

**Dulaglutyd (Trulicity®)
w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2,
po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy
i pochodnej sulfonilomocznika
z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²**

Analiza kliniczna



Warszawa

2017

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Eli Lilly Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Eli Lilly Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A, Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie:

[REDACTED] Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m². Analiza kliniczna. Warszawa, kwiecień 2017.

Słowa kluczowe

cukrzyca typu 2, dulaglutyd, analiza kliniczna

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dulaglutylu (Trulicity®) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m² w porównaniu z insuliną bazową (tj. insuliną izofanową oraz insuliną długodziałającą) i preparatami z grupy analogów GLP-1 (tj. liraglutylem oraz eksenatydem).

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 w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków 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 AMSTER. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 20 kwietnia 2017 r. (MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*).

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo dulaglutylu oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dulaglutylu (Trulicity®) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m² w porównaniu z insulinami bazowymi i preparatami z grupy analogów GLP-1. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, stąd analizę przeprowadzono na podstawie badań bez dodatkowych czynników ograniczających.

Dnia 20 kwietnia 2017 r. zidentyfikowano 1 badanie randomizowane bezpośrednio porównujące dulaglutyl z insuliną długodziałającą (LAA) – insuliną glargine, jednocześnie stanowiącą komparator główny w niniejszej analizie. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących dulaglutyl z insuliną NPH oraz po przyjęciu większej skuteczności insuliny glargine niż insuliny NPH, przyjęto, że wykazanie wyższości klinicznej dulaglutylu nad insuliną glargine będzie wskazywało na dominację również względem insuliny NPH.

Dodatkowo w analizie dokonano porównania względem komparatora uzupełniającego – reprezentanta grupy analogów GLP-1. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących leki między sobą w zdefiniowanej populacji, rozszerzono kryteria włączenia przyjmując, że obciążenie błędem inkrementalnych wyników będzie mniejsze w zbliżonej populacji (po niepowodzeniu terapii metforminą) niż w przypadku porównań pośrednich po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika.

Ostatecznie do analizy włączono 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dulaglutytu w bezpośrednim porównaniu z insuliną glargine (reprezentantem grupy LAA) i liraglutylem (reprezentantem grupy GLP-1):

- 1 badanie porównujące DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2);
- 1 badanie porównujące DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (AWARD-6).

Jakość życia pacjentów biorących udział w analizowanych badaniach pierwotnych oceniono na podstawie zidentyfikowanych abstraktów konferencyjnych do badania AWARD-2 i AWARD-6 oraz na podstawie dodatkowej publikacji: Yu 2017.

Ocena skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2; po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika)

- kontrola glikemii w okresie 52-tyg:
 - o poziom HbA1c – zmiana w stosunku do wartości początkowej
 - istotnie statystycznie większa redukcja poziomu HbA1c w grupie DUL 1,5 mg (MD=-0,45 p.p. [95% CI: -0,62; -0,28], p<0,00001);
 - o odsetek chorych osiagających HbA1c <7% oraz HbA1c \leq 6,5%
 - w grupie DUL 1,5 mg istotnie statystycznie większa liczba chorych osiągnęła poziom HbA1c < 7% (OR=2,53 [95% CI: 1,78; 3,61], p<0,00001, RD=0,22 [95% CI: 0,14; 0,30], p<0,00001, NNT_{52 tyg.}=23 [95% CI: 15; 31]) oraz HbA1c \leq 6,5% (OR=2,41 [95% CI: 1,55; 3,76], p=0,0001, RD=0,14 [95% CI: 0,07; 0,20], p<0,0001, NNT_{52 tyg.}=14 [95% CI: 8; 21]).
- kontrola glikemii w okresie 78-tyg:
 - o poziom HbA1c – zmiana w stosunku do wartości początkowej
 - w grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c oraz SMPG (2h po wieczornym posiłku) w porównaniu do GLA (MD=-0,31 p.p. [95% CI: -0,50; -0,12], p=0,002);
 - o odsetek chorych osiagających HbA1c <7% oraz HbA1c \leq 6,5%
 - w grupie DUL 1,5 mg istotnie statystycznie większa liczba chorych osiągnęła poziom HbA1c < 7% (OR=2,19 [95% CI: 1,54; 3,13], p=0,0001, RD=0,19 [95% CI: 0,10; 0,27], p<0,00001, NNT_{78 tyg.}=19 [95% CI: 11; 27]) oraz HbA1c \leq 6,5% (OR=2,00 [95% CI: 1,31; 3,05], p=0,0001, RD=0,12 [95% CI: 0,05; 0,19], p=0,0009, NNT_{78 tyg.}=12 [95% CI: 5; 19]).
- masa ciała w okresie 52-tyg i 78-tyg:
 - o zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej
 - stosowanie DUL 1,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, w porównaniu do grupy przyjmującej GLA, zarówno w okresie 52-tyg jak i 78-tyg (odpowiednio: MD=-3,31 kg [95% CI: -3,98; -2,64], p<0,00001; oraz MD= -3,24 kg [95% CI: -3,96; -2,52], p<0,00001).

- jakość życia w okresie 52-tyg i 78-tyg

52-tyg okres obserwacji

- o w grupie DUL 1,5 mg istotną statystycznie poprawę w porównaniu do GLA zaobserwowano w odniesieniu do:
 - ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza **EQ-5D UK Index**: MD=0,05 [95% CI: 0,02; 0,08], p=0,0005;
 - zdolność wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym (**APPADL**, ang. *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*): MD=1,50 [95% CI: 0,63; 2,37], p=0,0008;
 - obawy pacjentów dotyczące niskiego poziomu cukru we krwi (**LBSS worry**, ang. *Low blood sugar survey worry*): MD=-1,90 [95% CI: -3,31; -0,49], p=0,008.

78-tyg okres obserwacji

- o w grupie DUL 1,5 mg w porównaniu do insuliny glargine, istotną statystycznie poprawę zaobserwowano w odniesieniu do:
 - zdolności wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym (**APPADL**, ang. *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*): MD=1,30 [95% CI: 0,43; 2,17], p=0,004;
 - zachowania pacjentów dotyczącego niskiego poziomu cukru we krwi (**LBSS behavior**, ang. *Low blood sugar survey behavior*): MD=-1,40 [95% CI: -2,76; -0,04], p=0,04.

Ocena bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2; po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika)

- epizody hipoglikemii

52-tyg okres obserwacji

- o w grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania epizodów hipoglikemii całkowitej, udokumentowanej, bezobjawowej, nocnej i dziennej w porównaniu do GLA (odpowiednio: hipoglikemia całkowita IRD=-2,68 [95% CI: -3,132; -2,228], p<0,0001; IRR=0,659 [95% CI: 0,614; 0,707], p<0,0001; hipoglikemia udokumentowana IRD=-1,31 [95% CI: -1,602; -1,018], p<0,0001; IRR=0,608 [95% CI: 0,544; 0,679], p<0,0001; hipoglikemia bezobjawowa IRD=-1,33 [95% CI: -1,671; -0,989], p<0,0001; IRR=0,698 [95% CI: 0,637; 0,766], p<0,0001; hipoglikemia nocna IRD=-1,17 [95% CI: -1,39; -0,95], p<0,0001; IRR=0,435 [95% CI: 0,368; 0,514], p<0,0001; hipoglikemia dzienna IRD=-1,49 [95% CI: -1,884; -1,096], p<0,0001; IRR=0,741 [95% CI: 0,685; 0,802], p<0,0001). W odniesieniu do częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
- o w odniesieniu do liczby epizodów hipoglikemii ciężkiej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

78-tyg okres obserwacji

- o w grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania epizodów hipoglikemii całkowitej, udokumentowanej, bezobjawowej, nocnej i dziennej w porównaniu do GLA (odpowiednio: hipoglikemia całkowita IRD=-2,61 [95% CI: -2,96; -2,26], $p < 0,0001$; IRR=0,623 [95% CI: 0,584; 0,664], $p < 0,0001$; hipoglikemia udokumentowana IRD= -1,36 [95% CI: -1,588; -1,132], $p < 0,0001$; IRR=0,551 [95% CI: 0,499; 0,609], $p < 0,0001$; hipoglikemia bezobjawowa IRD=-1,24 [95% CI: -1,503; -0,977], $p < 0,0001$; IRR=0,674 [95% CI: 0,619; 0,733], $p < 0,0001$; hipoglikemia nocna IRD=-1,04 [95% CI: -1,214; -0,866], $p < 0,0001$; IRR=0,425 [95% CI: 0,364; 0,497], $p < 0,0001$; hipoglikemia dzienna: IRD=-1,57 [95% CI: -1,875; -1,2265], $p < 0,0001$; IRR=0,692 [95% CI: 0,644; 0,743], $p < 0,0001$). W przypadku częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
 - o w przypadku liczby epizodów hipoglikemii ciężkiej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
- odsetek pacjentów z hipoglikemią

52-tyg okres obserwacji

- o w grupie DUL 1,5 mg odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą, udokumentowaną, bezobjawową, nocną i dzienną był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu z grupą GLA. Odpowiednio: hipoglikemia całkowita (OR=0,55 [95% CI: 0,39; 0,79], $p = 0,001$, RD=-0,14 [95% CI: -0,22; -0,06], $p = 0,0009$, NNT_{52 tyg.}=7 [95% CI: 4; 17]); hipoglikemia udokumentowana (OR=0,68 [0,49; 0,97], $p = 0,03$, RD=-0,09 [-0,18; -0,01], $p = 0,03$, NNT_{52 tyg.}=10 [95% CI: 5; 14]); hipoglikemia bezobjawowa (OR=0,65 [95% CI: 0,46; 0,92], $p = 0,01$, RD=-0,11 [-0,19; -0,02], $p = 0,01$, NNT_{52 tyg.}=9 [95% CI: 5; 47]); hipoglikemia nocna (OR=0,51 [95% CI: 0,35; 0,75], $p = 0,0005$, RD=-0,14 [95% CI: -0,22; -0,06], $p = 0,0004$, NNT_{52 tyg.}=7 [95% CI: 4; 16]); hipoglikemia dzienna (OR=0,59 [0,42; 0,83], $p = 0,003$, RD=-0,13 [95% CI: -0,21; -0,05], NNT_{52 tyg.}=7 [95% CI: 4; 22]);
- o w przypadku hipoglikemii ciężkiej wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (OR=0,05 [95% CI: 0,00; 0,53], $p = 0,01$, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; 0,00], $p = ns$).

78-tyg okres obserwacji

- o w grupie DUL 1,5 mg odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą, udokumentowaną, bezobjawową, nocną i dzienną był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu z grupą GLA. Odpowiednio: hipoglikemia całkowita (OR=0,57 [95% CI: 0,40; 0,81], $p = 0,02$, RD=-0,13 [95% CI: -0,21; -0,05], $p = 0,02$, NNT_{78 tyg.}=7 [95% CI: 4; 21]); hipoglikemia udokumentowana (OR=0,64 [95% CI: 0,46; 0,91], $p = 0,01$, RD=-0,11 [95% CI: -0,19; -0,02], $p = 0,01$, NNT_{78 tyg.}=9 [95% CI: 5; 40]); hipoglikemia bezobjawowa (OR=0,67 [95% CI: 0,48; 0,95], $p = 0,02$, RD=-0,10 [95% CI: -0,18; -0,01], $p = 0,02$, NNT_{78 tyg.}=10 [95% CI: 5; 69]); hipoglikemia nocna (OR=0,52 [95% CI: 0,36; 0,76], $p = 0,0006$, RD=-0,14 [95% CI: -0,22; -0,06], $p = 0,0005$, NNT_{78 tyg.}=7 [95% CI: 4; 16]); hipoglikemia dzienna (OR=0,57 [95% CI:

0,40; 0,81], $p=0,002$, $RD=-0,13$ [95% CI: -0,22; -0,05], $p=0,01$ $NNT_{78\text{-tyg.}}=7$ [95% CI: 4; 19]);

- w przypadku hipoglikemii ciężkiej wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (OR=0,96 [95% CI: 0,13; 6,86], $p=ns$, $RD=-0,00$ [95% CI: -0,01; 0,01], $p=ns$).
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy w okresie 52-tyg i 78-tyg:
 - zmiany SDP i DBP były podobne w grupie DUL 1,5 mg i GLA.
- pozostałe zdarzenia niepożądane w okresie 52-tyg i 78-tyg - odsetek pacjentów:
 - częstość występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń wynikających z leczenia była porównywalna w obu grupach zarówno w okresie 52-tyg jak i 78-tyg.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (AWARD-6; po niepowodzeniu terapii metforminą)

Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian przy ocenie skuteczności w ramach następujących punktów końcowych:

- kontrola glikemii w okresie 26-tyg:
 - poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej, odsetek chorych osiągających HbA1c <7% oraz HbA1c $\leq 6,5\%$;
 - poziom FSG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom PPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- gospodarka lipidowa w okresie 26-tyg:
 - zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów w stosunku do wartości początkowych.
- punkty końcowe związane z jakością życia oceniane przez chorego (IW-SP, APPADL, EQ-5D UK, EQ-5D VAS) w okresie 26-tyg.

Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian przy ocenie bezpieczeństwa w ramach następujących punktów końcowych:

- hipoglikemia w okresie 26-tyg:
 - odsetek pacjentów z hipoglikemią
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy w okresie 26-tyg:
 - poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- pozostałe zdarzenia niepożądane w okresie 26-tyg - odsetek pacjentów:
 - zgony;
 - ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - poszczególne zdarzenia niepożądane.

Stosowanie DUL 1,5 mg powodowało istotnie statystycznie mniejszą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących LIR 1,8 mg w okresie 26-tyg (MD=0,71 kg [95% CI: 0,10; 1,32], $p=0,02$).

Wnioski

W przypadku porównania **DUL 1,5 mg vs GLA wykazano przewagi** w zakresie następujących punktów końcowych:

- większej redukcji poziomu HbA1c;
- większego odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom HbA1c < 7% oraz HbA1c \leq 6,5%;
- większej redukcji masy ciała;
- mniejszej liczby epizodów hipoglikemii całkowitej, udokumentowanej, bezobjawowej, nocnej i dziennej;
- mniejszego odsetka chorych z hipoglikemią całkowitą, udokumentowaną, bezobjawową, nocną i dzienną.

Wykazano istotną statystycznie lepszą ocenę niektórych punktów końcowych ocenianych przez chorego w grupie DUL w porównaniu z GLA, w tym w zakresie jakości życia (EQ-5D UK Index, APPADL oraz LBSS *worry* i LBSS *behavior*), co może wskazywać na tendencję dla przewagi klinicznej.

W przypadku porównania **DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg wykazano porównywalną skuteczność (w tym w zakresie punktów końcowych ocenianych przez chorego) i bezpieczeństwo chorego**, za wyjątkiem masy ciała (stosowanie DUL 1,5 mg powodowało istotnie statystycznie mniejszą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących LIR 1,8 mg w okresie 26-tyg).

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dulaglutytu zidentyfikowane w ramach włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku. Należy zaznaczyć, że w cukrzycy zaburzenia żołądkowo-jelitowe stanowią stały element każdej skutecznej terapii, a kluczowym celem leczenia jest skuteczna kontrola glikemii, przy ograniczeniu ryzyka względnego związanego z wystąpieniem epizodów hipoglikemii.

Populacja w odnalezionych badaniach jest szersza niż wnioskowana, co wynika ze wskazania rejestracyjnego obejmującego wszystkich chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. Zawężenie populacji docelowej wskazane we wniosku refundacyjnym wynika z przyjęcia argumentacji i pozycjonowania leku jako technologii alternatywnej dla pozostałych leków z grupy analogów GLP-1, w tym liraglutytu, który uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

Mimo, iż w odnalezionych badaniach wyników nie oceniono specyficznie w populacji chorych z HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m², to można wnioskować, iż populacja docelowa nie odbiega znacząco od populacji chorych włączonych do badań AWARD-2 i AWARD-6 (AWARD-2: średnie HbA1c = 8,2%; średnie BMI = 31,5; AWARD-6 średnie HbA1c = 8,1%; średnie BMI = 33,6), a uwzględnienie pełnych populacji z badań klinicznych gwarantuje zachowanie losowego rozkładu czynników zakłócających.

Mając na uwadze, iż preparaty z grupy LAA wykazują przewagi nad NPH, wykazanie przewagi dulaglutytu nad LAA, daje podstawy do wnioskowania o przewadze dulaglutytu nad NPH (*Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.*).

Powyższe wyniki porównania skuteczności stosowania dulaglutytu dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad insuliną glargine (insuliną bazową) oraz zbliżonej skuteczności do liraglutytu (alternatywnego leku z grupy agonistów GLP-1), w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Spis treści

Słowa kluczowe	5
Streszczenie	6
Spis treści	13
Skróty i akronimy	16
1 Cel analizy klinicznej	18
2 Analiza problemu decyzyjnego	19
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy	19
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	19
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	21
2.4 Dulaglutyd i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania	24
3 Metody wykonania analizy klinicznej	26
3.1 Kryteria włączenia	26
3.2 Kryteria wykluczenia	27
3.3 Źródła danych	27
3.4 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	28
3.5 Selekcja informacji	30
3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych	30
3.7 Strategia ekstrakcji danych	31
3.8 Analiza statystyczna	31
4 Wyniki przeglądu systematycznego	33
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	33
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	44
4.2.1 Metodyka badań randomizowanych	47
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	51
4.2.3 Ocena jakości badań wtórnych	53
4.2.4 Ocena jakości badań obserwacyjnych	56
4.2.5 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych	56
4.2.6 Zestawienie punktów końcowych	57
4.2.7 Charakterystyka populacji	58
4.2.8 Pacjenci, którzy ukończyli i nie ukończyli badania	61

5	OCENA SKUTECZNOŚCI	65
5.1	DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2).....	66
5.1.1	Kontrola glikemii.....	66
5.1.2	Masa ciała.....	76
5.1.3	Gospodarka węglowodanowa i lipidowa	78
5.1.4	Jakość życia.....	79
5.2	DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (AWARD-6)	83
5.2.1	Kontrola glikemii.....	83
5.2.2	Masa ciała.....	86
5.2.3	Gospodarka lipidowa.....	87
5.2.4	Jakość życia.....	89
6	OCENA BEZPIECZEŃSTWA	92
6.1	DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2).....	93
6.1.1	Hipoglikemia.....	93
6.1.2	Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.....	105
6.1.3	Pozostałe zdarzenia niepożądane	107
6.2	DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (AWARD-6)	114
6.2.1	Hipoglikemia.....	115
6.2.2	Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.....	117
6.2.3	Pozostałe zdarzenia niepożądane	119
7	Analiza efektywności praktycznej.....	122
8	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych.....	123
9	Ograniczenia.....	126
10	Dyskusja.....	128
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	133
12	Wnioski	139
13	Aneks.....	141
13.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	141
13.2	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane.....	141
13.3	Charakterystyka narzędzi do oceny punktów końcowych ocenianych przez chorego....	142
13.3.1	EQ-5D	142
13.3.2	APPADL	143

13.3.3 IW-SP.....	143
13.3.4 LBSS behavior, LBSS worry.....	143
13.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR.....	143
13.5 Spis badań włączonych do przeglądu.....	146
13.6 Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	147
13.7 Krytyczna ocena badań.....	149
13.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	158
14 Spis tabel.....	161
15 Spis ilustracji.....	164
16 Piśmiennictwo.....	166

Skróty i akronimy

2xd	dwa razy na dobę
3xd	trzy razy na dobę
95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APPADL	zdolność wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym (ang. <i>Ability to Perform Physical Activities of Daily Living</i>)
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CCDS	<i>Company Core Data Sheet</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DUL	dulaglutyd
EKG	elektrokardiografia
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EXE	eksenatyd
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GLA	insulina glargine
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate difference</i>)
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IW-SP	wpływ masy ciała na postrzeganie siebie (ang. <i>Impact of Weight on Self-Perception</i>)
LBSS behavior	zachowania dotyczące niskiego poziomu cukru we krwi (ang. <i>Low blood sugar survey behavior</i>)
LBSS worry	obawy dotyczące niskiego poziomu cukru we krwi (ang. <i>Low blood sugar survey worry</i>)
LIR	liraglutyd
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. <i>major adverse cardiac events</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>

mITT	zmodyfikowana ITT (ang. <i>modified intention to treat</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
na/nd	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PBO	placebo
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
T2D	cukrzyca typu 2 (ang. <i>type two diabetes</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dulaglutynu (Trulicity®) w leczeniu cukrzycy typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m² w porównaniu z insuliną bazową (tj. insuliną izofanową oraz insuliną długodziałającą) i preparatami z grupy analogów GLP-1.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego: [REDACTED] Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu 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 problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2017.

