA
Wolne kwasy tłuszczowe - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = GLA
Jakość życia		

Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SF-36v2	W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla wszystkich parametrów.	SEM 0,5 mg = GLA
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza DTSQ	W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z GLA (SEM 0,5 mg - poprawa o 4,6 pkt. vs GLA - poprawa o 3,7 pkt; p=0,0254).	Lepszy SEM 0,5 mg
Wynik istotny statystycznie na korzyść SEM 0,5 mg		
Wynik nieistotny statystycznie		
Wynik istotny statystycznie na korzyść GLA		

12.2 Wyniki skuteczności - SEM 1 mg vs GLA

Tab. 71. Wyniki analizy skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA.

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 1 mg vs GLA
Kontrola glikemii		
HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c: MD=-0,81 p.p. [-0,96; -0,67], p<0,0001; MD=-8,87mmol /mol [-10,45; -7,30], p<0,0001. 	Lepszy SEM 1 mg
FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu FPG w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> FPG: MD=-0,61 mmol /L [-0,93; -0,29], p=0,0002. 	Lepszy SEM 1 mg
SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu SMPG w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> SMPG: MD=-0,57 mmol /L [-0,83; -0,31], p<0,0001. 	Lepszy SEM 1 mg
Skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję skoków glikemii po posiłku w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Skoki glikemii po posiłku: MD=-0,65 [-0,91; -0,39], p<0,0001. 	Lepszy SEM 1 mg
Odsetek pacjentów z HbA1c <7%	<p>W grupie SEM 1 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA1c <7%. Otrzymano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z HbA1c <7% OR=5,78 [95%CI: 4,08; 8,19], p<0,0001, NNT_{30 tyg.}=3 [95% CI: 3; 4]. 	Lepszy SEM 1 mg
Odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5%	<p>W grupie SEM 1 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA1c ≤6%. Otrzymano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z HbA1c ≤6% OR=6,86 [95%CI: 4,76; 9,89], p<0,0001, NNT_{30 tyg.}=3 [95% CI: 3; 4]. 	Lepszy SEM 1 mg

Odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	W grupie SEM 1 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA1c <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze). Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze: OR=12,88 [95%CI: 8,73; 19,02], p<0,0001, NNT_{30 tyg.}=3 [95%CI: 2; 3]. 	Lepszy SEM 1 mg
Masa ciała		
Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie SEM 1 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Masa ciała: MD=-6,33 kg [-6,99; -5,67], p<0,0001. 	Lepszy SEM 1 mg
BMI - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie SEM 1 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję wskaźnika BMI w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • BMI: MD=-2,27 kg/m² [-2,51; -2,04], p<0,0001. 	Lepszy SEM 1 mg
Obwód talii - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie SEM 1 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję obwodu talii w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Obwód talii: MD=-4,76 cm [-5,59; -3,93], p<0,0001. 	Lepszy SEM 1 mg
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%	W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%: OR=23,94 [95%CI: 13,80; 41,50], p<0,0001, NNT_{30 tyg.}=3 [95%CI: 2; 3]. 	Lepszy SEM 1 mg
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%	W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10% w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%: OR=14,51 [95%CI: 5,70; 36,92], p<0,0001, NNT_{30 tyg.}=8 [95%CI: 6; 11]. 	Lepszy SEM 1 mg
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy		
SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP w porównaniu do grupy GLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> • SBP: MD=-3,50 mmHg [-5,46; -1,54], p=0,0005. 	Lepszy SEM 1 mg
DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 1 mg = GLA

Częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost częstości rytmu serca w porównaniu do grupy GLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> Częstość rytmu serca: MD=3,19 min [1,88; 4,50], p<0,0001. 	Lepsza GLA
CRP o wysokiej czułości - zmiana w stosunku do wartości początkowej Inhibitor aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję markerów ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> CRP o wysokiej czułości: ETR=0,64 [95%CI: 0,56; 0,74], p<0,0001. Inhibitor aktywatora plazminogenu-1: ETR=0,85 [95%CI: 0,78; 0,94], p=0,001. 	Lepszy SEM 1 mg
Gospodarka lipidowa		
TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg poziom cholesterolu całkowitego był istotnie statystycznie zmniejszony w porównaniu z GLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> Cholesterol całkowity: ETR=0,96 [95%CI: 0,94; 0,99], p=0,0032. 	Lepszy SEM 1 mg
LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg poziom cholesterolu LDL był istotnie statystycznie zmniejszony w porównaniu z GLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> Cholesterol LDL: ETR=0,93 [95%CI: 0,90; 0,97], p=0,0015. 	Lepszy SEM 1 mg
HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg poziom cholesterolu HDL był istotnie statystycznie zwiększony (zmniejszony) w porównaniu z GLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> Cholesterol HDL: ETR=1,02 [95%CI: 1,00; 1,05], p=0,0292. 	Lepszy SEM 1 mg
VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg poziom cholesterolu VLDL był istotnie statystycznie zmniejszony w porównaniu z GLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> Cholesterol VLDL: ETR=0,94 [95%CI: 0,89; 0,99], p=0,0324. 	Lepszy SEM 1 mg
TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg poziom trójglicerydów był istotnie statystycznie zmniejszony w porównaniu z GLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> Trójglicerydy: ETR=0,94 [95%CI: 0,88; 0,99], p=0,0295. 	Lepszy SEM 1 mg
Wolne kwasy tłuszczowe - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 1 mg = GLA

Jakość życia		
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SF-36v2	W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 w grupie SEM 1 mg w porównaniu z GLA zaobserwowano poprawę w dwóch domenach: rola ograniczeń emocjonalnych i ogólne zdrowie.	SEM 1 mg = GLA
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza DTSQ	W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z GLA (SEM 1 mg - poprawa o 5,6 pkt. vs GLA - poprawa o 3,7 pkt; p=0,0005).	Lepszy SEM 1 mg
Wynik istotny statystycznie na korzyść SEM 1 mg		
Wynik nieistotny statystycznie		
Wynik istotny statystycznie na korzyść GLA		

12.3 Wyniki bezpieczeństwa - SEM 0,5 mg vs GLA

Tab. 72. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA.

Punkt końcowy	Wynik	SEM 0,5 mg vs GLA
Zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 0,5 mg = GLA
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 0,5 mg = GLA

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 0,5 mg vs GLA
Zgony	<p>W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano 4 zgony* a w grupie GLA odnotowano 2 zgony**. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p> <p>*3 zgony sercowo-naczyniowe potwierdzone przez komisję orzekającą o zdarzeniu, a 1 zgon z powodu raka trzustki - został odnotowany w 149 dniu badania (oceniony jako prawdopodobnie związany z badanym lekiem).</p> <p>**2 zgony sercowo-naczyniowe potwierdzone przez komisję orzekającą o zdarzeniu.</p>	SEM 0,5 mg = GLA
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	<p>W grupie SEM 0,5 mg istotnie statystycznie częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=2,82 [95%CI: 1,34; 5,92], p<0,006; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08]; p<0,004; NNH_{30 tyg.} =21 [95%CI: 12; 67]. 	Lepsza GLA
Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	<p>Częstość występowania średnio-ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>	SEM 0,5 mg = GLA
Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie	<p>W grupie SEM 0,5 mg istotnie statystycznie częściej występowały łagodne zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=1,36 [95%CI: 1,01; 1,82], p=0,04; RD=0,07 [95%CI: 0,00; 0,15]; p=0,04; NNH_{30 tyg.} =13 [95%CI: 6; 41]. 	Lepsza GLA
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	<p>W grupie SEM 0,5 mg istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=5,20 [95%CI: 1,76; 15,38], p=0,003; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,07]; p=0,0008; NNH_{30 tyg.} =22 [95%CI: 14; 54]. 	Lepsza GLA
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	<p>Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia istotnie statystycznie częściej występowały w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=23,59 [95%CI: 1,38; 401,82], p=0,03; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05]; p=0,001; NNH_{30 tyg.} =32 [95%CI: 20; 83]. 	Lepsza GLA
Nudności, wymioty, biegunka - powodujące przerwanie leczenia	<p>Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.</p>	SEM 0,5 mg = GLA

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 0,5 mg vs GLA
<p>Hipoglikemia</p>	<p>Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia</p> <p>W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR=0,39 [95%CI: 0,21; 0,72], p=0,002; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,02]; p=0,002; NNH_{30 tyg.}=16 [95%CI: 10; 43]. <p>Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy przyjmowali sulfonilomocznik</p> <p>W porównaniu z insuliną glargine w grupie SEM 0,5 mg odnotowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów (którzy przyjmowali sulfonilomocznik), u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> o OR=0,41 [95%CI: 0,22; 0,78], p=0,006; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02]; p=0,004; NNH_{30 tyg.}=18 [95%CI: 11; 60]. <p>Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy nie przyjmowali sulfonilomocznika</p> <p>W grupie SEM 0,5 mg odnotowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała: ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia (pacjenci, którzy nie przyjmowali sulfonilomocznika). Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p> <p>Ciężka hipoglikemia</p> <p>W grupie SEM 0,5 mg odnotowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała ciężka hipoglikemia w porównaniu z GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p> <p>Nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia</p> <p>W grupie SEM 0,5 mg odnotowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia w porównaniu z GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>	<p>Lepszy SEM 0,5 mg</p>
<p>Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego</p>	<p>Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie</p> <p>W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie w porównaniu z GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p> <p>Zgon sercowo-naczyniowy, udar niedokrwienny, przemiłujący udar niedokrwienny</p>	<p>SEM 0,5 mg = GLA</p>

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 0,5 mg vs GLA
	<p>W przypadku odsetka pacjentów, u których zaobserwowano zgon sercowo-naczyniowy, udar niedokrwienno, oraz przemijający napad niedokrwienno wyniki były porównywalne w obu grupach. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p> <p>Zabieg przezskórnej rewaskularyzacji</p> <p>Odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg przezskórnej rewaskularyzacji był podobny w grupach SEM 0,5 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>	
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	<p>W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR=3,96 [95%CI: 2,77; 5,67], p<0,00001; RD=0,26 [95%CI: 0,20; 0,32]; p<0,00001; NNH_{30 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5]. 	Lepsza GLA
Ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	<p>Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane był porównywalny w grupach SEM 0,5 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>	SEM 0,5 mg = GLA
Średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	<p>W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR=2,54 [95%CI: 1,36; 4,73], p=0,003; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,09]; p=0,002; NNH_{30 tyg.}=17 [95%CI: 10; 48]. 	Lepsza GLA
Łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	<p>W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane: OR=4,12 [95%CI: 2,82; 6,03], p<0,00001; RD=0,24 [95%CI: 0,18; 0,30]; p<0,00001; NNH_{30 tyg.}=4 [95%CI: 3; 5]. 	Lepsza GLA
Zdarzenia niepożądane u ≥5% pacjentów	<p>Nudności, biegunka, podwyższona lipaza, obniżony apetyt, wymioty, niestrawność</p> <p>W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały nudności, biegunka, podwyższona lipaza, obniżony apetyt, wymioty oraz niestrawność w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nudności: OR=7,21 [95%CI: 3,93; 13,25], p<0,00001; RD=0,18 [95%CI: 0,13; 0,22]; p<0,00001; NNH_{30 tyg.}= 5 [95%CI: 4; 7]. • Biegunka: OR=4,19 [95%CI: 2,36; 7,43], p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,07; 0,16]; p<0,00001; NNH_{30 tyg.}= 8 [95%CI: 6; 13]. • Podwyższona lipaza: OR=2,54 [95%CI: 1,36; 4,73], p=0,003; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,09]; p=0,002; NNH_{30 tyg.}=17 [95%CI: 10; 48]. 	Lepsza GLA

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 0,5 mg vs GLA
	<ul style="list-style-type: none"> • Obniżony apetyt: OR=26,63 [95%CI: 3,59; 197,63], p=0,001; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,09]; p<0,00001; NNH_{30 tyg.}=15 [95%CI: 10; 25]. • Wymioty: OR=2,25 [95%CI: 1,09; 4,67], p=0,03; RD=0,04 [95%CI: 0,00; 0,07]; p=0,02; NNH_{30 tyg.}= 27 [95%CI: 14; 219]. • Niestrawność: OR=6,14 [95%CI: 1,36; 27,62], p=0,02; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05]; p=0,007; NNH_{30 tyg.}=36 [95%CI: 21; 131]. 	
Zdarzenia niepożądane u ≥5% pacjentów	<p>Infekcje górnego układu oddechowego</p> <p>W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały infekcje górnego układu oddechowego w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR=0,40 [95%CI: 0,19; 0,84], p=0,02; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01]; p=0,01; NNH_{30 tyg.}=25 [95%CI: 14; 121]. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Zdarzenia niepożądane u ≥5% pacjentów	<p>Zapalenie gardła, ból głowy, ból pleców, choroba refluksowa</p> <p>Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zapalenie gardła, ból głowy, ból pleców oraz chorobę refluksową był porównywalny w grupie SEM 0,5 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>	SEM 0,5 mg = GLA
Inne zdarzenia niepożądane	<p>Częstość występowania zapalenia trzustki, kamicy żółciowej, nowotworów złośliwych, w tym nowotworu skóry, trzustki, nerek lub nadnerczy oraz łagodnych nowotworów była porównywalna w obu grupach (SEM 0,5 mg i GLA). Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>	SEM 0,5 mg = GLA
Wynik istotny statystycznie na korzyść SEM 0,5 mg		
Wynik nieistotny statystycznie		
Wynik istotny statystycznie na korzyść GLA		

12.4 Wyniki bezpieczeństwa - SEM 1 mg vs GLA

Tab. 73. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA.