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

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

[REDACTED] Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m². Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2017.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{1,2} Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce i skutecznością leków przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*.

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m ²
Interwencja (I)	dulaglutyd 1,5 mg (Trulicity®, Eli Lilly)
Komparator (C)	Komparator główny: insuliny bazowe Komparator uzupełniający: preparaty z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności (AWARD-2) <ul style="list-style-type: none">kontrola glikemii w okresie 52-tyg i 78-tyg:<ul style="list-style-type: none">poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej, odsetek chorych osiagających HbA1c <7% oraz HbA1c \leq6,5%;poziom FSG - zmiana w stosunku do wartości początkowej,poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;masa ciała w okresie 52-tyg i 78-tyg:<ul style="list-style-type: none">zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej;gospodarka węglowodanowa i lipidowa w okresie 52-tyg i 78-tyg:<ul style="list-style-type: none">zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz

Kryterium	Charakterystyka
	<p>trójglicerydów i insuliny i glukagonu na czczo w stosunku do wartości początkowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia w okresie 52-tyg i 78-tyg. <p>(AWARD-6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii w okresie 26-tyg: <ul style="list-style-type: none"> ○ poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej, odsetek chorych osiagających HbA1c <7% oraz HbA1c ≤6,5%; ○ poziom FSG - zmiana w stosunku do wartości początkowej, ○ poziom PPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; • masa ciała w okresie 26-tyg: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej; • gospodarka lipidowa w okresie 26-tyg: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów w stosunku do wartości początkowych; • jakość życia w okresie 26-tyg.
	<p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p>DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipoglikemia w okresie 52-tyg i 78-tyg: <ul style="list-style-type: none"> ○ epizody hipoglikemii ○ odsetek pacjentów z hipoglikemią • wpływ na układ sercowo-naczyniowy w okresie 52-tyg i 78-tyg: <ul style="list-style-type: none"> ○ poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej; ○ poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej; ○ częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej; • pozostałe zdarzenia niepożądane w okresie 52-tyg i 78-tyg - odsetek pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ○ zgony; ○ ciężkie zdarzenia niepożądane; ○ zdarzenia niepożądane wynikające leczenia; ○ zaburzenia układu pokarmowego; ○ infekcje; ○ zaburzenia układu nerwowego;
	<p>DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (AWARD-6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipoglikemia w okresie 26-tyg: <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek pacjentów z hipoglikemią; • wpływ na układ sercowo-naczyniowy w okresie 26-tyg: <ul style="list-style-type: none"> ○ poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej; ○ poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej; ○ częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej; • pozostałe zdarzenia niepożądane w okresie 26-tyg - odsetek pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ○ zgony; ○ ciężkie zdarzenia niepożądane; ○ poszczególne zdarzenia niepożądane;

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (definicja WHO).³

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, w skrócie NIDDM) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych i jest związana z otyłością, brakiem aktywności fizycznej i złymi nawykami żywieniowymi. Jest to najczęstsza postać cukrzycy (90% chorych na świecie wg WHO).⁴ U chorych zaburzone jest zarówno działanie, jak i wydzielanie insuliny, przy czym dominującą rolę może odgrywać jedna lub druga nieprawidłowość. Chorzy są mało wrażliwi na działanie insuliny (insulinooporność). Zwykle w początkowej fazie choroby insulina jest wydzielana w większej ilości, ale niewystarczająco wobec zwiększonych insulinoopornością potrzeb organizmu. Po pewnym czasie jej wydzielanie spada wskutek zniszczenia nadmiernie obciążonych komórek β wysypek Langerhansa.

Cukrzyca jest chorobą społeczną -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 nieznaną (nierozpoznana). ONZ uznała cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną.³

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 w wcześniej u dziewcząt niż u chłopców), mniejszy w 16.-19. rż.³

Chorobowość w **cukrzycy typu 2** 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.³

Raport International Diabetes Federation (IDF 2015-2016)^{5, 7}

Według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez *International Diabetes Federation*, rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2015 roku

wynosiło 6,2% (8,8% na świecie, 7,3% w Europie). Około 2,23 mln osób w wieku 20-79 lat miało cukrzycę (847,5 tys. stanowiła cukrzyca nierozpoznana), a liczba zgonów związanych z cukrzycą wyniosła w 2015 roku w ww. populacji 21 483.⁵ Odsetek **cukrzycy typu 2** spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi 85-90%, co daje średnio około 1,95 miliona osób w Polsce z tą chorobą.⁶

Raport IDF za 2016 rok wskazuje, iż rozpowszechnienie cukrzycy sięga w Polsce 9,5%, z czego 9,8% dotyczy populacji mężczyzn a 9,3% występuje w populacji kobiet.⁷ Co odpowiada 3 653 185 chorych ogółem, w przeliczeniu na 38 454 576 osób w Polsce, z czego 1 823 527 było chorych mężczyzn (w przeliczeniu na 18 607 417 mężczyzn ogółem) i 1 845 786 było chorych kobiet (w przeliczeniu na 19 847 159 kobiet ogółem).⁸

Dane NFZ 2015

Według najbardziej aktualnych publicznie dostępnych danych NFZ, w 2015 roku populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosiła 1,6 mln chorych (patrz Tab. 2). Ta liczba może być obecnie uznana za najbardziej wiarygodną i może stanowić punkt wyjścia do oszacowań populacji docelowej.

Tab. 2. Liczebność populacji w nieskowanej w danych NFZ i ekspertów klinicznych.⁹

Liczba pacjentów	Rok					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Rozpoznanie główne wg ICD - 10: E10 (cukrzyca typu 1)	411 875	393 833	363 088	342 164	327 891	313 173
Rozpoznanie główne wg ICD - 10: E11 (cukrzyca typu 2)	1 524 628	1 548 735	1 558 010	1 585 403	1 627 909	1 631 143
Rozpoznanie główne: cukrzyca (typu 1 i 2)	1 936 503	1 942 568	1 921 098	1 927 567	1 955 800	1 944 316
Liczba pacjentów stosujących produkty lecznicze zawierające insulinę	584 575	595 256	587 385	606 401	619 030	630 788
Dane eksperta na podstawie OT.4350.13.2016						
Rozpoznanie cukrzyca	2 500 000					
Pacjenci wymagający insulinoterapii	Ok. 25% pacjentów z cukrzycą - 625 000					

Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce — program pilotażowy (Witek 2012)¹⁰

W latach 2006–2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce. Został on sfinansowany z funduszy Ministerstwa Zdrowia. Celem projektu była ocena jakości opieki diabetologicznej w kilka lat po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej.

W ramach projektu kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów w 39 różnych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. Dane zawarte w kwestionariuszach zawierały pytania o: wiek, płeć, BMI (wskaźnik masy ciała, ang. *body mass index*), typ i czas trwania cukrzycy, rodzaj leczenia hipoglikemizującego, HbA_{1c} (hemoglobina glikowana, ang. *glycated hemoglobin*), profile glikemii, lipidogram, ciśnienie tętnicze, powikłania cukrzycy, choroby towarzyszące i ich leczenie oraz inne aspekty opieki. Kwestionariusze były analizowane w centralnym ośrodku.

Uzyskano dane 7606 pacjentów, wśród których było: 15,0% z typem 1 cukrzycy (T1DM), 80,9% z typem 2 cukrzycy (T2DM), 1,9% z innymi typami cukrzycy i 2,2% z cukrzycą ciążową. Grupa chorych z T1DM i T2DM charakteryzowała się odpowiednio: liczebnością 1 134 (52,4% kobiet) i 6 119 (55,5% kobiet), średnim wiekiem 40,9 i 63,8 lat, średnim czasem trwania cukrzycy 14,6 i 9,7 lat. Średni poziom HbA_{1c} wynosił dla T1DM i T2DM odpowiednio 7,69 i 7,25%. Parametry gospodarki lipidowej dla T1DM i T2DM wynosiły: cholesterol całkowity 4,84 i 5,06 mmol/l; LDL-cholesterol 2,73 i 2,90 mmol/l; HDL-cholesterol (lipoproteina o wysokiej gęstości, ang. *high density lipoprotein*) 1,58 i 1,30 mmol/l; triglicerydy 1,26 i 1,95 mmol/l; ciśnienie tętnicze 127,4/77,7 i 139,8/81,8 mmHg. Odsetek pacjentów spełniających kryteria wyrównania wynosił odpowiednio dla: HbA_{1c} ≤ 7,0% i ≤ 6,5%: T1DM 39,4 i 22,6%, T2DM 52,1 i 32,8%; cholesterol całkowity < 4,5 mmol/l: T1DM 40,1%, T2DM 32,6%; triglicerydy < 1,7 mmol/l: T1D 82,1%, T2D 53,2%; ciśnienie tętnicze < 130/80 mmHg: T1DM 31,9%, T2DM 12,9%. Częstość występowania mikronaczyniowych powikłań cukrzycy wynosiła odpowiednio dla chorych z T1DM i T2DM: retinopatia 38,4 i 23,4%; nefropatia 15,2 i 8,5%; neuropatia obwodowa 25,3 i 25,4%; neuropatia autonomiczna 9,6 i 5,4%.

Odnosząc wyniki rejestru do wnioskowanej populacji, leczenie skojarzone dwoma lekami doustnymi było stosowane w badanej grupie u 22,3% chorych z cukrzycą typu 2 (MET+SUL – 20,3%; SUL+akarboza – 1,4%. MET+akarboza – 0,6%).

Raport „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski”¹¹

Zgodnie z danymi przedstawionymi w projekcie współfinansowanym z Europejskiego Funduszu Społecznego pt. „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski”.¹¹ w Polsce

zapadalność rejestrowana* dla cukrzycy w 2014 roku wynosiła 143,70 tys. osób (wskaźnik zapadalności rejestrowanej†: 378,2 osób/100tys. ludności).

Do oszacowania liczby chorych na cukrzycę w Polsce przyjęto za GUS, że szacunkowa liczba ludności Polski w końcu 2014 roku wynosiła 38 461,8 tys.

Dodatkowo mając na uwadze wskaźnik chorobowości rejestrowanej‡, który był na poziomie 3 769,1 osób/100 tys. ludności¹¹, szacuje się, że **na cukrzycę chorowało w 2014 roku w Polsce około 1 449,7 tys. osób.**

2.4 Dulaglutyd i technologie opcjonalne - aktualny status finansowania

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

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

Sposób i poziom finansowania leków dostępnych w ramach powyższych grup limitowych został przedstawiony w Analizie problemu decyzyjnego¹² w Aneksie 1.

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

* W przypadku chorób przewlekłych zapadalność rejestrowana była obliczana dla roku 2014 na podstawie danych NFZ z lat 2009-2015 (możliwość analizy historii pacjenta co najmniej pięć lat wstecz i rok w przód - w przypadku cukrzycy było to pojawienie się pacjenta z tym rozpoznaniem w AOS, SOR lub szpitalu). Pacjent pojawiający się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie był uznany za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego) jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2014.

† Wskaźnik zapadalności rejestrowanej - liczba nowych pacjentów z danym rozpoznaniem pojawiających się w systemie publicznej służby zdrowia. W przypadku chorób przewlekłych zapadalność rejestrowana będzie obliczana dla roku 2014, na podstawie danych NFZ z lat 2009-2015 (możliwość analizy historii pacjenta co najmniej pięć lat wstecz i rok w przód - w przypadku, gdy reguły zdefiniowane przez ekspertów dotyczą większej liczby wystąpień pacjenta w systemie niż jedna). Pacjent pojawiający się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie będzie uznany za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2014.

‡ Wskaźnik chorobowości rejestrowanej oszacowano na dzień 31.12.2014 r. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich pacjentów, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do 31.12.2014

Ponadto, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (m.in. preparaty eksenatydu i liraglutytu), inhibitory DPP-4 (preparaty sitagliptyny, wildagliptyny, saksagliptyny oraz linagliptyny), inhibitory SGLT-2 (preparaty dapagliflozyny, kanagliflozyny lub empagliflozyny) oraz pochodna sulfonilomocznika – glikwidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rozyglitazon i repaglinid – leki będące przedstawicielami odpowiednio glitazonów (pochodne tiazolidynodionu) i glinidów (pochodnych metyglinidu i fenyloalaniny).³ Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynidionu – pioglitazon.

3 Metody wykonania analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań włączonych do analizy.

3.1 Kryteria włączenia

Ze względu na niepewny dostęp do badań przeprowadzonych w ściśle zdefiniowanej populacji chorych, jaką jest populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem (dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²), w pierwszym etapie wyszukiwano badania przeprowadzone w populacji szerszej, tj. w populacji chorych z cukrzycą typu 2, a w drugim etapie z wstępnie wybranych badań, wyszukiwano badań o kryteriach jak najbardziej spójnych z celem analizy.

Populacja (P):

- dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2.

Interwencja (I):

- dulaglutyd (Trulicity®, Eli Lilly) w dawce 1,5 mg raz w tygodniu (zgodnie z CHPL)

Komparatory (C):

Komparator główny: insulina bazowa

Komparator uzupełniający: preparaty z grupy agonistów receptora GLP-1

Punkty końcowe (O):

- patrz rozdz. 2, tabela 1

Rodzaj badań:

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

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

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

Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo dulaglutylu, które miały cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co

najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań.

Do przeglądu badań obserwacyjnych włączono opracowania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym prospektywnych i retrospektywnych badań klinicznych (w szczególności IV fazy), badań obserwacyjnych. Kryteria włączenia obejmowały także bazy danych i rejestrów pacjentów (kryteria włączenia i wykluczenia w zakresie populacji, interwencji i wyników zdrowotnych są takie same jak przypadku opracowań pierwotnych dotyczących RCT).

3.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania kliniczne z grupami naprzemiennymi (ang. *cross-over*),
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów,
- brak publikacji pełnotekstowej,
- badanie kliniczne na zwierzętach,
- badania kliniczne przeprowadzone w populacji chińskiej i japońskiej,

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.3 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 20 kwietnia 2017 r.,
- EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) z datą odcięcia 20 kwietnia 2017 r.,
- *The Cochrane Library* z data odcięcia 20 kwietnia 2017 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 20 kwietnia 2017 r.,

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

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

- IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych
 - Clinicaltrial.gov
 - Clinicaltrialsregister.eu

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

3.4 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 20 kwietnia 2017 r. (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, *Centre for Reviews and Dissemination*). Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (A.M., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 4-7, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com; Elsevier), *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, zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do jednostki chorobowej ani poszukiwanych punktów końcowych. Zaproponowane podejście minimalizuje błąd selekcji.

W przypadku baz MEDLINE (PubMed) i EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).¹³ W przypadku bazy MEDLINE (PubMed) dodatkowo zastosowano filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, głównie przeglądów systematycznych i metaanaliz, dostępny na stronie internetowej *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*¹⁴, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence* (BMJ)¹⁵. Wyszukiwanie w bazach *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeprowadzono bez specyficznych filtrów dotyczących rodzaju badań.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutynu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 20.04.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	„dulaglutide“ [Supplementary Concept]	64
#2	dulaglutide [TW]	147
#3	Trulicity	147
#4	Trulicity [TW]	5
#5	LY 2189265 [TW] or LY-2189265 [TW] or LY2189265 [TW]	12
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	147

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutynu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 20.04.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'dulaglutide'/exp	508
#2	dulaglutide	508
#3	Trulicity	49
#4	Trulicity	49
#5	'LY 2189265' OR 'LY-2189265' OR 'LY2189265'	80
#6*	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	522

*filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutynu w systemie bazy the Cochrane Library do dnia 20.04.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	dulaglutide (Word variations have been searched)	92
#2	Trulicity (Word variations have been searched)	1
#3	Trulicity	1
#4	LY 2189265 OR LY-2189265 OR LY2189265 (Word variations have been searched)	14
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	97
	#5 in Cochrane Reviews	3
	#5 in Other Reviews	0
	#5 in Technology Assessments	2

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	#5 in Economic Evaluations	0
	#5 in Methods Studies	0
	#5 in Cochrane Groups	0
	#5 in Trials	92

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutynu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* do dnia 20.04.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(dulaglutide) OR (Trulicity)	2

3.5 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 konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (patrz rozdział 4.2.). Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków (A.M., D.M.).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali Jadad¹⁶ i COCHRANE, a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR – patrz aneks 13.1.

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 rozdziale 4.2.2 (dowody kliniczne dla ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych w ramach randomizowanych badań klinicznych).

W aneksie 13.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.7 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.8 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*).

Analizę liczby zdarzeń przeprowadzono z wykorzystaniem bezwzględnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate difference*, IRD) oraz względnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate ratio*, IRR). Wartości te wyznaczono zgodnie z następującymi wzorami:

$$IRD = \frac{\text{l. zdarzeń}_{Int}}{\text{pacjentoczas}_{Int}} - \frac{\text{l. zdarzeń}_{Komp}}{\text{pacjentoczas}_{Komp}}$$

$$IRR = \frac{\text{l. zdarzeń}_{Int}}{\text{pacjentoczas}_{Int}} / \frac{\text{l. zdarzeń}_{Komp}}{\text{pacjentoczas}_{Komp}}$$

Dla obu powyższych miar wyznaczono 95% przedziały ufności (95% CI). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2016 Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.¹⁷

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Librar* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 20 kwietnia 2017 r.

Do dnia 20 kwietnia 2017 r. zidentyfikowano 10 opracowań wtórnych ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, wyszukiwaniem przeprowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania dulaglutylu w leczeniu cukrzyicy typu 2.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdz. 3.4.

Listę opracowań wtórnych włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 13.5.

Listę opracowań wtórnych wykluczonych z analizy przedstawiono w rozdz. 13.6.

Wyniki włączonych do analizy badań wtórnych potwierdzają skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa preparatów z grupy GLP-1, w tym m.in. dulaglutylu, liraglutylu i eksenatydu. Redukcja HbA1c oraz zmniejszenie masy ciała u pacjentów z T2D występuje w przypadku terapii wszystkimi lekami z grupy GLP-1. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa potwierdzono, iż leczenie preparatami z grupy GLP-1 nie ma wpływu na całkowitą śmiertelność oraz na wystąpienie poważnych schorzeń sercowo-naczyniowych. W przypadku porównania DUL 1,5 mg z GLA wykazano istotnie statystyczną większą redukcję HbA1c oraz zmniejszenie masy ciała w grupie dulaglutylu. Natomiast w przypadku porównania DUL 1,5 mg z LIR 1,8 mg zaobserwowano podobną redukcję HbA1c oraz istotnie statystyczną większą redukcję masy ciała w grupie liraglutylu.