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 1 mg vs GLA
Zdarzenia niepożądane łącznie	W grupie SEM 1 mg istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> OR=1,46 [95%CI: 1,06; 2,01], p=0,02; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,15]; p=0,02; NNH_{30.cvd.}=12 [95%CI: 6; 74]. 	Lepsza GLA
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupie 1 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 1 mg = GLA
Zgony	W grupie SEM 1 mg nie odnotowano zgonów, natomiast w grupie GLA zaobserwowano 2 zgony sercowo-naczyniowe. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 1 mg = GLA
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie 1 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 1 mg = GLA
Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania średnio-ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie 1 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 1 mg = GLA
Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie	W grupie SEM 1 mg istotnie statystycznie częściej występowały łagodne zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> OR=1,53 [95%CI: 1,14; 2,06], p=0,005; RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,17]; p=0,005; NNH_{30.cvd.}=9 [95%CI: 5; 32]. 	Lepsza GLA
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	W grupie SEM 1 mg istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> OR=7,22 [95%CI: 2,50; 20,84], p=0,0003; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09]; p<0,0001; NNH_{30.cvd.}=15 [95%CI: 10; 28]. 	Lepsza GLA
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia istotnie statystycznie częściej występowały w grupie SEM 1 mg w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:	Lepsza GLA

<p>Nudności, wymioty, biegunka - powodujące przerwanie leczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> OR=41,17 [95%CI: 2,48; 684,52], p=0,01; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,08]; p<0,0001; NNH_{30 tyg.}=18 [95%CI: 13; 34]. <p>Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia takie jak: nudności, wymioty, biegunka, istotnie statystycznie częściej występowały w grupie SEM 1 mg w porównaniu z GLA. W przypadku nudności i wymiotów wyniki uzyskały istotność statystyczną tylko dla parametru bezwzględne.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nudności: RD=0,02 [95%CI: 0,00; 0,03]; p=0,01; NNH_{30 tyg.}=51 [95%CI: 28; 235]. Wymioty: RD=0,02 [95%CI: 0,00; 0,03]; p=0,01; NNH_{30 tyg.}=51 [95%CI: 28; 235]. Biegunka: OR=19,49 [95%CI: 1,13; 336,07]; p=0,04; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,04]; p=0,004; NNH_{30 tyg.}=40 [95%CI: 23; 124]. 	<p>Lepsza GLA</p>
<p>Hipoglikemia</p>	<p>Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii</p> <p>W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=0,50 [95%CI: 0,28; 0,87], p=0,02; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01]; p=0,01; NNH_{30 tyg.}=20 [95%CI: 11; 96]. <p>Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy przyjmowali sulfonilomocznik</p> <p>W porównaniu z insuliną glarginę w grupie SEM 1 mg odnotowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów (którzy przyjmowali i sulfonilomocznik), u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=0,45 [95%CI: 0,24; 0,82], p=0,01; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01]; p=0,008; NNH_{30 tyg.}=20 [95%CI: 11; 76]. <p>Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy nie przyjmowali sulfonilomocznika</p> <p>W grupie SEM 1 mg odnotowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała: ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia (pacjenci, którzy nie przyjmowali sulfonilomocznika), w porównaniu z GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p> <p>Ciężka hipoglikemia</p> <p>W grupie SEM 1 mg odnotowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała ciężka hipoglikemia. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p> <p>Nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia</p>	<p>Lepszy SEM 1 mg</p>

	W grupie SEM 1 mg odnotowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	<p>Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie</p> <p>W grupie SEM 1 mg zaobserwowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie w porównaniu z GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p> <p>Zgon sercowo-naczyniowy, udar niedokrwienny, przemijający udar niedokrwienny</p> <p>W grupie SEM 1 mg nie odnotowano zgonu sercowo-naczyniowego, podczas gdy w grupie GLA zaobserwowano 2 zgony. W grupie SEM 1 mg zaobserwowano 1 udar niedokrwienny oraz 1 przemijający udar niedokrwienny, natomiast w grupie GLA nie odnotowano takich zdarzeń niepożądanych. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p> <p>Zabieg przeszłokrojnej rewaskularyzacji</p> <p>Odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg przeszłokrojnej rewaskularyzacji był podobny w grupach SEM 1 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>	SEM 1 mg = GLA
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	<p>W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie, w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=4,33 [95%CI: 3,03; 6,19], p<0,00001; RD=0,28 [95%CI: 0,22; 0,35]; p<0,00001; NNH_{30tyg}=3 [95%CI: 2; 4]. 	Lepsza GLA
Ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane był porównywalny w grupie SEM 1 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 1 mg = GLA
Średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	<p>W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=3,80 [95%CI: 2,09; 6,89], p<0,0001; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14]; p<0,00001; NNH_{30tyg}=10 [95%CI: 7; 17]. 	Lepsza GLA
Łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	<p>W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=4,41 [95%CI: 3,02; 6,45], p<0,00001; RD=0,26 [95%CI: 0,20; 0,32]; p<0,00001; NNH_{30tyg}=3 [95%CI: 3; 5]. 	Lepsza GLA
Zdarzenia niepożądane u ≥5% pacjentów	<p>Nudności, biegunka, podwyższona lipaza, obniżony apetyt, wymioty, ból głowy, niestrawność</p> <p>W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały nudności, biegunka, podwyższona lipaza, obniżony apetyt, wymioty, ból głowy oraz niestrawność w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p>	Lepsza GLA

	<ul style="list-style-type: none"> Nudności: OR=7,63 [95%CI: 4,16; 13,99], p<0,00001; RD=0,19 [95%CI: 0,14; 0,23]; p<0,00001; NNH_{30 czq.} = 5 [95%CI: 4; 7]. Biegunka: OR=5,10 [95%CI: 2,90; 8,98], p<0,00001; RD=0,15 [95%CI: 0,10; 0,19]; p<0,00001; NNH_{30 czq.} = 6 [95%CI: 5; 9]. Podwyższona lipaza: OR=2,79 [95%CI: 1,51; 5,17], p=0,001; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,10]; p=0,0006; NNH_{30 czq.} =15 [95%CI: 9; 35]. Obniżony apetyt: OR=37,44 [95%CI: 5,10; 275,07], p=0,0004; RD=0,09 [95%CI: 0,06; 0,12]; p<0,00001; NNH_{30 czq.} =10 [95%CI: 8; 16]. Wymioty: OR=2,68 [95%CI: 1,31; 5,46], p=0,007; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08]; p=0,005; NNH_{30 czq.} = 21 [95%CI: 12; 69]. Ból głowy: OR=2,13 [95%CI: 1,22; 3,71], p=0,008; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10]; p=0,007; NNH_{30 czq.} =18 [95%CI: 10; 65]. Niestrawność: OR=12,79 [95%CI: 3,00; 54,52], p=0,0006; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09]; p<0,00001; NNH_{30 czq.} =16 [95%CI: 11; 29]. 	
Zdarzenia niepożądane u ≥5% pacjentów	<p>Infekcje górnego układu oddechowego</p> <p>W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały infekcje górnego układu oddechowego w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=0,40 [95%CI: 0,19; 0,85], p=0,02; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01]; p=0,01; NNH_{30 czq.} =25 [95%CI: 14; 124]. 	Lepszy SEM 1 mg
Zdarzenia niepożądane u ≥5% pacjentów	<p>Zapalenie gardła, ból głowy, ból pleców, choroba refluksowa</p> <p>Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zapalenie gardła, ból pleców oraz chorobę refluksową był porównywalny w grupach SEM 1 mg i GLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>	SEM 1 mg = GLA
Inne zdarzenia niepożądane	<p>Częstość występowania zapalenia trzustki, kamicy żółciowej, nowotworów złośliwych, w tym nowotworu skóry, trzustki, nerek lub nadnerczy oraz łagodnych nowotworów była porównywalna w obu grupach (SEM 1 mg i GLA). Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>	SEM 1 mg = GLA
Wynik istotny statystycznie na korzyść SEM 1 mg		
Wynik nieistotny statystycznie		
Wynik istotny statystycznie na korzyść GLA		

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutylidu (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

Do dnia 10 grudnia 2018 r. w bazach: Pubmed, Embase i Cochrane oraz CRD zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące: SEM w dawce 0,5 mg i 1 mg vs GLA w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonilomocznikiem (badanie główne SUSTAIN 4). Dodatkowo zidentyfikowano 1 badanie randomizowane w którym porównano zastosowanie semaglutylidu z placebo w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (badanie dodatkowe SUSTAIN 6).

W przypadku porównania SEM 0,5 mg vs GLA wykazano przewagi w zakresie następujących punktów końcowych:

- HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- Skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- Odsetek pacjentów z HbA1c $< 7\%$,
- Odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$,
- Odsetek pacjentów z HbA1c $< 7\%$ bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze,
- Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- BMI - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- Obwód talii - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$,
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$,
- SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- CRP o wysokiej czułości - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- Inhibitor aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ,
- Hipoglikemia,

- Infekcje górnego układu oddechowego.

W przypadku porównania SEM 1 mg vs GLA wykazano przewagi w zakresie następujących punktów końcowych:

- HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- Skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- Odsetek pacjentów z HbA1c <7%,
- Odsetek pacjentów z HbA1c ≤6%,
- Odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze.
- Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- BMI - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- Obwód talii - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%,
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%.
- SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- CRP o wysokiej czułości - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- Inhibitor aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej.
- TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
- Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ,
- Hipoglikemia,
- Infekcje górnego układu oddechowego.

Przy dobrze rozpoznanym profilu bezpieczeństwa, który jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla semaglutylu, obserwowano większą częstość żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, które wpływają na większą ogólną częstość zdarzeń niepożądanych (szczególnie dla większej dawki semaglutylu) oraz na większą częstość przerywania leczenia semaglutylem. Niemniej obserwowany profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem dla innych leków z tej grupy co może wskazywać na efekt klasy i co jest wykazywane w metaanalizach porównujących różne leki w ramach tej grupy.

Powyższe wyniki porównania stosowania semaglutynu niezależnie od dawki dają podstawy do bezpośredniego wnioskowania o przewadze tego leku nad insuliną glargine, przy akceptowalnym (innym niż insulina glargine) profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z wynikami raportu HTA ocenionego przez AOTMiT w marcu 2013 r., które wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH, wyższość kliniczna semaglutynu nad insuliną glargine przedstawiona w niniejszym przeglądzie systematycznym wskazuje na dominację również względem insuliny NPH.

Ponadto jak wskazują najnowsze wytyczne ADA/EASD 2018⁷ oraz Raport ACC 2018¹⁰ **w procesie wyboru leczenia cukrzycy typu 2 należy wziąć pod uwagę historię chorób sercowo-naczyniowych.** U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową zalecane jest między innymi stosowanie analogu receptora GLP-1, w tym semaglutynu.

Dlatego też mając na uwadze powyższe wytyczne kliniczne, szereg pozytywnych rekomendacji Prezesa AOTMiT dla leków z grupy analogów GLP-1 a także pozytywną rekomendację dla empaglifozyny oraz wyniki badania głównego niniejszej analizy - SUSTAIN 4 a także dodatkowe dowody naukowe dla semaglutynu dotyczące addytywnego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy (badanie SUSTAIN-6) należy wskazać, że leczenie semaglutynem oferuje istotne dodatkowe korzyści dla chorych względem leczenia insulinami. Tym samym pozytywna ocena leku oferującego większy komfort leczenia (podanie leku raz w tygodniu) niż leki podawane codziennie przy zachowaniu cech wyróżniających analogi GLP-1 na tle innych leków przeciwcukrzycowych powinna pozostać utrzymana.

Dodatkowo uzyskane wyniki w całym cyklu badań SUSTAIN wskazują, że niezależnie od zawężenia refundacyjnego należy oczekiwać podobnej skuteczności leczenia.

14 Aneks

14.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 74. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

Opracowano na podstawie:

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

14.2 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8 (Higgins 2011):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;

- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR

Tab. 75. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</p> <p>Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.</p> <p>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</p>
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</p> <p>Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.</p> <p>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</p>
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</p> <p>Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</p>
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej” /nieopublikowanej literatury.</p>
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</p>
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</p>
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości, niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</p>
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p>Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</p>
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi²). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj., jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</p>
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. publication bias)?</p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</p>
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p>

Ocena jakości badań wtórnych

Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy, przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów, natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.

Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości, ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości, ≥9 przegląd o wysokiej jakości.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 6.07.2018 r.]