Tab. 7. Charakterystyka badań w tórnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki	Wnioski
Singh 2017	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GLP-1 w porównaniu z insulinami bazowymi.	<p>1. Badania kliniczno-kontrolne z randomizacją wyszukiwano w bazach: Medline, Embase, Cochrane Central, Pubmed z datą odciążenia 9.09.2016 r.</p> <p>2. Poszukiwano tekstów w języku angielskim.</p> <p>3. Badania włączone do analizy zostały wybrane na podstawie kryteriów sformułowanych zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki, rodzaj badania).</p>	<p>Zidentyfikowano/włączono łącznie: 15 badań RCT i 11 metaanaliz, w tym m.in:</p> <p>DUL 0,75 mg vs GLA (2 badania RCT)</p> <p>DUL 1,5 mg vs GLA (1 badanie RCT)</p> <p>LIR 1,8 mg vs GLA (2 badania RCT)</p> <p>Ocena skuteczności:</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 0,75 mg vs GLA - większa redukcja HbA1c w grupie dulaglutynu, (MD=-0,39% [95%CI: -0,49; -0,29]) DUL 1,5 mg vs GLA - większa redukcja HbA1c w grupie dulaglutynu (MD=-0,58% [95%CI: -0,72; -0,44]) LIR 1,8 mg vs GLA - istotnie statystycznie większa redukcja HbA1c w grupie liraglutynu (MD=0,06% [95%CI: -0,06; 0,18]) <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 0,75 mg vs GLA - istotnie statystycznie większa redukcja masy ciała w grupie dulaglutynu (MD= -1,98 kg [95% CI: -2,32, -1,64]) DUL 1,5 mg vs GLA - większa redukcja masy ciała w grupie dulaglutynu (MD= -2,92 kg [95% CI: -3,41, -2,43]) 	<p>1. Zmniejszenie masy ciała występuje we wszystkich grupach pacjentów przyjmujących leki z grupy GLP-1.</p> <p>2. Znaczne zmniejszenie poziomu HbA1c jest związane tylko z dulaglutynem i eksenatydem.</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> LIR 1,8 mg vs GLA – istotnie statystycznie większa redukcja masy ciała w grupie LIR (MD= -4,65 kg [95% CI: -5,08; -4,22]) <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <p><u>Hipoglikemia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 0,75 mg vs GLA – mniejszy odsetek pacjentów z hipoglikemią w grupie dulaglutynu (OR=0,38 [95%CI: 0,25; 0,60]) DUL 1,5 mg vs GLA – nd LIR 1,8 mg vs GLA – istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z hipoglikemią w grupie liraglutynu (OR=0,40 [95%CI: 0,32; 0,51]) 	
Gu 2016	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu jako terapii dodanej do metforminy z innymi preparatami u pacjentów z cukrzycą typu 2.	1. Badania kliniczno-kontrolne z randomizacją wyszukiwano w bazach: PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane library z datą odcięcia 3.02.2016 r. (bez ograniczeń językowych) za pomocą słów kluczowych: (“diabetes mellitus, type 2” [MeSH Terms] OR “type 2 diabetes mellitus” [All Fields] OR “type 2 diabetes” [All Fields]) AND (“metformin” [MeSH Terms] OR “metformin” [All Fields])	<p>Zidentyfikowano/włączono łącznie: 19 badań RCT.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u> LIR vs grupa kontrolna (placebo, sitagliptyna, glimepiryd, dulaglutyd, insulina glargine, NPH) (WMD = - 0,36% [95%CI: -0,57%; 0,14%]; p = 0,001) – wyniki na korzyść liraglutynu</p> <p><u>Kontrola glikemii (PPG)</u> LIR vs grupa kontrolna (placebo, sitagliptyna, glimepiryd, dulaglutyd, insulina glargine, NPH) (WMD = - 0,60 mmol/L [95%CI: - 1,17; -0,03; p < 0,001) – wyniki na korzyść liraglutynu</p> <p><u>Masa ciała</u> LIR vs grupa kontrolna (placebo, sitagliptyna,</p>	1. Metaanaliza potwierdziła skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liraglutynu w skojarzeniu z metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki	Wnioski
		AND ("liraglutide" [MeSH Terms] OR "liraglutide" [All Fields]).	<p>glimepiryd, <u>dulaglutyd</u>, insulina glargine, NPH) (WMD = - 2,13 kg [95%CI: - 2,87; - 1,38]; p<0,001 - wyniki na korzyść liraglutynu</p> <p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Wpływ na układ sercowo-naczyniowy (SBP)</u> LIR vs grupa kontrolna (placebo, sitagliptyna, glimepiryd, <u>dulaglutyd</u>, insulina glargine, NPH) - (WMD=1,67 mmHg [95%CI: - 3,67; 0,33; p = 0,102) - wyniki na korzyść liraglutynu</p> <p><u>Wpływ na układ sercowo-naczyniowy (DBP)</u> LIR vs grupa kontrolna (placebo, sitagliptyna, glimepiryd, <u>dulaglutyd</u>, insulina glargine, NPH) - WMD = 0,11 mmHg [95%CI: - 0,53; 0,74]; p = 0,744 - wyniki podobne w obu grupach</p> <p><u>Zaburzenia układu pokarmowego</u> LIR vs grupa kontrolna (placebo, sitagliptyna, glimepiryd, <u>dulaglutyd</u>, insulina glargine, NPH) - RR= 1,59 [95%CI: 1,15; 2,19]; p = 0,005 - wyniki na korzyść grupy kontrolnej.</p>	
Htike 2016	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatów z grupy GLP-1 u pacjentów z T2D.	1. Badania kliniczno-kontrolne z randomizacją (trwające od 24 do 32 tygodni wyszukiwano w bazach: PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library z datą odcięcia 3.06.2016 r.	<p>Zidentyfikowano/włączono łącznie: 34 badania RCT.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EBID vs DUL 1,5 mg - większa redukcja HbA1c na korzyść dulaglutynu (MD=0,51% [95%CI: 0,34; 0,68]). • LIXI vs DUL 1,5 mg - podobna redukcja w obu grupach (MD=0,66% [0,46; 0,86]) <p><u>Kontrola glikemii (FPG)</u></p>	<p>1. W porównaniu z placebo wszystkie preparaty z grupy GLP-1 znacznie poprawiają redukcję HbA1c (największą wartość uzyskano w przypadku dulaglutynu).</p> <p>2. Podobnie w porównaniu z EBID i LIXI, dulaglutyd, liraglutyd i eksenatyd znacznie poprawiają redukcję</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki	Wnioski
		<p>2. Włączono jedynie publikacje pełnotekstowe, bez ograniczeń językowych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> EBID vs DUL 1,5 mg - większa redukcja FPG na korzyść dulaglutyd (MD=1,04 [95%CI: 0,54; 1,53]), LIXI vs DUL 1,5 mg - podobna redukcja w obu grupach (MD=1,23 [95%CI: 0,65; 1,81]) <p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Hipoglikemia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 1,5 mg vs PBO - na korzyść placebo (OR=2,75 [95%CI: 1,51; 5,00]) <p><u>Biegunka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 1,5 mg vs PBO - na korzyść placebo (OR=3,12 [95%CI: 1,83; 5,33]) <p><u>Wymioty</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 1,5 mg vs PBO - na korzyść placebo (OR=6,09 [95%CI: 3,25; 11,41]) <p><u>Nudności</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 1,5 mg vs PBO - na korzyść placebo (OR=6,64 [95%CI: 3,74; 11,78]). 	<p>HbA1c (największą wartość uzyskano w przypadku dulaglutyd, następnie liraglutyd i eksenatyd podawanego raz dziennie).</p> <p>3. W porównaniu z placebo stosowanie preparatów z grupy GLP-1 zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego (wymioty, biegunka, nudności).</p>
<p>Kayaniyl 2016</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa eksenatyd (podawanego 1/tydzień) z innymi preparatami z grupy GLP-1 u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, za pomocą metaanalizy sieciowej.</p>	<p>1. Badania kliniczno-kontrolne z randomizacją wyszukiwano w bazach: Medline, Embase, Cochrane Library, rejestry badań klinicznych z data odcięcia 10.2014 r.; przeszukiwano dodatkowo min. abstrakty konferencyjne i wytyczne ADA 2013/2014.</p>	<p>Zidentyfikowano/włączono łącznie: 14 badań RCT</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa</p> <p><u>Kontrola glikemii HbA1, masa ciała, SBP, nudności</u></p> <p>EQW vs GLP-1 (w tym min. dulaglutyd) - brak istotnych statystycznie różnic w redukcji HbA1c, masy ciała oraz częstości występowania ZN.</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 1,5 mg vs EQW (MD=00 % [95%CI: -0,33; 0,33], p=ns) DUL 1,5 mg vs EQW (OR=0,77 [95%CI: 0,39; 	<p>1. Metaanaliza sieciowa potwierdziła podobną skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa eksenatyd do innych preparatów z grupy GLP-1 (w tym min.: dulaglutyd, albiglutyd, liraglutyd)</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki	Wnioski
			<p>1,53], p=ns)</p> <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 1,5 mg vs EQW (MD=0,37 kg [95%CI: -0,92; 1,65], p=ns) <p><u>Wpływ na układ sercowo-naczyniowy (SBP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 1,5 mg vs EQW (MD=-2,40 mmHg [95%CI: -6,41; 1,62], p=ns). 	
<p>Li 2016</p>	<p>Ocena skuteczności i tolerancji/bezpieczeństwa preparatów z grupy GLP-1 wśród pacjentów z T2D za pomocą meta-analizy sieciowej.</p>	<p>1. Badania kliniczno-kontrolne z randomizacją wyszukiwano w bazach: Medline, Embase, Cochrane Library z data odcięcia 1.06.2014r.</p> <p>2. Strategia wyszukiwania (Medline):</p> <p>1/ exp glucagon-likepeptide-1agonists/ 2/ (glucagonlike peptide orGLP-1).tw. 3/ (exenatide or liraglutide or albiglutide ortaspoglutideor lixisenatide orLY2189265).tw. 4/ randomizedcontrolled trial.pt. 5/ (randomized orrandomised).tw. 6/ (1or 2or 3) and (4or 5)</p> <p>3. Przeszukiwano także rejestr badań klinicznych:</p>	<p>Zidentyfikowano/włączono łącznie: 78 badań RCT z 13 preparatami z grupy GLP-1.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> GLP-1 vs placebo - zmniejszenie glikemii zaobserwowano w przypadku wszystkich preparatów GLP-1 Dulaglutyd, eksenatyd, liraglutyd, tasoglutyd vs sitagliptin - obniżenie poziomu HbA1c<7,0% (wyniki na korzyść dulaglutytu, eksenatydu, liraglutytu i tasoglutytu) Dulaglutyd, eksenatyd, liraglutyd, tasoglutyd vs insuliny bazowe - obniżenie poziomu HbA1c <6,5% (wyniki na korzyść dulaglutytu, eksenatydu, liraglutytu i tasoglutytu) <p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Hipoglikemia</u></p> <p>GLP-1 vs insuliny bazowe - zmniejszenie częstości występowania hipoglikemii zaobserwowano w przypadku wszystkich preparatów z grupy GLP-1 za wyjątkiem dulaglutytu.</p>	<p>1. Analizowane preparaty z grupy GLP-1 (w tym dulaglutyd) w porównaniu z insulinami wpływają znacząco na redukcję parametrów kontroli glikemii w przeciwieństwie do częstości wystąpienia hipoglikemii.</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki	Wnioski
		<p>www.clinicaltrials.gov oraz skorzystano z referencji odnalezionych publikacji.</p>		
<p>Xue 2016</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatów z grupy GLP-1 w porównaniu z eksenatydem i liraglutylem w cukrzycy typu 2.</p>	<p>1. Badania kliniczno-kontrolne z randomizacją wyszukiwano bez ograniczeń językowych w bazach: Medline, Embase, Cochrane Library z data odcięcia 1.10.2015 r. za pomocą słów kluczowych: "glucagon-like peptide-1 receptor agonist" OR "exenatide" OR "liraglutide" OR "albiglutide" OR "taspoglutide" OR "dulaglutide" OR "lixisenatide" OR "semaglutide".</p>	<p>Zidentyfikowano/włączono łącznie: 8 badań RCT.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs EBID (MD=-0,41 [95%CI: -0,70; -0,13], p=0,004) – wyniki na korzyść DUL DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (MD=-0,06% [95%CI: -0,20; 0,08], p=ns) – porównywalna skuteczność w zakresie redukcji HbA1c <p><u>Kontrola glikemii (FBG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (MD=-0,03 mmol/L [95%CI: -0,37; 0,31], p=ns) – porównywalna skuteczność w zakresie redukcji FBG <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs EBID (MD=0,46 kg [95%CI: -1,07; 2,00]) – porównywalna skuteczność w zakresie redukcji masy ciała DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (MD=0,70 kg [95%CI: 0,09; 1,31], p=0,02) – wyniki na korzyść liraglutylu <p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p>W przypadku preparatów z grupy GLP-1 podawanych 1/tydzień eksenatydu i liraglutylu zaobserwowano podobną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, hipoglikemii</p>	<p>1. W porównaniu z eksenatydem podawanym 2 razy dziennie (EBID) preparaty z grupy GLP-1 podawane raz w tygodniu są bardziej skuteczne w zakresie kontroli glikemii oraz tak samo skuteczne w zakresie redukcji masy ciała.</p> <p>2. W porównaniu z liraglutylem, preparaty GLP-1 były mniej skuteczne w zakresie kontroli glikemii oraz redukcji masy ciała, za wyjątkiem dulaglutylu, który był podobnie skuteczny w zakresie kontroli glikemii.</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki	Wnioski
Zaccardi 2016	Ocena preparatów z grupy GLP-1 w zakresie skuteczności kardiometabolicznej i wystąpienia zdarzeń niepożądanych u dorosłych z cukrzycą typu 2.	1. Badania kliniczno-kontrolne z randomizacją, z albiglutylem, dulaglutylem, EQW, semaglutylem i taspoglutylem wyszukiwano bez ograniczeń językowych w bazach: MedlinPubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, U.S. Food and Drug Administration, European Medicines Agency, ClinicalTrials.gov, z datą odciążenia 26.09.2015 r.	<p>oraz zdarzeń ze strony układu pokarmowego.</p> <p>Zidentyfikowano/włączono łącznie: 34 badania RCT.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W porównaniu z placebo wśród wszystkich leków z grupy GLP-1 największe różnice w zakresie redukcji HbA1c wykazano w przypadku dulaglutylu 1,5 mg i taspoglutylu 10 mg (MD=-0,4% [95% CI: -0,7%; -0,2%]) <p><u>Kontrola glikemii (FPG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 1,5 mg vs placebo - wyniki na korzyść DUL (MD=-2,2 mmol/L [95%CI: -2,6; -1,7]) <p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Hipoglikemia udokumentowana</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 1,5 mg vs placebo - wyniki na korzyść placebo (OR=2,69 [95%CI: 1,51; 4,82]). 	<ol style="list-style-type: none"> Dulaglutyl 1,5 mg, EQW, taspoglutyl 20 mg są bardziej skuteczne w zakresie kontroli glikemii (HbA1c, FPG) oraz redukcji masy ciała w porównaniu z innymi preparatami z grupy GLP-1. Taspoglutyl 20 mg jest związany z największym ryzykiem wystąpienia nudności. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii było podobne w przypadku wszystkich leków z grupy GLP-1.
Zhang 2016	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutylu u pacjentów z T2D.	1. Badania kliniczno-kontrolne z randomizacją, wyszukiwano w bazach: Medline, Embase, Cochrane Library oraz www.clinicaltrial.gov, z datą odciążenia 15.02.2015 r.	<p>Zidentyfikowano łącznie: 12 badań RCT.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Monoterapia</u></p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO, MET, LIR - wyniki na korzyść dulaglutylu (WMD=-0,68% [95%CI: -0,95; -0,40], p=ns) DUL 1,5 mg vs PBO, MET, LIR - wyniki na korzyść dulaglutylu (WMD=-0,56% [95%CI: -1,38; 0,26], p=ns) <p><u>Kontrola glikemii (FPG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO, MET, LIR - wyniki na korzyść 	<ol style="list-style-type: none"> Meta-analiza potwierdziła skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania przez dorosłych pacjentów z T2D dulaglutylu w monoterapii oraz w połączeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi oraz insuliną lispro.

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki	Wnioski
			<p>dulaglutylu (WMD=-0,90 mmol/L [95%CI: -1,28; -0,52], p=ns)</p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 1,5 mg vs PBO, MET, LIR - wyniki na korzyść dulaglutylu (WMD=-0,98 mmol/L [95%CI: -2,22; 0,26], p=ns) <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO, MET, LIR - wyniki na korzyść grupy kontrolnej (WMD=0,51kg [95%CI: 0,27; 0,75]) <p><i>Wskazaniu z OAM i insuliną lispro</i></p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO, SIT, EXE, LIR, GLA - wyniki na korzyść dulaglutylu (WMD=-0,51% [95%CI: -0,68; -0,35], p<0,00001) DUL 1,5 mg vs PBO, SIT, EXE, LIR, GLA - wyniki na korzyść dulaglutylu (WMD=-0,43% [95%CI: -0,66; -0,19], p<0,00001) <p><u>Kontrola glikemii (FPG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO, SIT, EXE, LIR, GLA - podobna redukcja FPG w obu grupach (WMD=-0,19 mmol/L [95%CI: -1,20; 0,82]) <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO, SIT, EXE, LIR, GLA - wyniki na korzyść dulaglutylu (WMD=-0,19 kg [95%CI: -1,20; 0,82]) DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg - wyniki na korzyść liraglutylu (WMD=0,71 kg [95%CI: 0,10; 1,3214]) DUL 1,5 mg vs GLA - wyniki na korzyść dulaglutylu (WMD= - 2,52 kg [95%CI: - 	

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki	Wnioski
			<p>3,35; - 1,70])</p> <p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p><i>Monoterapia</i></p> <p><u>Hipoglikemia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO, MET, LIR - podobne ryzyko wystąpienia hipoglikemii (7,8% vs 10,6%) <p><i>Wskazaniu z OAM i insuliną lispro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO, SIT, EXE, LIR, GLA - podobne ryzyko wystąpienia hipoglikemii (24,5% vs 24,4%). 	
<p>Karagiannis 2015</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutynu u pacjentów z T2D</p>	<p>1. Badania kliniczno-kontrolne z randomizacją, wyszukiwano w bazach: Medline, Embase, Cochrane Library z datą odcięcia 12.2014r.</p>	<p>Zidentyfikowano łącznie: 33 badania RCT, w tym 7 badań RCT z DUL.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO - wyniki na korzyść dulaglutynu (MD=-1,18% [95%CI: -1,34; -1,02]) <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO - nie zaobserwowano istotnej zmiany masy ciała (MD=-0,88 kg [95%CI: -1,80; 0,03]) <p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Hipoglikemia</u></p> <p>DUL vs PBO - większy odsetek pacjentów z hipoglikemią w grupie dulaglutynu (OR=2,29 [95%CI: 1,24; 4,21])</p> <p><u>Wpływ na układ sercowo-naczyniowy - SBP</u></p> <p>DUL vs PBO - redukcja w grupie dulaglutynu (WMD=-2,00mmHg [95%CI: -3,72; 0,28]; I2=43%)</p> <p><u>Wpływ na układ sercowo-naczyniowy - DBP</u></p> <p>DUL vs PBO - dulaglutyn nie wpływa na DBP (WMD=</p>	<p>1. Biorąc pod uwagę schemat dawkowania leków z grupy GLP-1 oraz skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa można wskazać, iż podawane raz w tygodniu preparaty z grupy GLP-1 stanowią dobre rozwiązanie terapeutyczne w połączeniu z metforminą.</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki	Wnioski
Sum 2015	Ocena wpływu leków z grupy GLP-1 na ciśnienie krwi, częstość akcji serca u chorych z T2D.	1. Badania kliniczno-kontrolne z randomizacją, wyszukiwano w bazach: Medline, Embase, Cochrane Library, www.clinicaltrials.gov z datą odcięcia 5.04.2014 r. Strategia wyszukiwania (Medline): 1/ exp glucagon-like peptide-1 agonists/ 2/ (glucagon like peptide* or GLP-1). tw. 3. (exenatide or liraglutide or albiglutide or dulaglutide). tw. 4/ randomized controlled trial.pt. 5/ (randomized or randomised). tw. 6/ (1 or 2 or 3) and (4 or 5).	0,14mmHg [95%CI: -1,04; 1,32]; I2=48%). Zidentyfikowano łącznie: 60 badań RCT. Ocena bezpieczeństwa <u>Wpływ na układ sercowo-naczyniowy</u> <ul style="list-style-type: none"> • DUL vs PBO - dulaglutyd zwiększa tętno serca (MD=2,19 bpm [95%CI: 0,36; 4,02]) • DUL vs GLA - dulaglutyd zwiększa tętno serca (MD=2,55 bpm [95%CI: 2,26; 2,84]). 	1. Preparaty z grupy GLP-1 były związane z umiarkowanym zmniejszeniem ciśnienia krwi, nieznacznym wzrostem częstości akcji serca. Wykazano także brak związku leków z grupy GLP-1 z występowaniem nadciśnienia tętniczego.

T2D – cukrzyca typu 2 (ang. *type two diabetes*); MACE – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiac events*); EBID – eksenatyd podawany 2xd (ang. *exenatide twice daily*); EQW – eksenatyd podawany 1xw (ang. *exenatide once weekly*); PBO – placebo; LIR – liraglutyd; MET – metformina; OAM – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral antihyperglycemic medication*); GLA – insulina glargine; SIT – sitagliptin; EXE – eksenatyd.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Badania zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 20 kwietnia 2017 r. zidentyfikowano 3 prace dotyczące badań pierwotnych, 21 prac dotyczących opracowań wtórnych oraz 1 badanie obserwacyjne, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dulaglutynu w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich chorych z cukrzycą typu 2.

Zidentyfikowano 1 badanie randomizowane bezpośrednio porównujące dulaglutyd z insuliną długodziałającą (LAA) – insuliną glargine po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, jednocześnie stanowiącą komparator główny w niniejszej analizie. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących dulaglutyd z insuliną NPH oraz po przyjęciu większej skuteczności insuliny glargine niż insuliny NPH, przyjęto, że wykazanie wyższości klinicznej dulaglutynu nad insuliną glargine będzie wskazywało na dominację również względem insuliny NPH.

Dodatkowo w analizie dokonano porównania względem komparatora uzupełniającego – reprezentanta grupy analogów GLP-1. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących leki między sobą w zdefiniowanej populacji, przyjęto, że obciążenie błędem inkrementalnych wyników będzie mniejsze w zbliżonej populacji (po niepowodzeniu terapii metforminą) niż w przypadku porównań pośrednich po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Ostatecznie do analizy włączono 2 randomizowane badania kliniczne (3 publikacje + 2 abstrakty konferencyjne) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dulaglutynu w bezpośrednim porównaniu z insuliną glargine (reprezentantem grupy LAA) i liraglutylem (reprezentantem grupy GLP-1):

- 1 badanie porównujące DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2)
- 1 badanie porównujące DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (AWARD-6)

Diagram wg QUOROM¹⁸/PRISMA¹⁹, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych, przedstawiono na rysunku poniżej.

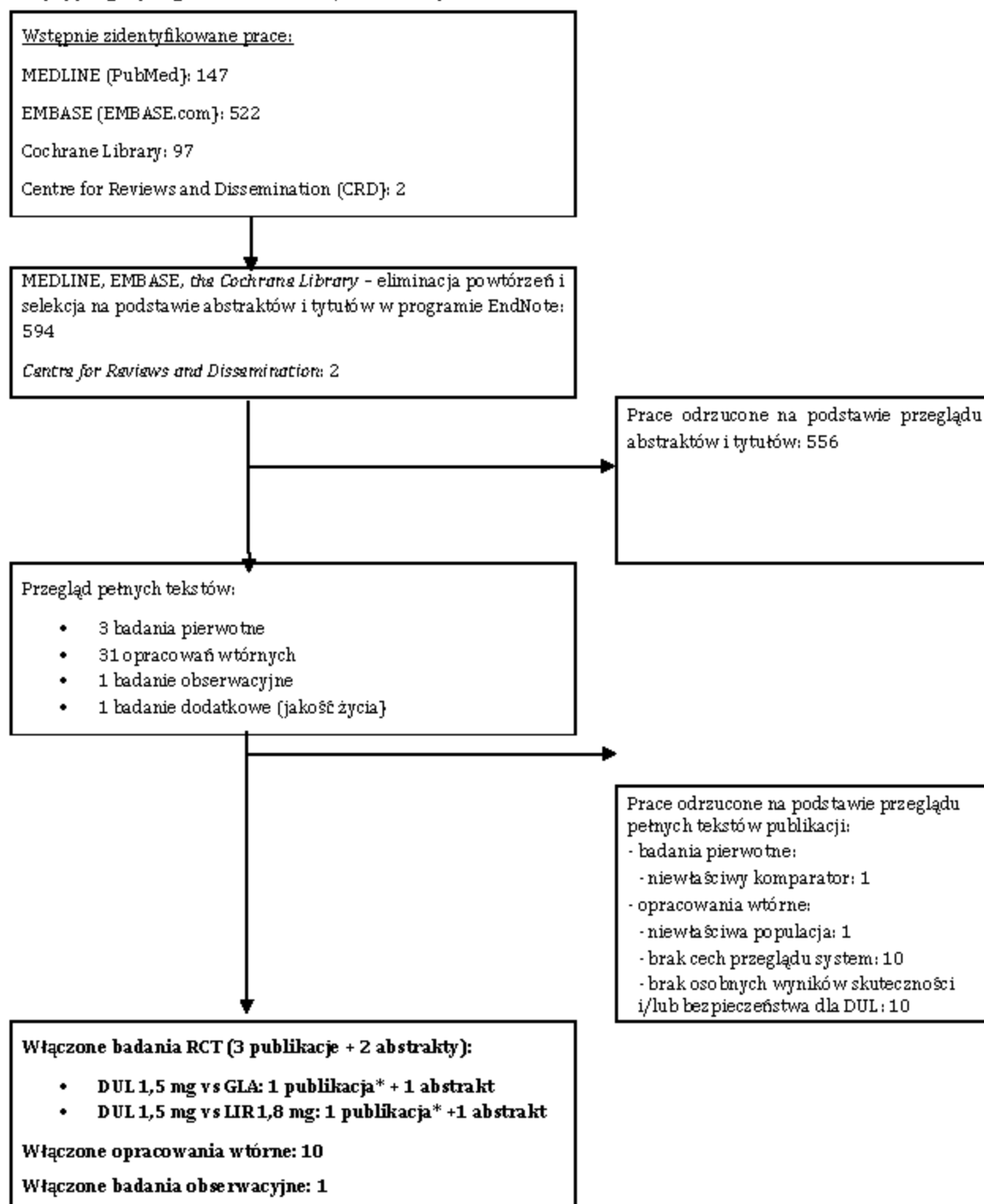
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie obserwacyjne, na podstawie którego możliwa była ocena i porównanie skuteczności praktycznej dulaglutynu z technologiami alternatywnymi. Szczegółowy opis oraz wyniki badania przedstawiono w rozdziale 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 13.5.

Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 13.6.

Rys 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla analizowanego problemu decyzyjnego (diagram QUOROM¹⁸/PRISMA¹⁹).



*Dodatkowo 1 publikacja dotycząca jakości życia w obu badaniach AWARD.

4.2.1 Metodyka badań randomizowanych

Włączone do analizy badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dulaglutynu oraz insuliny glargine i liraglutynu w terapii cukrzycy typu 2 były badaniami randomizowanymi prowadzonymi bez zaślepienia.

Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy.

Badanie AWARD-2: DUL 1,5 mg vs GLA

Badanie AWARD-2 składało się z fazy przesiewowej oraz wprowadzenia do badania (10-12 tyg.), fazy leczenia (78 tyg.) i fazy obserwacji bezpieczeństwa leku (4 tyg.).

Maksymalny czas stosowania dulaglutynu wynosił 78 tyg.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutynu w porównaniu z insuliną glargine włączono 810 chorych (dane z 1 włączonego badania RCT), z czego 545 chorych przyjmowało dulaglutyd a 262 chorych insulinę glargine.

Populację w badaniu włączonym do analizy stanowili dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z HbA1c \geq 7.0% [\geq 53 mmol/mol] i \leq 11.0% [\leq 97 mmol/mol]; BMI \geq 23 i \leq 45 kg/m² oraz utrzymującą się przez 3 miesiące stałą masą ciała.

Badanie AWARD-6: DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg

Badanie AWARD-6 składało się z fazy przesiewowej (2 tyg.), fazy leczenia (26 tyg.) oraz fazy obserwacji bezpieczeństwa leku (4 tyg.).

Maksymalny czas stosowania dulaglutynu wynosił 26 tyg.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutynu w porównaniu z liraglutynem włączono 599 chorych, z czego 299 chorych przyjmowało dulaglutyd a 300 chorych liraglutyd.

Populację stanowili dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z HbA1c \geq 7.0% [\geq 53 mmol/mol] i \leq 10.0% [\leq 86 mmol/mol], BMI \leq 45 kg/m², przyjmujący stałą dawkę metforminy (\geq 1500 mg/dzień) przez 3 miesiące lub dłużej. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w rozdz. 4.2.7.

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

Badania zostały zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy niemniejszej skuteczności (*non-inferiority*). W obu badaniach w przypadku spełnienia hipotezy *non-inferiority* (różnica 0,4%, SD 1,3%), testowano również hipotezę *superiority*.

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

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji, faza właściwa	Populacja	Porównywane interwencje
AWARD-2	wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie typu <i>open-label</i> **.	bd	810*	52 tyg. 78 tyg.	<p>Dorośli pacjenci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c $\geq 7.0\%$ [≥ 53 mmol/mol] i $\leq 11.0\%$ [≤ 97 mmol/mol]; • BMI ≥ 23 i ≤ 45 kg/m² • utrzymującą się przez 3 miesiące stałą masę ciała, która nie była optymalnie kontrolowana z 1, 2 lub 3 doustnymi lekami przeciwhiperglykemicznymi (spośród których jeden miał być metforminą lub sulfonilomocznikiem) przez okres co najmniej 3 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dulaglutyd 0,75 mg/tydzień • Dulaglutyd 1,5 mg/tydzień • Insulina glargine

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji, faza właściwa	Populacja	Porównywane interwencje
AWARD-6	wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy typu <i>open-label</i> w grupach równoległych.	62 ośrodki, 9 państw (Czechy, Niemcy, Węgry, Meksyk, Polska, Rumunia, Hiszpania, Słowacja, USA)	599	26 tyg.	Pacjenci z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> HbA1c \geq 7.0% [\geq 53 mmol/mol] i \leq 10.0% [\leq 86 mmol/mol]; wiek \geq 18 lat BMI \leq 45 kg/m² przyjmujący stałą dawkę metoforminy (\geq 1500 mg/d) przez 3 miesiąc lub dłużej. 	<ul style="list-style-type: none"> Dulaglutyd 1,5 mg/tydzień Liraglutyd 1,8 mg/dzień

* w grupie osób przyjmujących insulinę glargine 3 pacjentów przerwało badanie przed rozpoczęciem leczenia; ** badanie przeprowadzone bez zaślepienia dla porównania DUL vs GLA, zaślepieno jedynie dawkę dulaglutylu.

Tab. 9. Charakterystyka interwencji i komparatorów w badaniach pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Interwencja	Liczebność, N	Dotychczasowa terapia			Modyfikacja dawki w trakcie obserwacji
			MET średnia dawka (SD), mg	SUL (glimepiryd) średnia dawka (SD), mg	INNE średnia dawka (SD), mg	
AWARD-2	DUL 0,75 mg	272	2,379 (480)	6,3 (1,7)	nd	nd
	DUL 1,5 mg	273	2,412 (495)	6,3 (1,6)		
	GLA	262	2,419 (475)	6,2 (1,6)		

Badanie	Interwencja	Liczebność, N	Dotychczasowa terapia			Modyfikacja dawki w trakcie obserwacji
			MET średnia dawka (SD), mg	SUL (glimepiryd) średnia dawka (SD), mg	INNE średnia dawka (SD), mg	
AWARD-6	DUL 0,75 mg	299	2,021 (418)	nd	nd	nd
	LIR 1,8 mg	300	2,068 (452)			

Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Szczególny protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna	Uzasadnienie liczebności próby
DUL 1,5 mg vs GLA						
AWARD-2	tak	opisane	Eli Lilly	tak	<i>non-inferiority</i> <i>superiority</i>	tak
DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg						
AWARD-6	tak	opisane	Eli Lilly	nie	<i>non-inferiority</i>	tak

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp¹⁶ oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

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

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej dulaglutylidu charakteryzowały się dobrą jakością. Oba badania oceniono na 4 pkt w skali Jadad. Obniżona ocena wynika z braku zaślepienia próby.

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

Tab. 11. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Porównanie bezpośre dnie					
AWARD -2	2	1	1	4	IIA
AWARD -6	2	1	1	4	IIA

Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego w g Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Porównanie bezpośre dnie							
AWARD -2	niskie*	nieznane	wysokie	niskie	niskie	niskie	nieznane
AWARD -6	niskie*	nieznane	wysokie	niskie	niskie	niskie	nieznane

*randomizacja za pomocą metody permutowanych bloków z wykorzystaniem scentralizowanego Interaktywnego Systemu Głosowego.

Legenda[§]:

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznane 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 – nieznane 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
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

[§] Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8

4.2.3 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR [Prace oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Dwa badania wtórne zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dulaglutylu charakteryzowały się wysoką jakością (9/11 w skali AMSTAR), natomiast pozostałe charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością (7/11 i 8/11 w skali AMSTAR). Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 13. Ocena jakości badań wtórnych w g skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Singh 2017	Gu 2016	Htike 2016	Kayaniyl 2016	Li 2016	Xue 2016	Zaccardi 2016	Zhang 2016	Karagiannis 2015	Sun 2015
1. Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i> ?	Tak	Nie można powiedzieć	Tak	Nie można powiedzieć	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie można powiedzieć	Tak
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	Nie można powiedzieć	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
8. Czy jako śt badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Singh 2017	Gu 2016	Htike 2016	Kayaniyl 2016	Li 2016	Xue 2016	Zaccardi 2016	Zhang 2016	Karagiannis 2015	Sun 2015
tendencji publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?										
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników	8/11	7/11	9/11	8/11	8/11	8/11	8/11	8/11	7/11	9/11

4.2.4 Ocena jakości badań obserwacyjnych

Do oceny badania obserwacyjnego włączonego do niniejszej analizy zastosowano skalę NICE.

Badanie zakwalifikowane do niniejszej analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dulaglutyny charakteryzowało się umiarkowaną jakością (6/8 pkt w skali NICE). Szczegółową ocenę badania przedstawia poniższa tabela.

Tab. 14 Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE²⁰

Pytanie	Göke 2017
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupę pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8

4.2.5 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 15. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
Dulaglutyd vs insulina glargine		
AWARD-2	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq18 lat; HbA1c \geq7.0% [\geq53 mmol/mol] i \leq11.0% [\leq97 mmol/mol]; BMI \geq23 i \leq45 kg/m²; utrzymująca się przez 3 miesiące stała waga, która nie była optymalnie kontrolowana z 1, 2 lub 3 doustnymi lekami przeciwhiperglykemicznymi (spośród których jeden miał być metforminą lub sulfonilomocznikiem) przez okres co najmniej 3 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> insulinoterapia w przeszłości lub terapia lekami z grupy agonistów receptora GLP- w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie.
Dulaglutyd vs liraglutyd		
AWARD-6	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq18 lat; HbA1c \geq7.0% [\geq53 mmol/mol] i \leq10.0% [\leq86 mmol/mol]; BMI \leq45 kg/m²; stosowanie stałej dawki metforminy (\geq1500 mg/d) przez 3 miesiące lub dłużej. 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie innych leków przeciwhiperglykemicznych; stężenie kalcytoniny w surowicy \geq5,79 pmol/L (u mężczyzn \geq132,6 μmol/L, u kobiet \geq123,86 μmol/L); klirens kreatyniny \leq60 mL/min; zapalenia trzustki; schorzenia układu sercowo-naczyniowego.

4.2.6 Zestawienie punktów końcowych

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

Tab. 16. Zestawienie punktów w końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Dulaglutyd vs insulina glargine		
AWARD-2	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c w 52 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FSG; zmiana SMPG; zmiana masy ciała; odsetek chorych z HbA1c <7,0%; odsetek chorych z HbA1c <6,5%; ocena gospodarki lipidowej i węglowodanowej; zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii.
Dulaglutyd vs liraglutyd		
AWARD-6	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c w 26 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FSG; zmiana SMPG; zmiana PPG; zmiana masy ciała; odsetek chorych z HbA1c <7,0%; odsetek chorych z HbA1c <6,5%; jakość życia; ocena gospodarki lipidowej i węglowodanowej; zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii.

4.2.7 Charakterystyka populacji

We włączonych do analizy badaniach populację stanowili chorzy z cukrzycą typu 2.

DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2)

Populację docelową w badaniu stanowili dorośli pacjenci z HbA1c $\geq 7,0\%$ [≥ 53 mmol/mol] i $\leq 11,0\%$ [≤ 97 mmol/mol] oraz BMI ≥ 23 i ≤ 45 kg/m², którzy utrzymywali stałą masę ciała przez okres dłuższy niż 3 miesiące, a także chorzy, którzy przed badaniem przyjmowali 1, 2 lub >2 leki przeciwcukrzycowe (metforminę lub sulfonilomocznik).

DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (AWARD-6)

Populację w badaniu AWARD-6 stanowili dorośli pacjenci z następującymi parametrami:

- HbA1c \geq 7,0% [\geq 53 mmol/mol] i \leq 10,0% [\leq 86 mmol/mol];
- wiek \geq 18 lat;
- BMI \leq 45 kg/m²;
- przyjmowanie metforminy (\geq 1500 mg/d) przez \leq 3 miesięcy.

Zestawienie szczegółowych wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 17. Charakterystyka populacji docelowej w badaniu pierwotnym AWARD-2, cz. 1.

Badanie	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni n (%)	Kobiety n (%)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	HbA1c, %, średnia (SD)	FSG, mg/dl, średnia (SD)
DUL 1,5 mg, N=273	56 (10)	144 (53)	129 (47)	85 (18)	31 (5)	9 (6)	8,2 (1,0)	165 (49)
GLA, N=262	57 (9)	134 (51)	128 (49)	88 (20)	32 (6)	9 (6)	8,1 (1,0)	163 (48)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); HbA1c - hemoglobina glikowana; FSG - stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting serum glucose*).

Tab. 18. Charakterystyka populacji docelowej w badaniu pierwotnym AWARD-2, cz. 2.

Badanie	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni n (%)	Kobiety n (%)	Dawka glimepirydu, mg/d (SD)	Dawka metforminy, mg/d (SD)	Wcześniejsze leczenie 1 OAM (%)	Wcześniejsze leczenie 2 OAM (%)	Wcześniejsze leczenie >2 OAM (%)
DUL 1,5 mg, N=273	56 (10)	144 (53)	129 (47)	6,3 (1,7)	2,379 (480)	16,5	67,8	15,8
GLA, N=262	57 (9)	134 (51)	128 (49)	6,2 (1,6)	2,419 (475)	16,2	66,4	17,4

OAM - doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral anti-hyperglycaemic medications*).

Tab. 19. Charakterystyka populacji docelowej w badaniu pierwotnym AWARD-6.

Badanie	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni n (%)	Kobiety n (%)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	HbA1c, %, średnia (SD)	FSG, mg/dl, średnia (SD)	Dawka metforminy, mg (SD)
DUL 1,5 mg, N=299	56,5 (9,3)	138 (46)	161 (54)	93,8 (18,2)	33,5 (5,1)	7,1 (5,4)	8,1 (0,8)	9,3 (2,2)	2021 (418)
LIR 1,8 mg N=300	56,8 (9,9)	149 (50)	151 (50)	94,4 (19,0)	33,6 (5,2)	7,3 (5,4)	8,1 (0,8)	9,2 (2,3)	2068 (452)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); HbA1c - hemoglobina glikowana; FSG - stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting serum glucose*).

4.2.8 Pacjenci, którzy ukończyli i nie ukończyli badania

Przyczyny wykluczenia chorych z randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Chorzy, którzy nie ukończyli badania w badaniach pierwotnych, n (%).

Badanie, interwencja	ITT	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Inne, n (%)
AWARD-2 (52-tyg)						
DUL 1,5 mg	273	25 (9)	9 (3)	8 (3)	3 (1)	5 (2)
GLA	262	22 (8)	8 (3)	4 (2)	3 (1)	7 (3)
AWARD-2 (52-78-tyg)						
DUL 1,5 mg	273	6 (2)	2 (0,7)	1 (0,3)	0 (0)	3 (1)
GLA	262	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,3)
AWARD-6 (26-tyg)						
DUL 1,5 mg	299	30 (10)	5 (1,6)	18 (6)	2 (0,6)	1(0,3)
LIR 1,8 mg	300	31 (10)	7 (2,3)	18 (6)	3 (1)	1 (0,3)

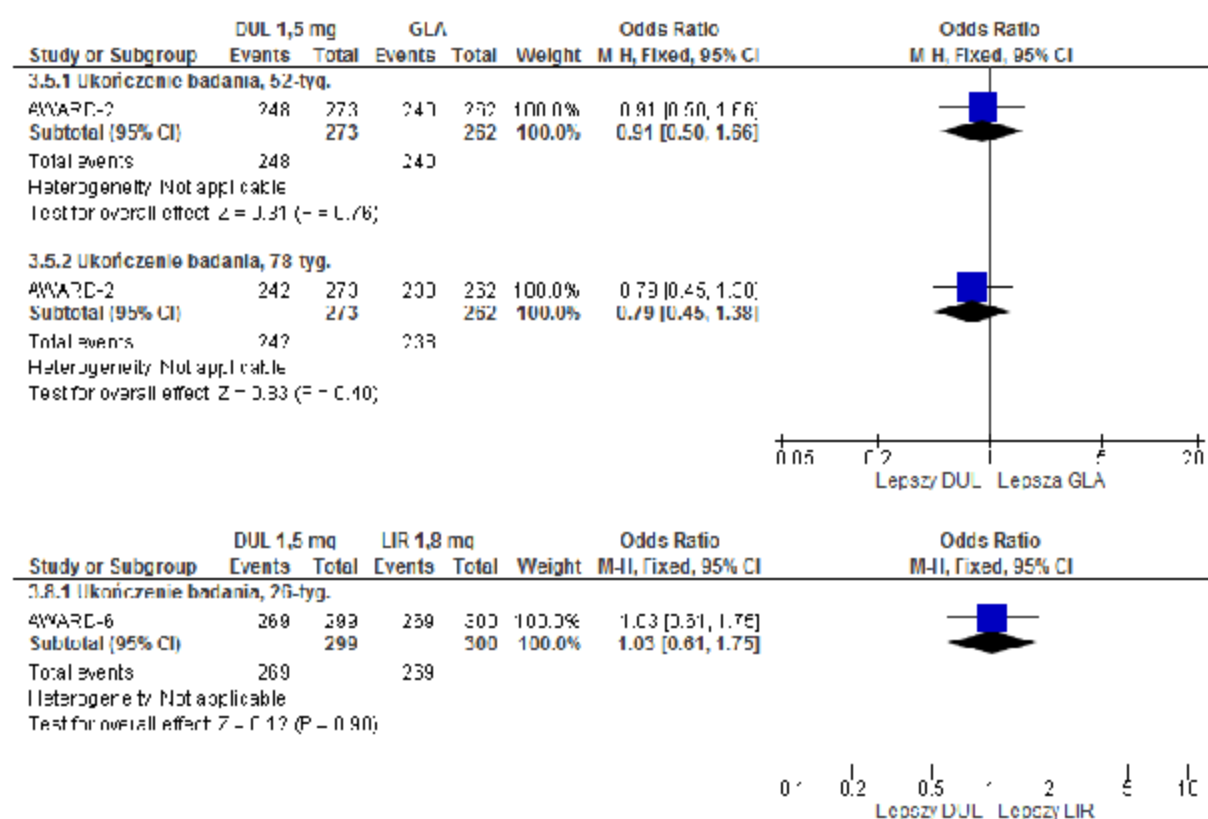
Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie

Zarówno w badaniu AWARD-2 (DUL 1,5 mg vs GLA) jak i AWARD-6 (DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg) odsetek chorych, którzy ukończyli badanie był porównywalny w grupach interwencji i komparatora.