14.4 Spis badań włączonych

Tab. 76. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne (1 publikacja pełnotekstowa + 2 abstrakty)		
1	SUSTAIN-4	<p>Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, Rowe E, DeVries JH. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2017 May;5(5):355-366. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2. Epub 2017 Mar 23.</p> <p>Abstrakty:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aroda, V. R., S. C. Bain. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Vs Once-Daily Insulin Glargine in Insulin-Naive Subjects with Type 2 Diabetes (Sustain 4). <i>Diabetic Medicine</i> 34. 2. DeVries, J. H., S. C. Bain. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Vs Once-Daily Insulin Glargine in Insulin-Naive Subjects with Type 2 Diabetes (Sustain 4). <i>Diabetologia</i> 59(1): S76-S77.
Opracowania wtórne, raporty HTA (5 publikacje pełnotekstowe)		
1	Andreadis 2018	Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, Manolopoulos A, Bekiari E, Matthews DR, Tsapas A. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 May 13. doi: 10.1111/dom.13361.
2	Li 2018	Li X, Qie S, Wang X, Zheng Y, Liu Y, Liu G. The Safety and Efficacy of Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Semaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis. <i>Endocrine</i> 62(3): 535-545.
3	Shi 2018	Shi FH, Li H, Cui M, Zhang ZL, Gu ZC, Liu XY. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Front Pharmacol.</i> 2018 Jun 4;9:576. doi: 10.3389/fphar.2018.00576. eCollection 2018.
4	Tuchscherer 2018	Tuchscherer RM, Thompson AM, Trujillo JM. Semaglutide: The Newest Once-Weekly GLP-1 RA for Type 2 Diabetes. <i>Ann Pharmacother.</i> 2018 Jun 1;1060028018784583. doi: 10.1177/1060028018784583.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
5	Witkowski 2018	Witkowski M, Wilkinson L, Webb N, Weids A, Glah D, Vrazic H. A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis Comparing Once-Weekly Semaglutide with Other GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving 1-2 Oral Anti-Diabetic Drugs. <i>Diabetes Ther</i> (2018) 9:1149-1167 https://doi.org/10.1007/s13300-018-0424-2 .
Dodatkowe dowody naukowe (1 publikacja pełnotekstowa)		
1	SUSTAIN 6	Steven P. Marso., Stephen C. Bain, Agostino Consoli., Freddy G. Eliaschewitz, Esteban Jódar, Lawrence A. Leiter, Ildiko Lingvay, M.P.H., M.S.C.S., Julio Rosenstock, Jochen Seufert, Mark L. Warren, Vincent Woo, Oluf Hansen, Anders G. Hols, Jonas Pettersson, Ph.D., Tina Vilsbøll, D.M.Sc., Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. <i>The new england journal of medicine</i> . <i>N Engl J Med</i> 2016;375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.

14.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 77. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne (23 publikacje pełnotekstowe + 2 abstrakty)		
	Abstrakt: Peterson, S, C, Barry A, R. Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Meta-Analysis. <i>Curr Diabetes Rev</i> 14(3): 273-279.	Brak wyników dla analizowanej populacji chorych.
	Abstrakt: Dicembrini I, Nreu B, Scatena A, Andreozzi F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta Diabetol.</i> 2017 Oct;54(10):933-941. doi: 10.1007/s00592-017-1031-9. Epub 2017 Jul 27.	Brak wyników dla analizowanej populacji chorych.
1	Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, Pagidipati NJ, Chan JC, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Öhman P, Poulter NR, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF, Holman RR; EXSCEL Study Group. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2018 Feb;6(2):105-113. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30412-6. Epub 2017 Dec 6.	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania Sustain 6).
2	de Wit HM, Te Groen M, Rovers MM, Tack CJ. The placebo response of injectable GLP-1 receptor agonists vs. oral DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2016 Jul;82(1):301-14. doi: 10.1111/bcp.12925. Epub 2016 Apr 22.	Brak wyników dla analizowanej populacji chorych.
3	Fei Y, Tsoi MF, Kumana CR, Cheung TT, Cheung BM. Network meta-analysis of cardiovascular outcomes in randomized controlled trials of new antidiabetic drugs. <i>Int J Cardiol.</i> 2018 Mar 1;254:291-296. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.039. Epub 2017 Dec 20.	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania Sustain 6).
4	Htike Z, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2017 Apr;19(4):524-536. doi: 10.1111/dom.12849. Epub 2017 Feb 17.	Brak wyników dla analizowanej populacji chorych.
5	Jia X, Alam M, Ye Y, Bajaj M, Birnbaum Y. GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease: a Meta-Analysis of Recent Cardiac Outcome Trials. <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> 2018 Feb;32(1):65-72. doi: 10.1007/s10557-018-6773-2.	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania Sustain 6).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
6	Jiali L, Ling L, Ke D, Chang X. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ</i> 2017; 357 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.j2499 .	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania Sustain 6).
7	Mabilleau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>J Diabetes</i> . 2014 May;6(3):260-6. doi: 10.1111/1753-0407.12102. Epub 2013 Nov 22.	Brak wyników dla analizowanej populacji chorych.
8	Mahmoud A, N, Saad M, Mansoor H, Elgendy A, Y. Barakat A, F, Abuzaid A, Mentias A, Elgendy I, Y. Cardiovascular safety of incretin-based therapy for type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials. <i>International Journal of Cardiology</i> . http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.113 .	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania Sustain 6).
9	Mannucci E, Monami M. Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapies in Type 2 Diabetes: Systematic Review of Integrated Analyses and Randomized Controlled Trials. <i>Adv Ther</i> (2017) 34:1-40 DOI 10.1007/s12325-016-0432-4.	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania Sustain 6).
10	Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Exp Diabetes Res</i> . 2011;2011:215764. doi: 10.1155/2011/215764. Epub 2011 Apr 26.	Brak wyników dla analizowanej populacji chorych.
11	Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight: A Meta-Analysis. <i>Exp Diabetes Res</i> . 2012;2012:672658. doi: 10.1155/2012/672658. Epub 2012 May 20.	Brak wyników dla analizowanej populacji chorych.
12	Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2014 Feb;103(2):269-75. doi: 10.1016/j.diabres.2014.01.010. Epub 2014 Jan 14.	Brak wyników dla analizowanej populacji chorych.
13	Monami M, Nreu B, Scatena A, Giannini S, Androozzi F, Sesti G, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>J Endocrinol Invest</i> . 2017 Nov;40(11):1251-1258. doi: 10.1007/s40618-017-0698-7. Epub 2017 May 31.	(przeszukiwano tylko w Medline). Brak wyników dla analizowanej populacji chorych.
14	Monami M, Zannoni S, Pala L, Silverii A, Androozzi F, Sesti G, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: A comprehensive meta-analysis of randomized	Niewłaściwy komparator -