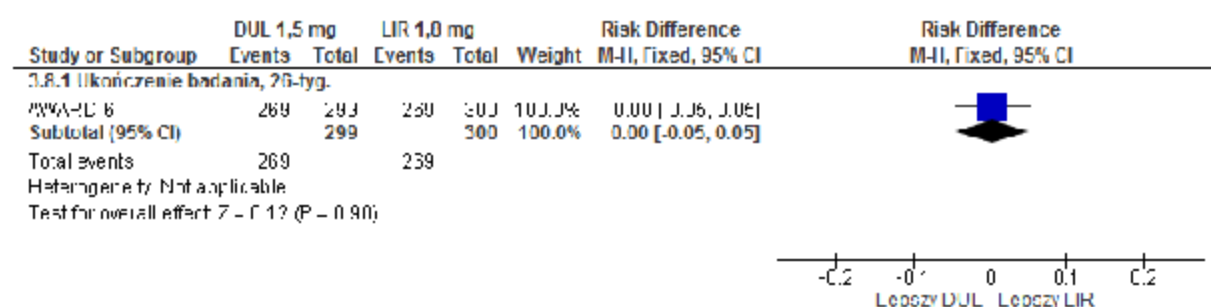
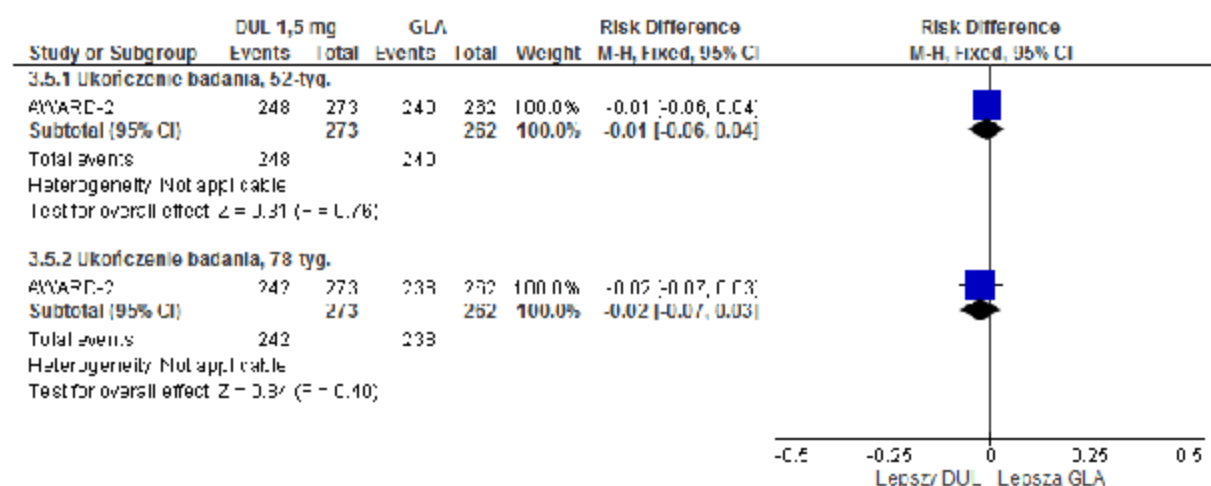
Tab. 21. Chorzy, którzy ukończyli badania.

Badanie/interwencja	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
AWARD-2						
DUL 1,5 mg vs GLA (52-tyg)	273/262	0,91 [0,50; 1,66]	p=ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	p=ns	na
DUL 1,5 mg vs GLA (78-tyg)	273/262	0,79 [0,45; 1,38]	p=ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	p=ns	na
AWARD-6						
DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (26-tyg)	299/300	1,03 [0,61; 1,75]	p=ns	0,00 [-0,05; 0,05]	p=ns	na

Rys 2. Chorzy, którzy ukończyli badania (OR).



Rys 3. Chorzy, którzy ukończyli badania (RD).



5 OCENA SKUTECZNOŚCI

Skuteczność stosowania dulaglutynu w leczeniu cukrzycy typu 2 oceniono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie dulaglutynu ze stosowaniem insuliny glargine oraz liraglutylem, a także na podstawie 2 abstraktów konferencyjnych do badania AWARD-2 i AWARD-6 oraz publikacji Yu 2017:

- 1 badanie porównujące DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2);
- 1 badanie porównujące DUL 1,5 MG vs LIR 1,8 mg (AWARD-6).

We włączonych do analizy badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2)

- kontrola glikemii w okresie 52-tyg i 78-tyg
 - poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej, odsetek chorych osiągających HbA1c $<$ 7% oraz HbA1c \leq 6,5%;
 - poziom FSG - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
 - poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- masa ciała w okresie 52-tyg i 78-tyg:
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej;
- gospodarka lipidowa w okresie 52-tyg i 78-tyg:
 - zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów i insuliny i glukagonu na czczo w stosunku do wartości początkowych.
- jakość życia w okresie 52-tyg i 78-tyg

DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (AWARD-6)

- kontrola glikemii w okresie 26-tyg:
 - poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej, odsetek chorych osiągających HbA1c $<$ 7% oraz HbA1c \leq 6,5%;
 - poziom FSG - zmiana w stosunku do wartości początkowej,
 - poziom PPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- masa ciała w okresie 26-tyg:
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej;
- gospodarka lipidowa w okresie 26-tyg:
 - zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów w stosunku do wartości początkowych;
- jakość życia w okresie 26-tyg

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowano wyniki w ramach dostępnych opublikowanych źródeł danych pierwotnych.

5.1 DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2)

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności bezpośredniego porównania dulaglutynu w dawce 1,5 mg z insuliną glargine dla 52-tyg i 78-tyg okresu obserwacji.

5.1.1 Kontrola glikemii

HbA1c, FSG, SMPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej

HbA1c - hemoglobina glikowana;

FSG - stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting serum glucose*);

SMPG - własny pomiar glukozy w osoczu (ang. *self-monitored plasma glucose*).

52-tyg okres obserwacji

W badaniu AWARD-2 w grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do GLA (MD=-0,45 p.p. [95% CI: -0,62; -0,28], $p<0,00001$; MD=-4,90 mmol/mol [95% CI: -6,84; -2,96], $p<0,00001$).

Wykazano nie gorszą skuteczność DUL w porównaniu do GLA (hipoteza *non-inferiority*), a następnie wykazano wyższość leczenia DUL nad GLA (hipoteza *superiority*).

W odniesieniu do poziomu glukozy w surowicy na czczo (FSG) oraz poziomu glukozy w osoczu (SMPG) 2h po porannym posiłku, przed popołudniowym posiłkiem, 2h po popołudniowym posiłku, o 3:00 rano lub 5h po porze snu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W grupie GLA obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy w osoczu (SMPG) przed porannym posiłkiem w porównaniu z DUL 1,5 mg (MD=8,00 mg/dL [95%CI: 2,46; 13,54], $p=0,005$). W grupie DUL 1,5 mg uzyskano natomiast istotnie statystycznie większą niż w grupie GLA redukcję poziomu glukozy w osoczu (SMPG) przed wieczornym posiłkiem, 2h po wieczornym posiłku, w porze snu oraz dziennie 2h po posiłku) uzyskano w (odpowiednio: MD=-11 mg/dL [95%CI: -19,32; -2,68], $p=0,01$; MD=-10 mg/dL [95%CI: -18,32; -1,68], $p=0,02$; MD=-10 mg/dL [95%CI: -18,32; -1,68], $p=0,02$; MD=-6 mg/dL [95%CI: -11,54; -0,46], $p=0,03$).

78-tyg okres obserwacji

W grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c oraz glukozy w osoczu (SMPG) 2h po wieczornym posiłku w porównaniu do GLA (MD=-0,31 p.p. [95%CI: -0,50; -0,12], $p=0,002$; MD=-3,30 mmol/mol [95% CI: -5,52; -1,08], $p=0,004$; MD=-10 mg/dL [95% CI: -18,32; -1,68], $p=0,02$). W grupie GLA obserwowano istotnie statystyczną większą niż w grupie DUL 1,5 mg redukcję poziomu glukozy w osoczu (SMPG) przed porannym posiłkiem (MD=-13 mg/dL [95%CI: 7,46; 18,54], $p<0,00001$).

W przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących pomiaru poziomu glukozy w osoczu (SMPG) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tab. 22. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – kontrola glikemii w okresie 52-tyg i 78 tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	52-tyg			78-tyg		
				Średnia wartość (SD) 52-tyg	Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *	Średnia wartość (SD) 78-tyg	Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *
HbA1c, %	DUL 1,5 mg	273	8,20 (1)	7,05 (1)	-1,08 (0,99)	-0,45 [-0,62; -0,28]	7,23 (bd)	-0,90 (1,16)	-0,31 [-0,50; -0,12]
	GLA	262	8,10 (1)	7,05 (1)	-0,63 (0,97)		7,54 (bd)	-0,59 (1,13)	
HbA1c, mmol/mol	DUL 1,5 mg	273	65,9 (11)	53,6 (12)	-11,8 (11,57)	-4,90 [-6,84; -2,96]	bd	-9,8 (13,22)	-3,30 [-5,52; -1,08]
	GLA	262	65,0 (10)	58,5 (11)	-6,9 (11,33)		bd	-6,5 (12,95)	
FSG, mg/dL	DUL 1,5 mg	273	165 (49)	135 (41)	-27 (49,57)	5,00 [-3,32; 13,32]	bd	bd†	nd
	GLA	262	163 (48)	130 (42)	-32 (48,56)		bd	bd†	
SMPG, mg/dL (przed porannym posiłkiem)	DUL 1,5 mg	273	159 (42)	125 (25)	-29 (33,05)	8,00 [2,46; 13,54]	128 (27)	-25 (33,05)	13,00 [7,46; 18,54]
	GLA	262	158 (41)	118 (23)	-37 (32,37)		116 (26)	-38 (32,37)	
SMPG, mg/dL (2h po porannym posiłku)	DUL 1,5 mg	273	199 (59)	154 (40)	-40 (49,57)	-4,00 [-12,32; 4,32]	156 (42)	-38 (49,57)	3,00 [-5,32; 11,32]
	GLA	262	198 (55)	158 (46)	-36 (48,56)		151 (45)	-41 (48,56)	
SMPG, mg/dL (przed popołudniowym posiłkiem)	DUL 1,5 mg	273	161 (53)	128 (33)	-31 (49,57)	-6,00 [-14,32; 2,32]	129 (33)	-29 (49,57)	-5,00 [-13,32; 3,32]
	GLA	262	158 (47)	133 (39)	-25 (48,56)		132 (39)	-24 (48,56)	
SMPG, mg/dL	DUL 1,5 mg	273	186 (58)	150 (38)	-30 (49,57)	-5,00	152 (35)	-28 (49,57)	-5,00

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	52-tyg			78-tyg		
				Średnia wartość (SD) 52-tyg	Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *	Średnia wartość (SD) 78-tyg	Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *
(2h po popołudniowym posiłku)	GLA	262	181 (53)	154 (40)	-25 (48,56)	[-13,32; 3,32]	156 (39)	-23 (48,56)	[-13,32; 3,32]
SMPG, mg/dL (przed wieczornym posiłkiem)	DUL 1,5 mg	273	166 (53)	130 (32)	-30 (49,57)	-11,00 [-19,32; -2,68]	135 (30)	-24 (49,57)	-4,00 [-12,32; 4,32]
	GLA	262	157 (48)	138 (41)	-19 (48,56)		136 (36)	-20 (48,56)	
SMPG, mg/dL (2h po wieczornym posiłku)	DUL 1,5 mg	273	192 (59)	152 (37)	-36 (49,57)	-10,00 [-18,32; -1,68]	152 (36)	-36 (49,57)	-10,00 [-18,32; -1,68]
	GLA	262	185 (54)	159 (43)	-26 (48,56)		159 (44)	-26 (48,56)	
SMPG, mg/dL (pora snu)	DUL 1,5 mg	273	179 (53)	143 (35)	-33 (49,57)	-10,00 [-18,32; -1,68]	145 (33)	-30 (49,57)	-8,00 [-16,32; 0,32]
	GLA	262	173 (49)	150 (38)	-23 (48,56)		151 (45)	-22 (48,56)	
SMPG, mg/dL (3:00 rano lub 5h po porze snu)	DUL 1,5 mg	273	149 (44)	123 (26)	-21 (33,05)	5,00 [-0,54; 10,54]	124 (28)	-21 (33,05)	5,00 [-0,54; 10,54]
	GLA	262	147 (38)	118 (28)	-26 (32,37)		118 (29)	-26 (32,37)	
SMPG, mg/dL (dziennie 2h po posiłku)	DUL 1,5 mg	273	192 (49)	152 (33)	-35 (33,05)	-6,00 [-11,54; -0,46]	154 (31)	-34 (49,57)	-4,00 [-12,32; 4,32]
	GLA	262	188 (45)	157 (36)	-29 (32,37)		155 (38)	-30 (48,56)	

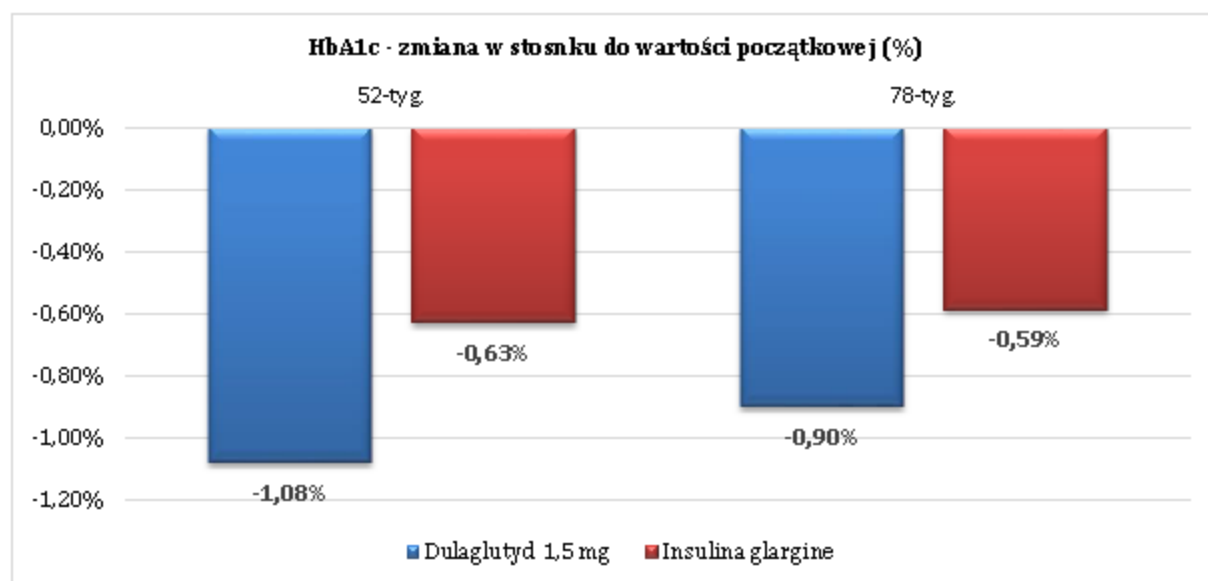
HbA1c - hemoglobina glikowana;

FSG - stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting serum glucose*);

SMPG - własny pomiar glukozy w osoczu (ang. *self-monitored plasma glucose*).

†w okresie 78 tygodni leczenie glarginą w porównaniu z dulaglutydem 1,5 mg spowodowało większy spadek FSG; *wyniki na podstawie obliczeń własnych.

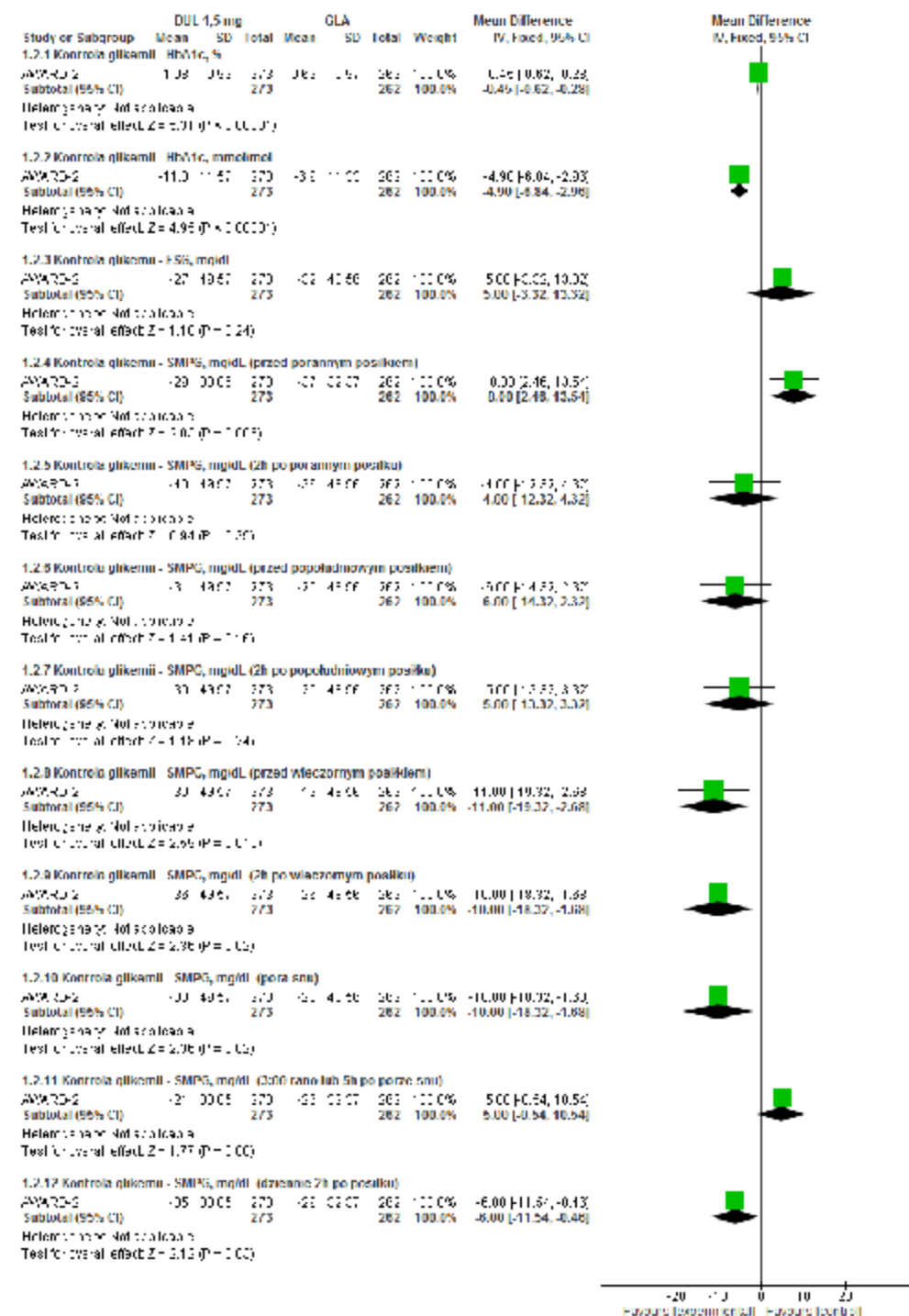
Rys 4. HbA1c – zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 52-tyg i 78-tyg, DUL 1,5 mg vs GLA, (%).