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	controlled trials. <i>Int J Cardiol.</i> 2017 Aug 1;240:414-421. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.163. Epub 2017 May 5.	placebo (wyniki do badania Sustain 6).
15	Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. <i>Circulation.</i> 2017 Aug 29;136(9):849-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136.	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania Sustain 6).
16	Palanisamy S, Yien ELH, Shi LW, Si LY, Qi SH, Ling LSC, Lun TW, Chen YN. Systematic Review of Efficacy and Safety of Newer Antidiabetic Drugs Approved from 2013 to 2017 in Controlling HbA1c in Diabetes Patients. <i>Pharmacy (Basel).</i> 2018 Jun 27;6(3). pii: E57. doi: 10.3390/pharmacy6030057.	Brak wyników dla analizowanej populacji chorych.
17	Shi FH, Li H, Cui M, Zhang ZL, Gu ZC, Liu XY. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes: Protocol for a systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2018 Apr;97(16):e0420. doi: 10.1097/MD.00000000000010420.	Brak wyników dla analizowanej populacji chorych.
18	Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus (Review). The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.	Brak wyników dla analizowanej populacji chorych.
19	Wang Q, Liu L, Gao L, Li Q. Cardiovascular safety of GLP-1 receptor agonists for diabetes patients with high cardiovascular risk: a meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. <i>Diabetes Research and Clinical Practice.</i> https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.06.009 .	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania Sustain 6).
20	Witkowski M, Wilkinson L, Webb N, Weids A. A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis Comparing Once-Weekly Semaglutide with Other GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving Basal Insulin. <i>Diabetes Ther</i> (2018) 9:1233-1251 https://doi.org/10.1007/s13300-018-0428-y .	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania Sustain 5).
21	Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Benefits and Harms of Once-Weekly Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Treatments: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Ann Intern Med.</i> 2016 Jan 19;164(2):102-13. doi: 10.7326/M15-1432. Epub 2015 Dec 8.	Brak wyników do analizowanej populacji chorych.
22	Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R1, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N1, Meeran K1. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania Sustain 6).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018 Apr 17;319(15):1580-1591. doi: 10.1001/jama.2018.3024.	
23	Mishriky BM, Cummings DM, Powell JR, Sewell KA, Tanenberg RJ. Comparing once-weekly semaglutide to incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. 2018 Sep 20. pii: S1262-3636(18)30173-3. doi: 10.1016/j.diabet.2018.09.002.	Brak cech przeglądu systematycznego.

14.6 Kwestionariusze w badaniu SUSTAIN 4

Kwestionariusz SF-36 (ang. the Short Form - 36 Health Survey Questionnaire) jest standaryzowaną ankietą służącą do mierzenia HRQL.

Ankieta SF-36 składa się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak:

- funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*, PF),
- rola ograniczeń fizycznych (ang. *role functioning*, RF),
- ból fizyczny (ang. *bodily pain*, BP),
- ogólne zdrowie (ang. *general health*, GH),
- witalność (ang. *vitality*, VT),
- funkcjonowanie społeczne (ang. *social functioning*, SF),
- rola ograniczeń emocjonalnych (ang. *emotional role functioning*, RE)
- i zdrowie psychiczne (ang. *mental health*, MH).

Pierwsze 4 wymienione elementy (PF, PRF, BP i GH) składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (ang. *physical component summary*, PCS), a 4 pozostałe (VT, SF, RE i MH) wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (ang. *mental component summary*, MCS). Wyższa punktacja końcowa oznacza lepsze zdrowie.

Kwestionariusz satysfakcji z leczenia cukrzycy (DTSQ, ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) to najczęściej stosowany przez WHO oraz Międzynarodową Federację Cukrzycową (IDF, ang. International Diabetes Federation) kwestionariusz w obszarze cukrzycy.

Kwestionariusz składa się z 8 pozycji oceniających satysfakcję stosowanego leczenia, z których każda jest oceniana na 7-punktowej skali Likerta w zakresie od 0 do 6.⁴

Minimalna różnica istotna klinicznie (MID) nie została określona, co można interpretować, że każda poprawa oceniana za pomocą DTSQ w praktyce klinicznej wpływa na jakość życia chorego.

14.7 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

BADANIA PIERWOTNE

Tab. 78. Krytyczna ocena badania SUSTAIN 4.

SUSTAIN 4					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją typu open label	196 ośrodków klinicznych w 14 krajach (Argentyna, Chorwacja, Francja, Niemcy, Indie, Macedonia, Meksyk, Holandia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Południowa Afryka, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie byli wcześniej leczeni insuliną i którzy 90 dni przed badaniem przesiwowym przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonilomocznikiem. Okres obserwacji: 30 tyg.	SEM 0,5 mg SEM 1 mg GLA	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c; zmiana masy ciała; zmiana BMI; zmiana obwodu talii; zmiana FPG; zmiana SMPG; zmiana skoków glikemii po posiłku; odsetek chorych z HbA1c <7,0%; odsetek chorych z HbA1c <6,5%; odsetek chorych z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze; ocena gospodarki lipidowej (zmiana TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolnych kwasów tłuszczowych); wpływ na układ sercowo naczyniowy (zmiana DBP, SBP, częstości rytmu serca); jakość życia; 	IIA - Jadad Wysokie - Cochrane

SUSTAIN 4					
				• zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii.	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z cukrzycą typu 2, nieleczeni wcześniej insuliną; • wiek ≥ 18 lat; • HbA_{1c} 7,0%-10,0% [53-86 mmol/mol]; • stosowanie stałej dawki metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonylomocznikiem przez co najmniej 90 dni przed badaniem przesiewowym. 			<ul style="list-style-type: none"> • historia przewlekłego lub idiopatycznego ostrego zapalenia trzustki; • wartość kalcytoniny podczas badania przesiewowego wynosząca przynajmniej 50 ng/L; • każda indywidualna lub rodzinna historia raka rdzeniastego tarczycy bądź młoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2; • ciężkie zaburzenia czynności nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] <30 mL/min/1,73 m²); • niewydolność serca (IV klasa w Skali NYHA); • ostre zespoły choroby wieńcowej lub choroby naczyniowo-mózgowe w ciągu ostatnich 90 dni przed badaniem przesiewowym; • znane zmiany rozrostowe siatkówki lub zwyrodnienie plamki wymagające doraźnego leczenia (wszelkie przypadki retinopatii zaobserwowane podczas badania były prawdopodobnie nowe, jednakże, retinopatia nie była monitorowana jako procedura badawcza). 		
Komentarz:					
-					

BADANIA WTÓRNE

Tab. 79. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Andreadis 2018.

Andreadis 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	Dorośli i chorzy z cukrzycą typu 2	Preparaty z grupy GLP-1, w tym SEM i GLA	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c; • zmiana masy ciała; • zmiana BMI; • zmiana obwodu talii; • zmiana FPG; • zmiana SMPG; • zmiana skoków glikemii po posiłku; • odsetek chorych z HbA1c <7,0%; • odsetek chorych z HbA1c <6,5%; • ocena gospodarki lipidowej (zmiana TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolnych kwasów tłuszczowych); • wpływ na układ sercowo naczyniowy (zmiana DBP, SBP, częstości rytmu serca); • jakość życia; • zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Medline, Cochrane Library, Embase, z datą odcięcia do stycznia 2018 r., za pomocą słów kluczowych: "semaglutide", "NN9535" i "NN9924".		12 badań, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo semaglutylu w porównaniu z placebo i innymi lekami z grupy GLP-1.		

Tab. 80. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Li 2018.

Li 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	Dorośli i chorzy z cukrzycą typu 2	Preparaty z grupy GLP-1, w tym SEM i GLA	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c; zmiana masy ciała; zmiana BMI; zmiana obwodu talii; zmiana FPG; zmiana SMPG; zmiana skoków glikemii po posiłku; odsetek chorych z HbA1c <7,0% odsetek chorych z HbA1c <6,5% ocena gospodarki lipidowej (zmiana TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolnych kwasów tłuszczowych); wpływ na układ sercowo naczyniowy (zmiana DBP, SBP, częstości rytmu serca); jakość życia; zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Pubmed, Cochrane Library, Embase, clinicaltrial.gov z datą odcięcia do 18 stycznia 2018.		11 kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących semaglutyd z innymi preparatami z grupy GLP-1 (w tym z insuliną głarginę).		