Tab. 23. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – HbA1c, FSG, SMPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana HbA1c, %	1	273/262	-0,45 [-0,62; -0,28]	p<0,00001
Zmiana HbA1c, mmol/mol	1	273/262	-4,90 [-6,84; -2,96]	p<0,00001
Zmiana FSG, mg/dL	1	273/262	5,00 [-3,32; 13,32]	p=ns
Zmiana SMPG, mg/dL (przed porannym posiłkiem)	1	273/262	8,00 [2,46; 13,54]	p=0,005
Zmiana SMPG, mg/dL (2h po porannym posiłku)	1	273/262	-4,00 [-12,32; 4,32]	p=ns
Zmiana SMPG, mg/dL (przed popołudniowym posiłkiem)	1	273/262	-6,00 [-14,32; 2,32]	p=ns
Zmiana SMPG, mg/dL (2h po popołudniowym posiłku)	1	273/262	-5,00 [-13,32; 3,32]	p=ns
Zmiana SMPG, mg/dL (przed wieczornym posiłkiem)	1	273/262	-11,00 [-19,32; -2,68]	p=0,01
Zmiana SMPG, mg/dL (2h po wieczornym posiłku)	1	273/262	-10,00 [-18,32; -1,68]	p=0,02
Zmiana SMPG, mg/dL (pora snu)	1	273/262	-10,00 [-18,32; -1,68]	p=0,02
Zmiana SMPG, mg/dL (3:00 rano lub 5h po porze snu)	1	273/262	5,00 [-0,54; 10,54]	p=ns
Zmiana SMPG, mg/dL (dzień 2h po posiłku)	1	273/262	-6,00 [-11,54; -0,46]	p=0,03

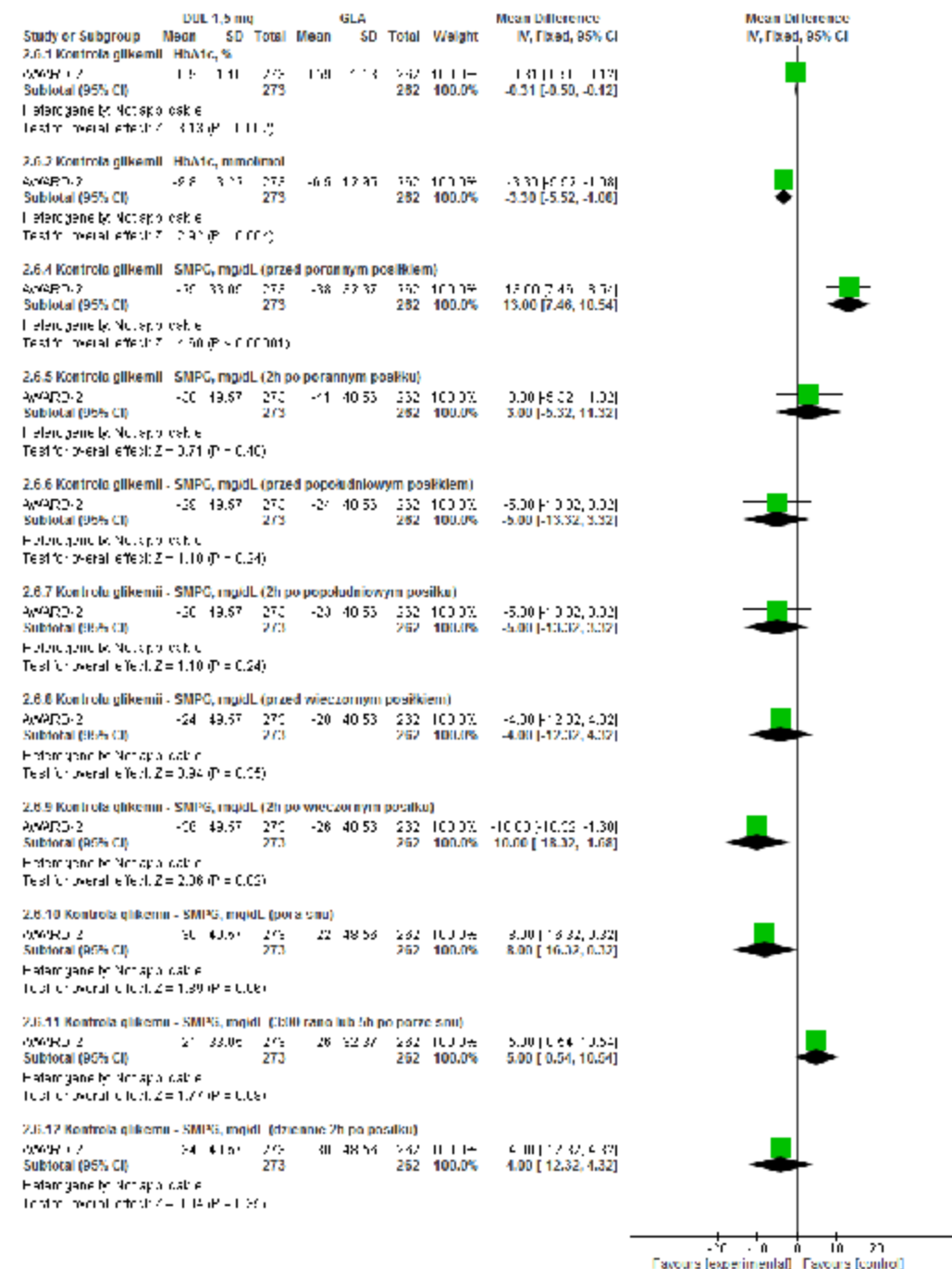
Rys 5. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – HbA1c, FSG, SMP G – z miarą w sto sunku do w wartości początkowej, w okresie 52-tyg, (MD).



Tab. 24. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – HbA1c, FSG, SMPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 78-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana HbA1c, %	1	273/262	-0,31 [-0,50; -0,12]	p=0,02
Zmiana HbA1c, mmol/mol	1	273/262	-3,30 [-5,52; -1,08]	p=0,004
Zmiana FSG, mg/dL	1	273/262	nd	nd
Zmiana SMPG, mg/dL (przed porannym posiłkiem)	1	273/262	13,00 [7,46; 18,54]	p<0,00001
Zmiana SMPG, mg/dL (2h po porannym posiłku)	1	273/262	3,00 [-5,32; 11,32]	p=ns
Zmiana SMPG, mg/dL (przed popołudniowym posiłkiem)	1	273/262	-5,00 [-13,32; 3,32]	p=ns
Zmiana SMPG, mg/dL (2h po popołudniowym posiłku)	1	273/262	-5,00 [-13,32; 3,32]	p=ns
Zmiana SMPG, mg/dL (przed wieczornym posiłkiem)	1	273/262	-4,00 [-12,32; 4,32]	p=ns
Zmiana SMPG, mg/dL (2h po wieczornym posiłku)	1	273/262	-10,00 [-18,32; -1,68]	p=0,02
Zmiana SMPG, mg/dL (pora snu)	1	273/262	-8,00 [-16,32; 0,32]	p=ns
Zmiana SMPG, mg/dL (3:00 rano lub 5h po porze snu)	1	273/262	5,00 [-0,54; 10,54]	p=ns
Zmiana SMPG, mg/dL (dziennie 2h po posiłku)	1	273/262	-4,00 [-12,32; 4,32]	p=ns

Rys 6. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – HbA1c, FSG, SMPG – z miarą w sto sunku do w artosci początkowej, w okresie 78 -tyg, (MD).



Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c \leq 6,5%

52-tyg okres obserwacji

W grupie DUL 1,5 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA1c < 7% (OR=2,53 [95% CI: 1,78; 3,61], p<0,00001, RD=0,22 [95% CI: 0,14; 0,30], p<0,00001, NNT_{52 tyg}=23 [95% CI: 15; 31]) oraz HbA1c \leq 6,5% (OR=2,41

[95% CI: 1,55; 3,76], $p=0,0001$, RD=0,14 [95% CI: 0,07; 0,20], $p<0,0001$, NNT_{52 tyg}=14 [95% CI: 8; 21]).

78-tyg okres obserwacji

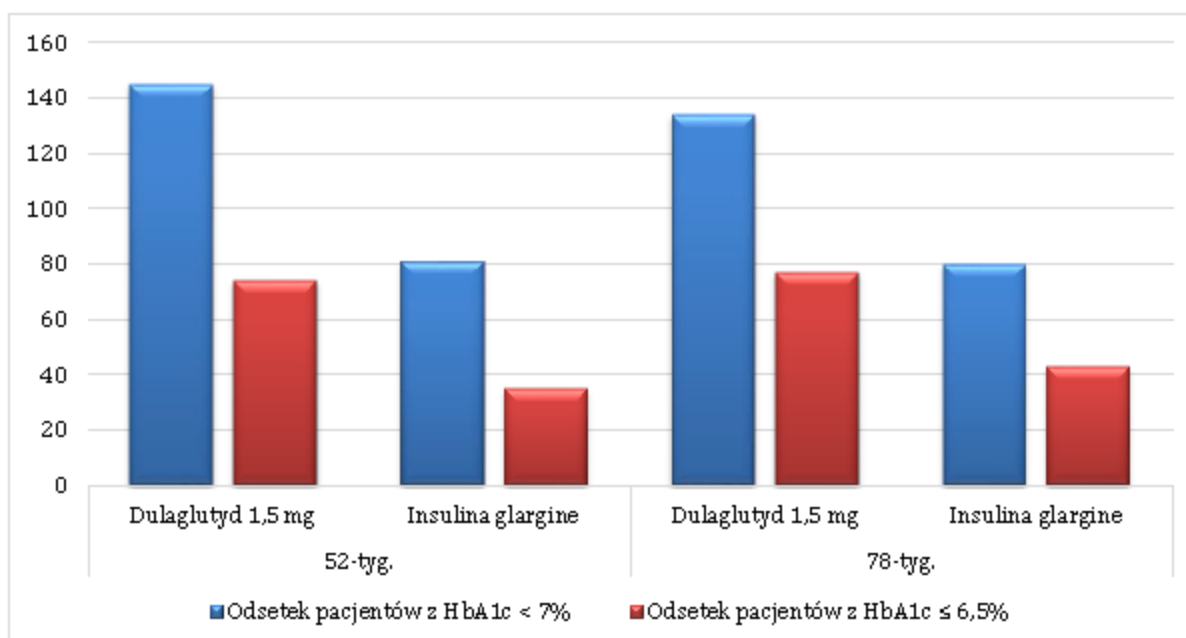
Również w okresie 78-tyg w grupie DUL 1,5 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA1c < 7% (OR=2,19 [95% CI: 1,54; 3,13], $p=0,0001$, RD=0,19 [95% CI: 0,10; 0,27], $p<0,00001$, NNT_{78 tyg}=19 [95% CI: 11; 27]) oraz HbA1c ≤ 6,5% (OR=2,00 [95% CI: 1,31; 3,05], $p=0,0001$, RD=0,12 [95% CI: 0,05; 0,19], $p=0,0009$, NNT_{78 tyg}=12 [95% CI: 5; 19]).

Tab. 25. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5% w okresie 52-tyg i 78-tyg.

Punktkońcowy	Interwencja	N	52 tyg. n (%)	78 tyg. n (%)
Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%	DUL 1,5 mg	273	145 (53,2)	134 (49)
	GLA	262	81 (30,9)	80 (30,5)
Odsetek pacjentów z HbA1c ≤ 6,5%	DUL 1,5 mg	273	74 (27)	77 (28,1)
	GLA	262	35 (13,5)	43 (16,6)

HbA1c - hemoglobina glikowana.

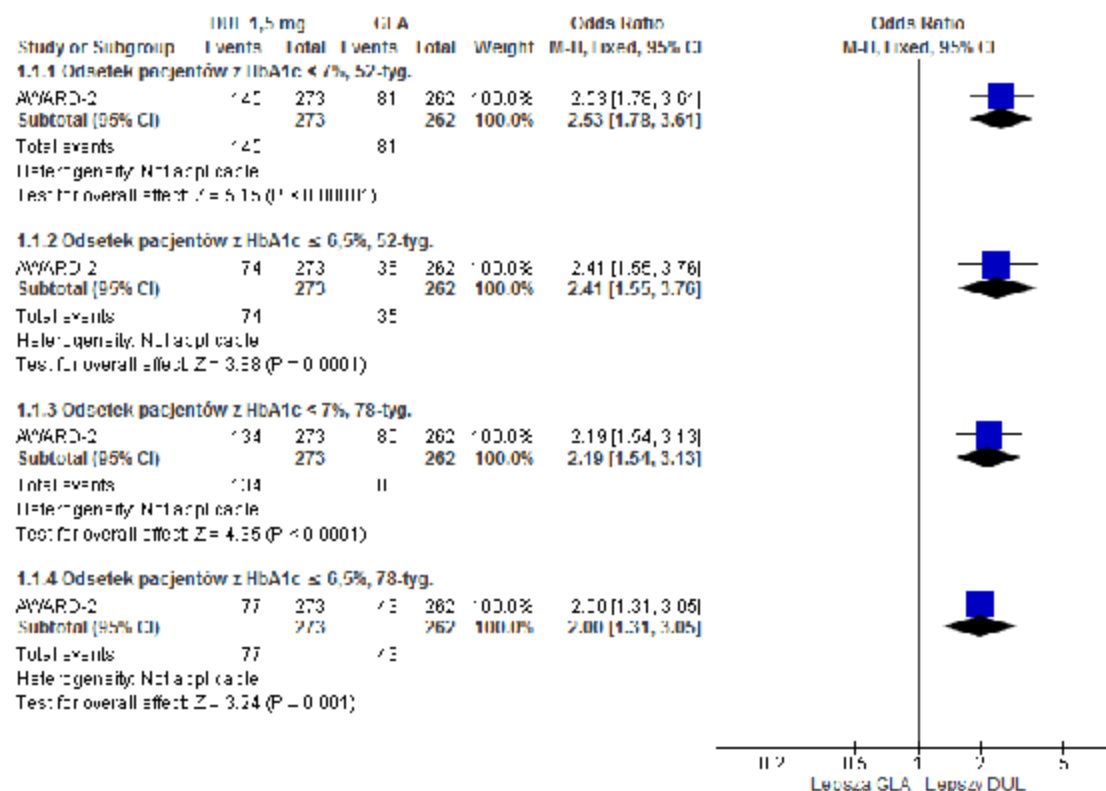
Rys 7. Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5% w okresie 52-tyg i 78-tyg. DUL 1,5 mg vs GLA.



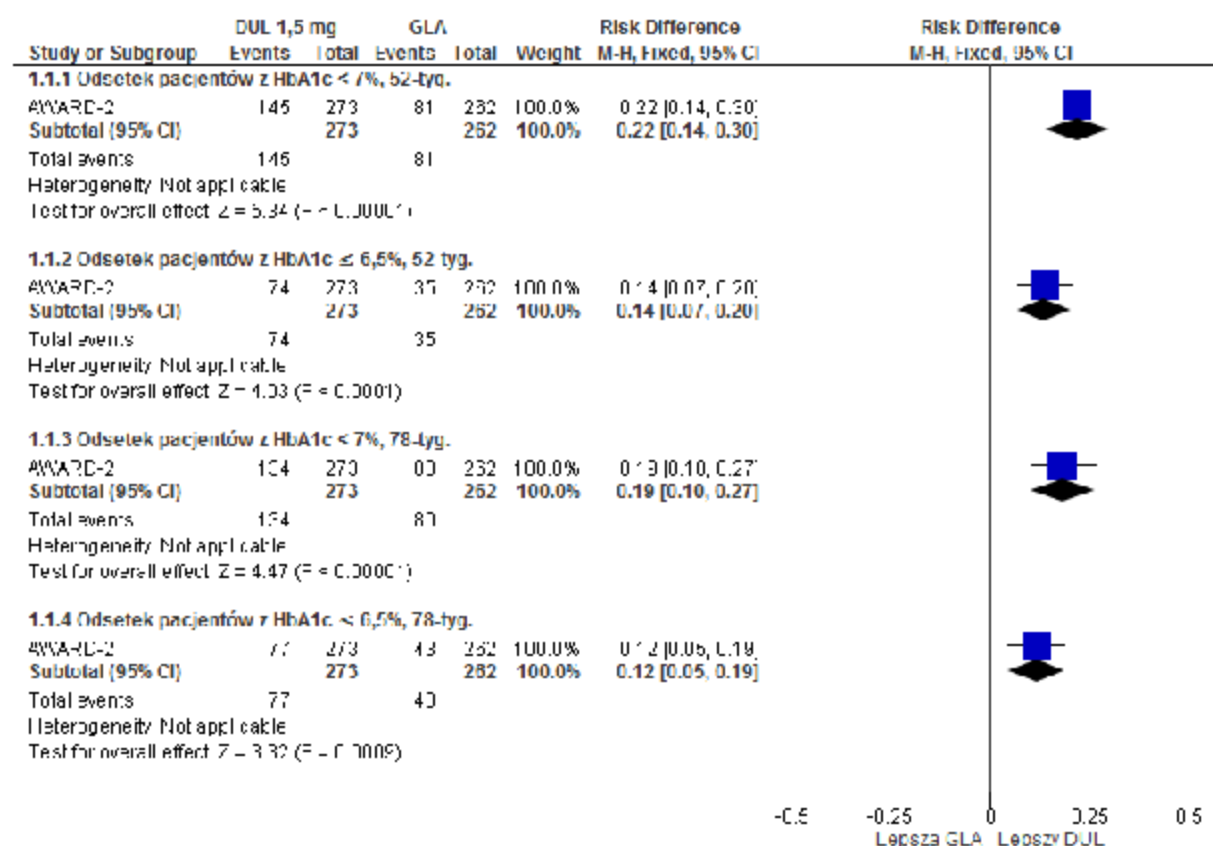
Tab. 26. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – o dsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c \leq 6,5%, w okresie 52-tyg i 72-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _e /N _t	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, 52-tyg.	1	273/262	2,53 [1,78; 3,61]	p<0,00001	0,22 [0,14; 0,30]	p<0,00001	23 [15; 31]
Odsetek pacjentów z HbA1c \leq 6,5%, 52-tyg.	1	273/262	2,41 [1,55; 3,76]	p=0,00001	0,14 [0,07; 0,20]	p<0,00001	14 [8; 21]
Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, 78-tyg.	1	273/262	2,19 [1,54; 3,13]	p=0,00001	0,19 [0,10; 0,27]	p<0,00001	19 [11; 27]
Odsetek pacjentów z HbA1c \leq 6,5%, 78-tyg.	1	273/262	2,00 [1,31; 3,05]	p=0,00001	0,12 [0,05; 0,19]	p=0,00009	12 [5; 19]

Rys 8. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – o dsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c \leq 6,5% w okresie 52-tyg i 72-tyg. (OR).



Rys 9. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – osetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5% w okresie 52-tyg i 72-tyg. (RD).



5.1.2 Masa ciała

Masa ciała – zmiana w stosunku do wartości początkowej

52-tyg i 78-tyg okres obserwacji

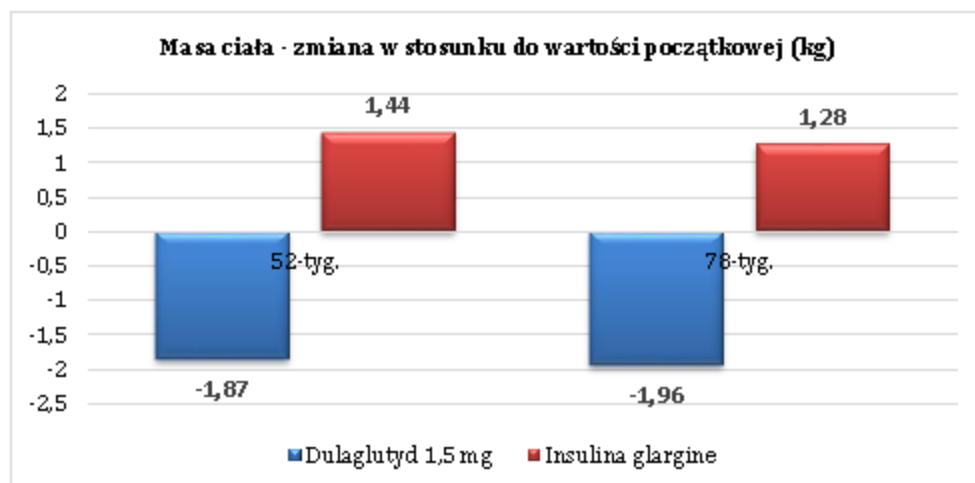
Stosowanie DUL 1,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących GLA, zarówno w okresie 52-tyg, jak i 78-tyg (odpowiednio: MD=-3,31 kg [95% CI: -3,98; -2,64], p<0,00001; oraz MD=-3,24 kg [95% CI: -3,96; -2,52], p<0,00001).