Tab. 81. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Shi 2018.

Shi 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	Dorośli i chorzy z cukrzycą typu 2	Preparaty z grupy GLP-1, w tym SEM i GLA	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c; • zmiana masy ciała; • zmiana BMI; • zmiana obwodu talii; • zmiana FPG; • zmiana SMPG; • zmiana skoków glikemii po posiłku; • odsetek chorych z HbA1c <7,0%; • odsetek chorych z HbA1c <6,5%; • ocena gospodarki lipidowej (zmiana TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolnych kwasów tłuszczowych); • wpływ na układ sercowo naczyniowy (zmiana DBP, SBP, częstości rytmu serca); • jakość życia; • zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Medline, Cochrane Library, Embase, z datą odcięcia do 24 lutego 2018 r., za pomocą słów kluczowych: "semaglutide" or "NN9936" or "NN9934" or "NN9935" or "ozempic."		9 kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących semaglutyd z innymi preparatami z grupy GLP-1 (w tym z insuliną głarginę).		

Tab. 82. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Tuschcherer 2018.

Tuschcherer 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	Dorośli i chorzy z cukrzycą typu 2	Preparaty z grupy GLP-1, w tym SEM i GLA	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c; • zmiana masy ciała; • zmiana BMI; • zmiana obwodu talii; • zmiana FPG; • zmiana SMPG; • zmiana skoków glikemii po posiłku; • odsetek chorych z HbA1c <7,0%; • odsetek chorych z HbA1c <6,5%; • ocena gospodarki lipidowej (zmiana TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolnych kwasów tłuszczowych); • wpływ na układ sercowo naczyniowy (zmiana DBP, SBP, częstości rytmu serca); • jakość życia; • zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed/Medline i Embase, z datą odcięcia do stycznia 2018 r., za pomocą słowa kluczowego: "semaglutide". Przeszukiwano także rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov.		Cykl 9 badań SUSTA IN.		

Tab. 83. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Witkowski 2018.

Witkowski 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	Dorośli i chorzy z cukrzycą typu 2	Preparaty z grupy GLP-1, w tym SEM i GLA	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c; zmiana masy ciała; zmiana BMI; zmiana obwodu talii; zmiana FPG; zmiana SMPG; zmiana skoków glikemii po posiłku; odsetek chorych z HbA1c <7,0%; odsetek chorych z HbA1c <6,5%; ocena gospodarki lipidowej (zmiana TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolnych kwasów tłuszczowych); wpływ na układ sercowo naczyniowy (zmiana DBP, SBP, częstości rytmu serca); jakość życia; zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed/Medline, Embase i Cochrane Library, z datą odcięcia do 16 sierpnia 2017 r. Dodatkowo przeszukiwano: abstrakty konferencyjne International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR; 2014-2017), International Diabetes Federation (IDF; 2013 i 2015), oraz American Diabetes Association (ADA; 2014-2017).		26 badań.		

14.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 84. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 14.4	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,	2, 2.2, 4.3,	
wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.4	
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	
charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	
opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	1.1.1	
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	1.1.1	
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	0	

	Analiza kliniczna	Rozdział		Komentarz
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6		
	wskazanie źródeł finansowania badania,	1.1.1		
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	4.3,		
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9		
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-		Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje			
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:			
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia		Tak
		wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla semaglutylu (diagram QUOROM/PRISMA).	32
Ryc. 2. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA (OR). 42	42
Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA (RD) .. 42	42
Ryc. 4. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA (OR). ... 43	43
Ryc. 5. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA (RD). ... 43	43
Ryc. 6. HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 0,5 mg vs GLA, (%).	47
Ryc. 7. HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (%).	47
Ryc. 8. Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 0,5 mg vs GLA, (kg).	49
Ryc. 9. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD)	53
Ryc. 10. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36v2 - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD)	54
Ryc. 11. HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 1 mg vs GLA, (%).	56
Ryc. 12. HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (%).	56
Ryc. 13. Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 1 mg vs GLA, (kg).	58
Ryc. 14. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD)	62
Ryc. 15. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36v2 - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD)	63
Ryc. 16. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	68
Ryc. 17. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD)	68
Ryc. 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	69
Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD)	69
Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zgony (OR) ... 70	70
Ryc. 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zgony (RD). .. 70	70
Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	71
Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD)	71

Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	71
Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	72
Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	72
Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	73
Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).....	74
Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	75
Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Hipoglikemia (OR).....	77
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Hipoglikemia (RD).....	77
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).....	79
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).....	80
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (OR).....	81
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (RD).....	82
Ryc. 36. Średnie stężenie lipazy w ciągu 30-tyg.....	82
Ryc. 37. Średnie stężenie amylazy w ciągu 30-tyg.....	83
Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów (OR).....	85
Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów (RD).....	86
Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR).....	88
Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD).....	89
Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	90
Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	90
Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	91
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	91

Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zgony (OR).	92
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zgony (RD).....	92
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	92
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	93
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	93
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	93
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	94
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	94
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).	96
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).	97
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Hipoglikemia (OR).	99
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Hipoglikemia (RD).	99
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).	101
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).....	102
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (OR).	103
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (RD).	104
Ryc. 62. Średnie stężenie lipazy w ciągu 30-tyg.	104
Ryc. 63. Średnie stężenie amylazy w ciągu 30-tyg.....	105
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów (OR).....	107
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów (RD).....	108
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR).....	110
Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD).	111
Ryc. 68. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR).	118

Ryc. 69. Niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR).....	119
Ryc. 70. Udar niezakończony zgonem w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR).....	119
Ryc. 71. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR). ..	120
Ryc. 72. Kontrola glikemii w badaniu SUSTAIN 6 (% , mmol/mol).	121
Ryc. 73. Masa ciała w badaniu SUSTAIN 6 (kg).....	121
Ryc. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA. Wybrane zdarzenia niepożądane (OR).....	124
Ryc. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA. Wybrane zdarzenia niepożądane (RD).....	125
Ryc. 76. Wykres drzewkowy (typu forest plot): analiza czasu do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego, jego składowych oraz zgonu bez względu na przyczynę (SUSTAIN 6).	133
Ryc. 77. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu (SUSTAIN 6).	133
Ryc. 78. SUSTAIN 1-6. Zmiana HbA1c w stosunku do wartości początkowej (%).	139
Ryc. 79. SUSTAIN 1-6. Zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej (kg).	139

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA.	8
Tab. 2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA.	10
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (S).	15
Tab. 4. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych - lata 2015-2017.	17
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.12.2018 r.	22
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 10.12.2018 r.	23
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 10.12.2018 r.	23
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) do dnia 10.12.2018 r.	23
Tab. 9. Witkowski 2018. Wyniki metaanalizy sieciowej. Mediany rang [95%CI].	28
Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.	29
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.	34
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.	35
Tab. 13. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.	36
Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	36
Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	37
Tab. 16. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu SUSTAIN 4.	38
Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	39
Tab. 18. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia (SUSTAIN 4).	41
Tab. 19. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA.	42
Tab. 20. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA.	43
Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 17.12.2018 r.	44
Tab. 22. Wyniki przeglądu badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 17.12.2018 r.	44

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Kontrola glikemii.	46
Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5%.	48
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Masa ciała.....	49
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%.	50
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciśnienie krwi i częstość rytmu serca.	50
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Markery ryzyka sercowo-naczyniowego.....	51
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Gospodarka lipidowa.	52
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Kontrola glikemii. .	55
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5%.	57
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Masa ciała.	57
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%.	59
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciśnienie krwi i częstość rytmu serca.	59
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Markery ryzyka sercowo-naczyniowego.....	60
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Gospodarka lipidowa.	61
Tab. 37. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4.	64
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	68
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.	68
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Śmiertelne zdarzenia niepożądane łącznie.	69
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	70
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.	71
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.....	72
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.	73
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Hipoglikemia. 76	

Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.....	78
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.....	81
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów.	84
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane.	87
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	90
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.....	91
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zgony.	91
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	92
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.	93
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.....	94
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.	95
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Hipoglikemia. ..	98
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.....	100
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.	103
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów.	106
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane.	109
Tab. 62. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu SUSTAIN 6.....	113
Tab. 63. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 6, cz.1.....	115
Tab. 64. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 6, cz.2.	115
Tab. 65. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w badaniu SUSTAIN 6.	116
Tab. 66. Wybrane wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6.....	122
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA. Wybrane zdarzenia niepożądane.	123
Tab. 68. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów z grupy GLP-1.....	136
Tab. 69. Witkowski 2018. Wyniki metaanalizy sieciowej. Mediany rang [95%CI].....	138
Tab. 70. Wyniki analizy skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA.	143
Tab. 71. Wyniki analizy skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA.	147

Tab. 72. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA.	150
Tab. 73. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA.	155
Tab. 74. Arkusz oceny badania wg Jadad.	163
Tab. 75. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR.	166
Tab. 76. Spis badań włączonych do przeglądu.	169
Tab. 77. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	171
Tab. 78. Krytyczna ocena badania SUSTAIN 4.	175
Tab. 79. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Andreadis 2018.	177
Tab. 80. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Li 2018.	178
Tab. 81. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Shi 2018.	179
Tab. 82. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Tuchscherer 2018.	180
Tab. 83. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Witkowski 2018.	181
Tab. 84. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).	182

Bibliografia

- ¹ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- ² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.11.2017. Data ukończenia: 31 sierpnia 2017 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AWA/OT.4350.11.2017_TRULICITY_dulaglutidum_AWA_31.08.2017_BIP.pdf [dostęp 20.08.2018 r.].
- ³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.
- ⁴ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp: 17.12.2018].
- ⁵ European Medicines Agency (EMA): <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 17.12.2018].
- ⁶ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) <http://www.adrreports.eu/en/index.html> [dostęp: 17.12.2018].
- ⁷ Davies MJ, D'Alessi DA, Fradkin J, Fradkin J, Kernan J, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
- ⁸ Vilsbøll, T., S. C. Bain, et al. (2017). Semaglutide Provides Sustained Reductions in Body Weight over Two Years in Subjects with Type 2 Diabetes. Diabetes 66((Vilsbøll T.; Bain S.C.; Consoli A.; Davies M.J.; Bergan E.Q.; Hansen O.; Lingvay I.) Hellerup, Denmark, Swansea, United Kingdom, Chieti, Italy, Leicester, United Kingdom, Søborg, Denmark, Dallas, TX): A299-A300.
- ⁹ Nowy wspólny raport ADA i EASD 2018 - aktualizacja zaleceń. <https://diabetologia.mp.pl/wiadomosci/197639,nowy-wspolny-raport-ada-i-easd-2018-aktualizacja-zaleceń> [dostęp 13.12.2018 r.].
- ¹⁰ 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY.
- ¹¹ Rekomendacja nr 27/2017 z dnia 5 maja 2017 r. w sprawie zasadności wydania zgody na refundację produktu Jardiance, empagliflozinum. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/029/REK/RP_27_2017_Jardiance.pdf [dostęp: 17.12.2018].
- ¹² Rekomendacja nr 53/2017 z dnia 11 września 2017 r. w sprawie zasadności wydania zgody na refundację produktu Victoza, liraglutidum. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/REK/RP_53_2017_Victoza.pdf [dostęp: 22.08.2018].
- ¹³ Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r. w sprawie zasadności wydania zgody na refundację produktu Trulicity, dulaglutidum. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/REK/RP_54_Trulicity.pdf [dostęp: 22.08.2018].
- ¹⁴ Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie zasadności wydania zgody na refundację produktu Bydureon, eksenatyd. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/033/REK/RP_108_2014_Bydureon.pdf. [dostęp: 22.08.2018].

- ¹⁵ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu II w ramach wykazu leków refundowanych. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/2016/07/stanowisko_RK_AOTM_11_4_2010_eksenatyd_Byetta.pdf [dostęp: 22.08.2018].
- ¹⁶ Davies, M. J., J. Ludemann. Semaglutide Provides Superior Body Weight Reduction across Sustain 1-5 Clinical Trials. *Diabetic Medicine* 35. Diabetes Research Centre, University of Leicester, Leicester, United Kingdom: 82.
- ¹⁷ Palanisamy S, Yien ELH, Shi LW, Si LY, Qi SH, Ling LSC, Lun TW, Chen YN. Systematic Review of Efficacy and Safety of Newer Antidiabetic Drugs Approved from 2013 to 2017 in Controlling HbA1c in Diabetes Patients. *Pharmacy (Basel)*. 2018 Jun 27;6(3). pii: E57. doi: 10.3390/pharmacy6030057.
- ¹⁸ Palmanhani, M., V. R. Aroda. Semaglutide Consistently Reduces Both Fasting and Postprandial Glucose Levels across Sustain 1-5 Clinical Trials. *Diabetology and metabolic syndrome*. Conference: 21st brazilian diabetes society congress. Brazil DOI: 10.1186/s13098-018-0315-8
- ¹⁹ Novo Nordisk. Semaglutide s.c. OW NDA 209637. Endocrinologic and Metabolic Drug Advisory Committee, October 18, 2017.
- ²⁰ Novo Nordisk. Semaglutide s.c. OW NDA 209637. Endocrinologic and Metabolic Drug Advisory Committee, October 18, 2017.
- ¹⁵ Bradley C., Gamsu D.S. Guidelines for encouraging psychological well-being report of working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabetes. *Diabet. Med.* 1994; 11: 510- -516.