Tab. 27. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – masa ciała.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	52-tyg.		78-tyg.	
				Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *	Zmiana (SD)**	DUL vs GLA, MD [95% CI] *
Masa ciała, kg	DUL 1,5 mg	273	85 (18)	-1,87 (3,97)	-3,31 [-3,98; -2,64]	-1,96 (4,30)	-3,24 [-3,96; -2,52]
	GLA	262	88 (20)	1,44 (3,88)		1,28 (4,21)	

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); *wyniki na podstawie obliczeń własnych; **dane z nieopublikowanych materiałów wnioskodawcy; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

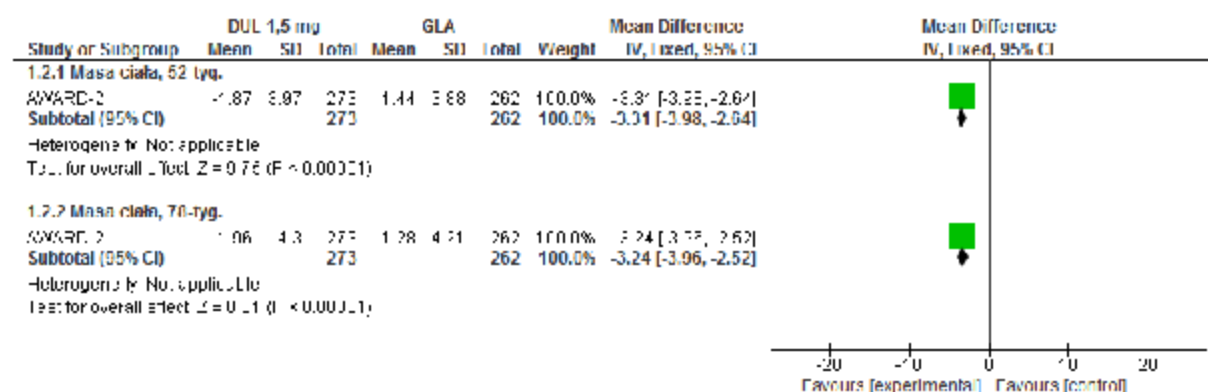
Rys 10. Masa ciała – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg, DUL 1,5 mg vs GLA, (kg).



Tab. 28. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – masa ciała – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana masy ciała, kg, 52-tyg.	1	273/262	-3,31 [-3,98; -2,64]	p<0,00001
Zmiana masy ciała, kg, 78-tyg.	1	273/262	-3,24 [-3,96; -2,52]	p<0,00001

Rys 11. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – masa ciała – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg, (MD).



5.1.3 Gospodarka węglowodanowa i lipidowa

Insulina na czczo, glukagon na czczo, parametry lipidowe – zmiana w stosunku do wartości początkowej

52-tyg i 78-tyg okres obserwacji

Różnice zmian poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów, a także insuliny i glukagonu na czczo w grupie DUL 1,5 mg oraz GLA nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej w okresie 52-tyg i 78-tyg.

Tab. 29. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – gospodarka węglowodanowa i lipidowa, w okresie 52-tyg i 78-tyg

Punkt końcowy	Interwencja	N	52-tyg		DUL vs GLA, MD [95% CI]*	78-tyg	
			Wartość początkowa [SD]	Zmiana [SD]		Zmiana [SD]	DUL vs GLA, MD [95% CI]*
Insulina na czczo, pmol/L	DUL 1,5 mg	273	114,4 (94)	18,1 (107,4)	nd	11,2 (107,4)	nd
	GLA	262	-	-		-	
Glukagon na czczo, pmol/L	DUL 1,5 mg	273	17,5 (9,1)	-3,9 (7,77)	0,00 [-1,30; 1,30]	-3,6 (7,77)	0,10 [-1,20; 1,40]
	GLA	262	19,4 (10,3)	-3,9 (7,61)		-3,7 (7,61)	
Parametry lipidowe [Q1, Q3]							
TC, mmol/L	DUL 1,5 mg	273	4,56 [3,83; 5,31]	-0,08 [-0,50; 0,42]	nd	0,02 [-0,42; 0,49]	nd
	GLA	262	4,40 [3,81; 5,08]	0,04 [-0,34; 0,42]		0,02 [-0,36; 0,49]	
LDL, mmol/L	DUL 1,5 mg	273	2,41 [1,81; 3,16]	-0,05 [-0,39; 0,44]	nd	0 [-0,38; 0,42]	nd
	GLA	262	2,33 [1,79; 2,95]	0,03 [-0,21; 0,39]		0,03 [-0,23; 0,48]	
HDL, mmol/L	DUL 1,5 mg	273	1,14 [0,98; 1,37]	0,00 [-0,11; 0,10]	nd	0 [-0,11; 0,1]	nd
	GLA	262	1,18 [1,01; 1,35]	-0,03 [-0,13; 0,08]		-0,04 [-0,13; 0,08]	
TG, mmol/L	DUL 1,5 mg	273	1,75 [1,21; 2,40]	0,03 [-0,38; 0,36]	nd	0,05 [-0,34; 0,50]	nd

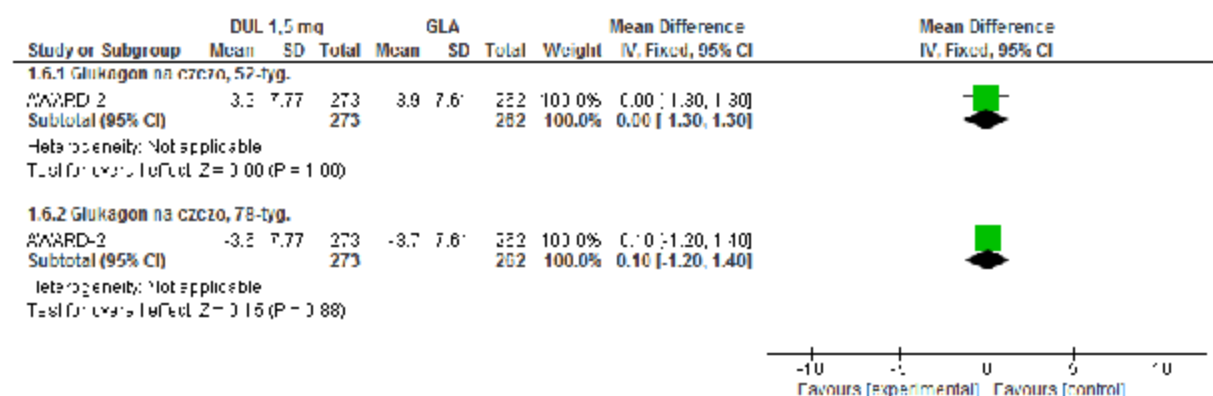
Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	52-tyg		78-tyg	
				Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI]*	Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI]*
	GLA	262	1,68 [1,24; 2,38]	-0,02 [-0,35; 0,38]		0 [-0,33; 0,37]	

HDL - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG - trójglicerydy; *wyniki na podstawie obliczeń własnych.

Tab. 30. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA. Glukagon na czczo – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana glukagonu na czczo, 52-tyg	1	273/262	0,00 [-1,30; 1,30]	p=ns
Zmiana glukagonu na czczo, 78-tyg	1	273/262	0,10 [-1,20; 1,40]	p=ns

Rys 12. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA. Glukagon na czczo – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg, (MD).



5.1.4 Jakość życia

Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym do badania AWARD-2 oraz w dodatkowej publikacji Yu 2017.

W ramach zgromadzonych materiałów oceniono następujące parametry w okresie obserwacji 52-tyg i 78-tyg:

- Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D UK Index;
- Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D VAS;
- Zdolność wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym (APPADL, ang. *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*);

- Wpływ masy ciała na postrzeganie siebie (IW-SP, ang. *Impact of Weight on Self-Perception*);
- Zachowania oraz obawy dotyczące niskiego poziomu cukru we krwi (LBSS behavior, LBSS worry, ang. *Low blood sugar survey behavior and worry*).

Charakterystykę ocenianych parametrów przedstawiono w aneksie 13.3.

52-tyg okres obserwacji

W grupie DUL 1,5 mg istotną statystycznie poprawę zaobserwowano w odniesieniu do parametru EQ-5D UK Index, APPADL oraz LBSS worry, w porównaniu do grupy z GLA. Odpowiednio MD=0,05 [95% CI: 0,02; 0,08], p=0,0005; MD=1,50 [95% CI: 0,63; 2,37], p=0,0008; MD=-1,90 [95% CI: -3,31; -0,49], p=0,008.

78-tyg okres obserwacji

W grupie DUL 1,5 mg w porównaniu do insuliny glargine, istotną statystycznie poprawę zaobserwowano w odniesieniu do parametru APPADL i LBSS behavior. Odpowiednio MD=1,30 [95% CI: 0,43; 2,17], p=0,004; MD=-1,40 [95% CI: -2,76; -0,04], p=0,04.

Tab. 31. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – jakość życia w okresie 52-tygi 78 tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	52-tyg.		78-tyg.	
			Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *	Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *
EQ-5D UK Index	DUL 1,5 mg	273	0,01 (0,17)	0,05 [0,02; 0,08]	0,01 (0,17)	0,01 [-0,02; 0,04]
	GLA	262	-0,04 (0,16)		-0,00 (0,16)	
EQ-5D VAS	DUL 1,5 mg	273	3,17 (14,04)	2,11 [-0,29; 4,51]	3,83 (14,04)	1,59 [-0,82; 4,00]
	GLA	262	1,06 (14,24)		2,24 (14,41)	
APPADL	DUL 1,5 mg	273	0,90 (5,12)	1,50 [0,63; 2,37]	1,0 (5,12)	1,30 [0,43; 2,17]
	GLA	262	-0,60 (5,18)		-0,30 (5,18)	
IW-SP	DUL 1,5 mg	273	0,50 (2,64)	0,40 [-0,04; 0,84]	0,5 (2,64)	0,40 [-0,04; 0,84]
	GLA	262	0,10 (2,59)		0,1 (2,59)	
LBSS, behavior	DUL 1,5 mg	273	-2,1 (7,77)	-1,30 [-2,63; 0,03]	-2,3 (7,93)	-1,40 [-2,76; -0,04]
	GLA	262	-0,80 (7,93)		-0,9 (8,09)	
LBSS, worry	DUL 1,5 mg	273	-2,2 (8,26)	-1,90 [-3,31; -0,49]	-2,4 (7,93)	-1,20 [-2,56; 0,16]
	GLA	262	-0,30 (8,42)		-1,2 (8,09)	

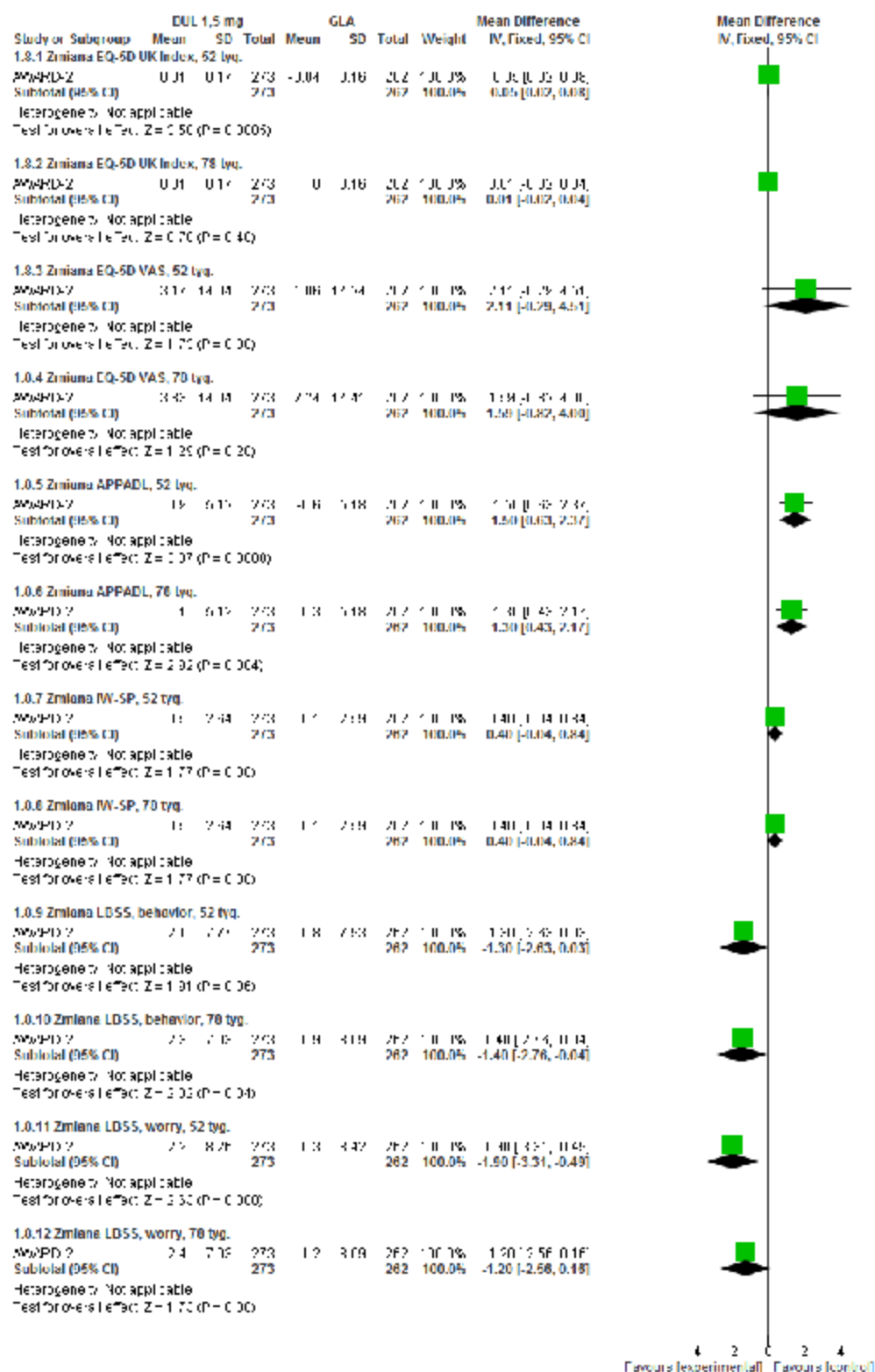
EQ-5D UK Index, ang. *EuroQol five dimensions questionnaire UK-based utility score*; EQ-5D VAS, ang. *EuroQol five dimensions Visual analogue scale*; APPADL, ang. *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*; IW-SP, ang. *Impact of Weight on Self-Perception*; LBSS behavior and worry, ang. *Low blood sugar survey behavior and worry*; *wyniki na podstawie obliczeń własnych.

Tab. 32. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA. Jakość życia – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78 tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana EQ-5D UK Index, 52 tyg.	1	273/262	0,05 [0,02; 0,08]	p=0,0005
Zmiana EQ-5D UK Index, 78 tyg.	1	273/262	0,01 [-0,02; 0,04]	p=ns
Zmiana EQ-5D VAS, 52 tyg.	1	273/262	2,11 [-0,29; 4,51]	p=ns
Zmiana EQ-5D VAS, 78 tyg.	1	273/262	1,59 [-0,82; 4,00]	p=ns
Zmiana APPADL, 52 tyg.	1	273/262	1,50 [0,63; 2,37]	p=0,0008
Zmiana APPADL, 78 tyg.	1	273/262	1,30 [0,43; 2,17]	p=0,004
Zmiana IW-SP, 52 tyg.	1	273/262	0,40 [-0,04; 0,84]	p=ns
Zmiana IW-SP, 78 tyg.	1	273/262	0,40 [-0,04; 0,84]	p=ns
Zmiana LBSS, behavior, 52 tyg.	1	273/262	-1,30 [-2,63; 0,03]	p=ns
Zmiana LBSS, behavior, 78 tyg.	1	273/262	-1,40 [-2,76; -0,04]	p=0,04
Zmiana LBSS, worry, 52 tyg.	1	273/262	-1,90 [-3,31; -0,49]	p=0,008
Zmiana LBSS, worry, 78 tyg.	1	273/262	-1,20 [-2,56; 0,16]	p=ns

EQ-5D UK Index, ang. *EuroQol five dimensions questionnaire UK-based utility score*; EQ-5D VAS, ang. *EuroQol five dimensions Visual analogue scale*; APPADL, ang. *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*; IW-SP, ang. *Impact of Weight on Self-Perception*; LBSS behavior and worry, ang. *Low blood sugar survey behavior and worry*.

Rys 13. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA. Jakość życia – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78 tyg., (MD).



5.2 DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (AWARD-6)

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności bezpośredniego porównania dulaglutytu w dawce 1,5 mg z liraglutylem w dawce 1,8 mg dla 26-tyg okresu obserwacji.

5.2.1 Kontrola glikemii

HbA1c, FSG, PPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej

HbA1c – hemoglobina glikowana;

FSG – stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting serum glucose*);

PPG – poposiłkowy pomiar stężenia glukozy we krwi, mierzony 2 godziny po posiłku (ang. *postprandial plasma glucose*).

26-tyg okres obserwacji

W odniesieniu do poziomu parametrów HbA1c, FSG i PPG nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg).

Tab. 33. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – kontrola glikemii w okresie 26-tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Średnia wartość (SD) 52-tyg	26-tyg	
					Zmiana (SD)	DUL vs LIR, MD [95% CI] *
HbA1c, %	DUL 1,5 mg	299	8,1 (0,8)	bd	-1,42 (0,86)	-0,06 [-0,20; 0,08]
	LIR 1,8 mg	300	8,1 (0,8)	bd	-1,36 (0,87)	
HbA1c, mmol/mol	DUL 1,5 mg	299	65 (8,8)	bd	-16 (9,51)	-1,00 [-2,52; 0,52]
	LIR 1,8 mg	300	65 (8,8)	bd	-15 (9,53)	
FSG, mmol/L	DUL 1,5 mg	299	9,3 (2,2)	bd	-1,93 (2,07)	-0,03 [-0,36; 0,30]
	LIR 1,8 mg	300	9,2 (2,3)	bd	-1,90 (2,08)	
PPG, mmol/L	DUL 1,5 mg	299	10,7 (0,1)	bd	-2,56 (1,56)	-0,13 [-0,38; 0,12]
	LIR 1,8 mg	300	10,6 (0,1)	bd	-2,43 (1,56)	

HbA1c - hemoglobina glikowana;

FSG - stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting serum glucose*);

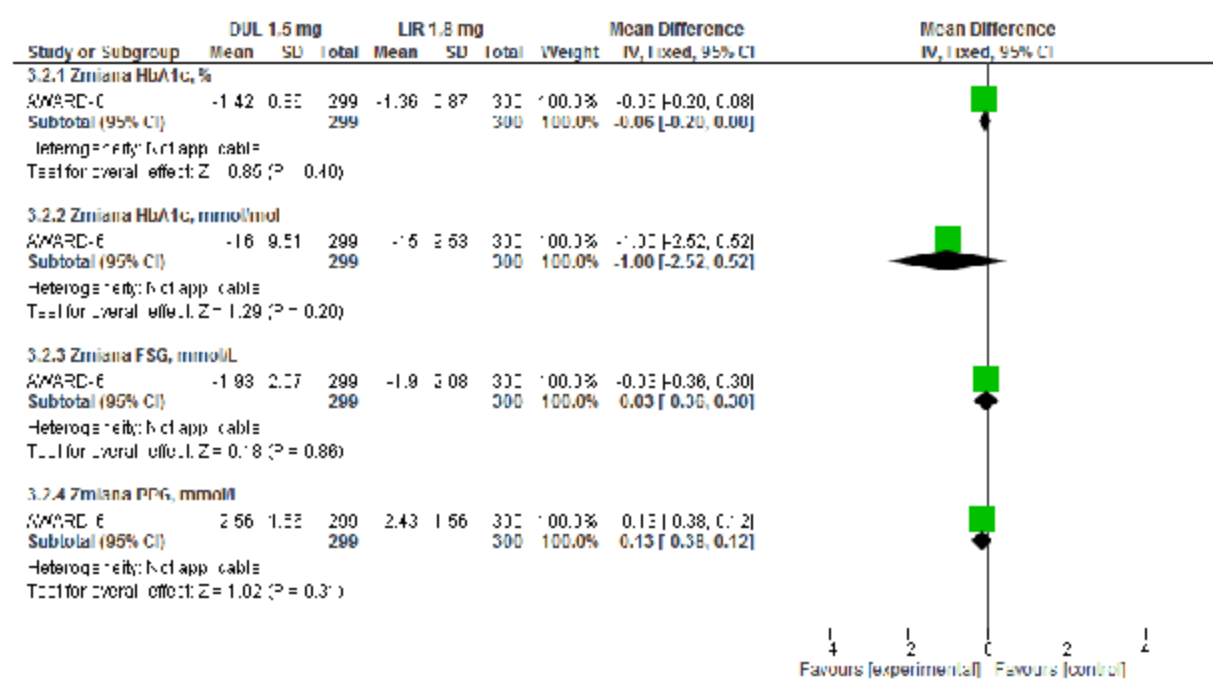
PPG - poposiłkowy pomiar stężenia glukozy we krwi mierzony 2h po posiłku (ang. *postprandial plasma glucose*).

*wyniki na podstawie obliczeń własnych.

Tab. 34. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – HbA1c, FSG, PPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana HbA1c, %	1	299/300	-0,06 [-0,20; 0,08]	p=ns
Zmiana HbA1c, mmol/mol	1	299/300	-1,00 [-2,52; 0,52]	p=ns
Zmiana FSG, mmol/L	1	299/300	-0,03 [-0,36; 0,30]	p=ns
Zmiana PPG, mmol/L	1	299/300	-0,13 [-0,38; 0,12]	p=ns

Rys 14. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – HbA1c, FSG, PPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg, (MD).



Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5%

26-tyg okres obserwacji

W grupie DUL 1,5 mg oraz LIR 1,8 mg obserwowano porównywalne odsetki chorych, którzy osiągnęli poziom HbA1c < 7% i HbA1c ≤ 6,5%.

Tab. 35. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c \leq 6,5% w okresie 26-tyg.

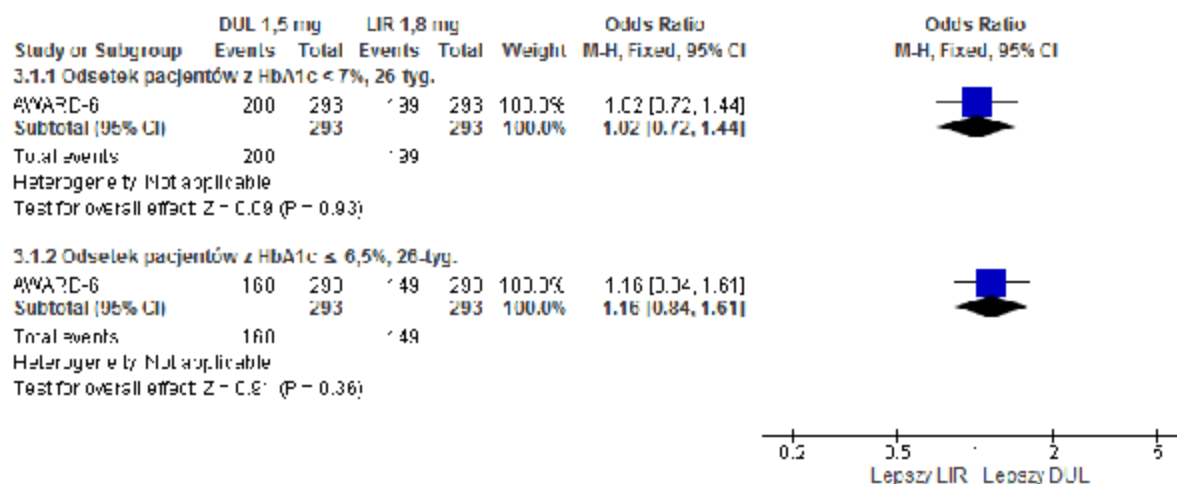
Punkt końcowy	Interwencja	N	26 tyg.
			n/N (%)
Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%	DUL 1,5 mg	299	200/293 (68)
	LIR 1,8 mg	300	199/293 (68)
Odsetek pacjentów z HbA1c \leq 6,5%	DUL 1,5 mg	299	160/293 (55)
	LIR 1,8 mg	300	149/293 (51)

HbA1c - hemoglobina glikowana.

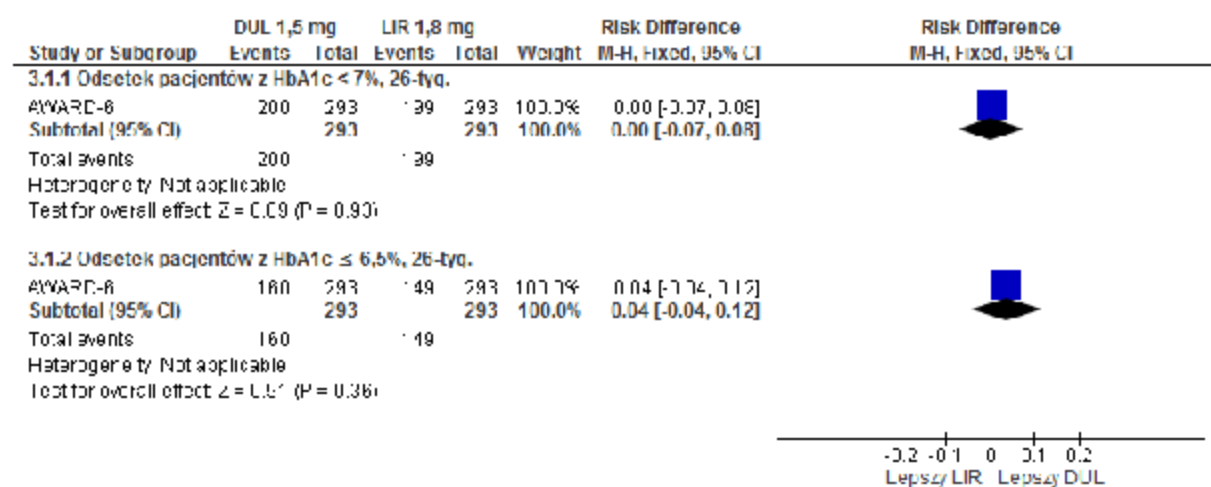
Tab. 36. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c \leq 6,5%, w okresie 26-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, 26-tyg.	1	293/293	1,02 [0,72; 1,44]	p=ns	0,00 [-0,07; 0,08]	p=ns	na
Odsetek pacjentów z HbA1c \leq 6,5%, 26-tyg.	1	293/293	1,16 [0,84; 1,61]	p=ns	0,04 [-0,04; 0,12]	p=ns	na

Rys 15. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c \leq 6,5%, w okresie 26-tyg. (OR)



Rys 16. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5%, w okresie 26-tyg, (RD)



5.2.2 Masa ciała

Masa ciała – zmiana w stosunku do wartości początkowej

26-tyg okres obserwacji

Stosowanie DUL 1,5 mg powodowało istotnie statystycznie mniejszą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących LIR 1,8 w okresie 26-tyg (MD=0,71 kg [95% CI: 0,10; 1,32], p=0,02).

Tab. 37. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – masa ciała.

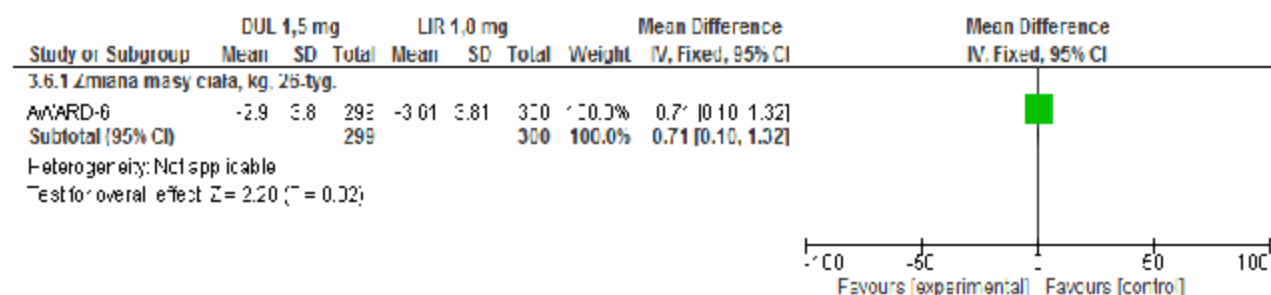
Punkt końcowy	Interwencja	N	26-tyg.		DUL vs LIR, MD [95% CI] *
			Wartość początkowa (SD)	Zmiana (SD)	
Masa ciała, kg	DUL 1,5 mg	299	93,8 (18,2)	-2,9 (3,80)	0,71 [0,10; 1,32]
	LIR 1,8 mg	300	94,4 (19,0)	-3,61 (3,81)	

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); * wyniki na podstawie obliczeń własnych.

Tab. 38. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – masa ciała – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana masy ciała, kg, 26-tyg.	1	299/300	0,71 [0,10; 1,32]	p=0,02

Rys 17. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – masa ciała – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg. (MD).



5.2.3 Gospodarka lipidowa

Parametry lipidowe – zmiana w stosunku do wartości początkowej

26-tyg okres obserwacji

Różnice zmian poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i w grupie DUL 1,5 mg oraz LIR 1,8 mg nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej w okresie 26-tyg.

Tab. 39. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – parametry lipidowe, w okresie 26-tyg.

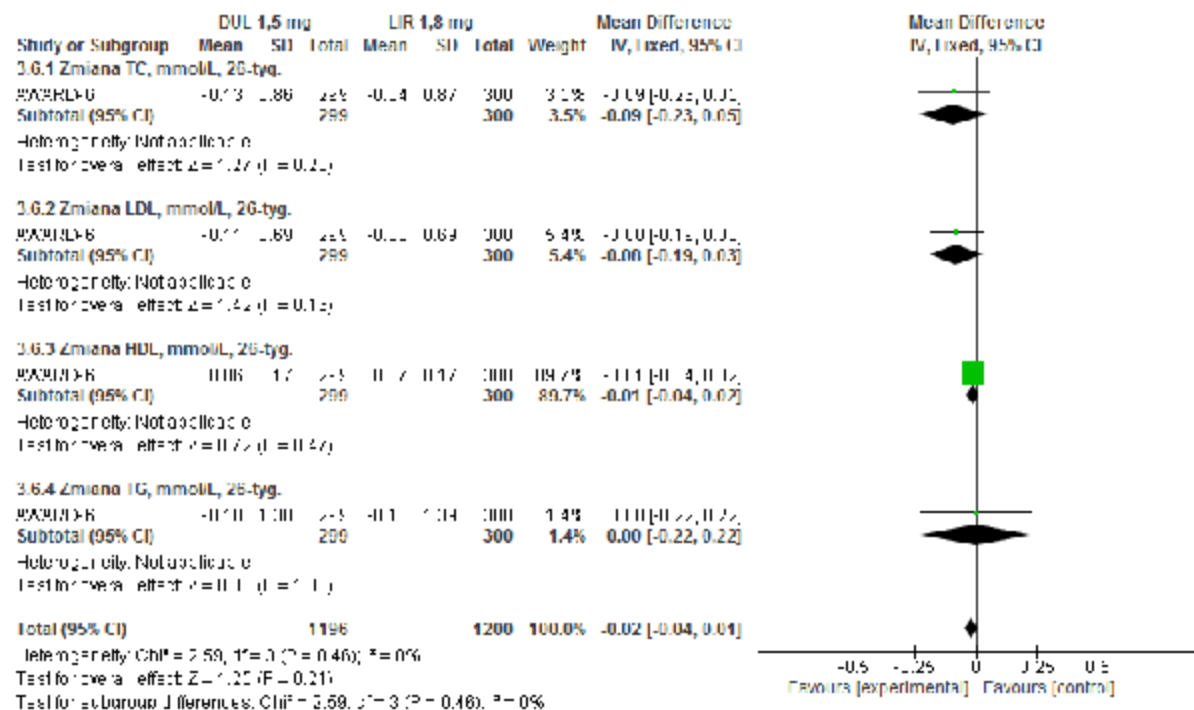
Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	26-tyg	
				Zmiana (SD)	DUL vs LIR, MD [95% CI] *
TC, mmol/L	DUL 1,5 mg	299	bd	-0,13 (0,86)	-0,09 [-0,23; 0,05]
	LIR 1,8 mg	300	bd	-0,04 (0,87)	
LDL, mmol/L	DUL 1,5 mg	299	bd	-0,11 (0,69)	-0,08 [-0,19; 0,03]
	LIR 1,8 mg	300	bd	-0,03 (0,69)	
HDL, mmol/L	DUL 1,5 mg	299	bd	0,06 (0,17)	-0,01 [-0,04; 0,02]
	LIR 1,8 mg	300	bd	0,07 (0,17)	
TG, mmol/L	DUL 1,5 mg	299	bd	-0,18 (1,38)	0,00 [-0,22; 0,22]
	LIR 1,8 mg	300	bd	-0,18 (1,39)	

HDL - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG - trójglicerydy; *wyniki na podstawie obliczeń własnych.

Tab. 40. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg. Parametry lipidowe – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana TC, mmol/L, 26-tyg.	1	299/300	-0,09 [-0,23; 0,05]	p=ns
Zmiana LDL, mmol/L, 26-tyg.	1	299/300	-0,08 [-0,19; 0,03]	p=ns
Zmiana HDL, mmol/L, 26-tyg.	1	299/300	-0,01 [-0,04; 0,02]	p=ns
Zmiana TG, mmol/L, 26-tyg.	1	299/300	0,00 [-0,22; 0,22]	p=ns

Rys 18. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg. Parametry lipidowe – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg. (MD).



5.2.4 Jakość życia

Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów biorących udział w analizowanym badaniu pierwotnym przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym do badania AWARD-6 oraz w dodatkowej publikacji Yu 2017.

W okresie 26-tyg oceniono następujące parametry:

- Wpływ masy ciała na postrzeganie siebie (IW-SP, *ang. Impact of Weight on Self-Perception*);
- Zdolność wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym (APPADL, *ang. Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*);
- Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D UK Index;
- Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D VAS.

Charakterystykę ocenianych parametrów przedstawiono w aneksie 13.3.

W grupie DUL 1,5 mg zaobserwowano znaczącą poprawę wszystkich analizowanych parametrów dotyczących jakości życia, w stosunku do wartości początkowych (IW-SP, APPADL, EQ-5D UK, EQ-5D VAS). W odniesieniu do grupy kontrolnej z LIR 1,8 mg poprawę odnotowano w przypadku EQ-5D VAS i IW-SP. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla wszystkich parametrów.

Tab. 41. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – jakość życia w okresie 26-tyg.

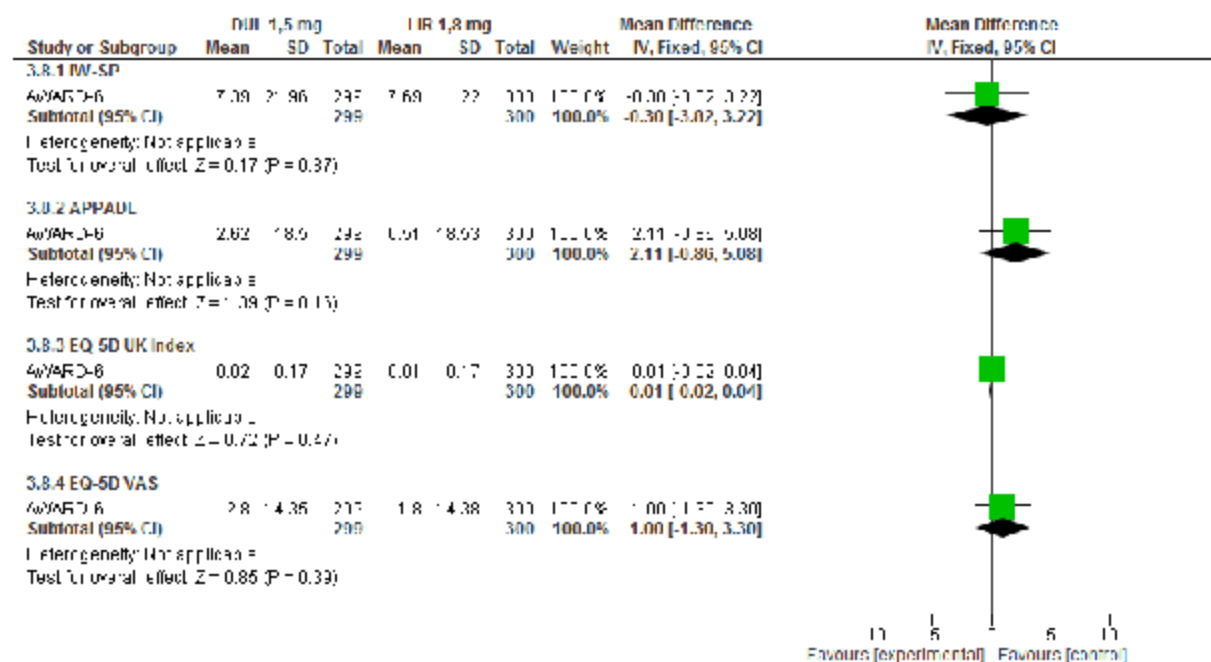
Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	26-tyg		
				Średnia wartość (SD) 26-tyg	Zmiana (SD)	DUL vs LIR, MD [95% CI] *
IW-SP	DUL 1,5 mg	299	68,17 (29,22)	74,70 (21,96)	7,39 (21,96)	-0,30 [-3,82; 3,22]
	LIR 1,8 mg	300	66,46 (28,93)	75,01 (22)	7,69 (22)	
APPADL	DUL 1,5 mg	299	73,56 (23,86)	75,72 (18,50)	2,62 (18,50)	2,11 [-0,86; 5,08]
	LIR 1,8 mg	300	72,64 (23,04)	73,62 (18,53)	0,51 (18,53)	
EQ-5D UK Index	DUL 1,5 mg	299	0,87 (0,17)	0,90 (0,17)	0,02 (0,17)	0,01 [-0,02; 0,04]
	LIR 1,8 mg	300	0,89 (0,17)	0,89 (0,17)	0,01 (0,17)	
EQ-5D VAS	DUL 1,5 mg	299	79,20 (15,22)	82,40 (14,35)	2,80 (14,35)	1,00 [-1,30; 3,30]
	LIR 1,8 mg	300	80,10 (14,72)	81,40 (14,38)	1,80 (14,38)	

IW-SP, ang. *Impact of Weight on Self-Perception*; APPADL, ang. *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*; EQ-5D UK Index, ang. *EuroQol five dimensions questionnaire UK-based utility score*; EQ-5D VAS, ang. *EuroQol five dimensions Visual analogue scale*.

Tab. 42. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg. Jakość życia – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana IW-SP, 26-tyg.	1	299/300	-0,30 [-3,82; 3,22]	p=ns
Zmiana APPADL, 26-tyg.	1	299/300	2,11 [-0,86; 5,08]	p=ns
Zmiana EQ-5D UK Index, 26-tyg.	1	299/300	0,01 [-0,02; 0,04]	p=ns
Zmiana EQ-5D VAS, 26-tyg.	1	299/300	1,00 [-1,30; 3,30]	p=ns

Rys 19. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg. Jakość życia – zmiana w sto sunku do w wartości początkowej, w okresie 26-tyg, (MD).



6 OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Bezpieczeństwo stosowania dulaglutynu w leczeniu cukrzycy typu 2 oceniono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie dulaglutynu ze stosowaniem insuliny glargine oraz liraglutylem:

- 1 badanie porównujące DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2);
- 1 badanie porównujące DUL 1,5 MG vs LIR 1,8 mg (AWARD-6).

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *U.S. Food and Drug Administration*) oraz Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) związanych z bezpieczeństwem em Trulicity.^{21,22,23}

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2)

- hipoglikemia w okresie 52-tyg i 78-tyg
 - epizody hipoglikemii;
 - odsetek pacjentów z hipoglikemią;
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy w okresie 52-tyg i 78-tyg:
 - poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- pozostałe zdarzenia niepożądane w okresie 52-tyg i 78-tyg - odsetek pacjentów:
 - zgony;
 - ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane wynikające leczenia;
 - zaburzenia układu pokarmowego;
 - infekcje;
 - zaburzenia układu nerwowego.

DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (AWARD-6)

- hipoglikemia w okresie 26-tyg:
 - odsetek pacjentów z hipoglikemią;
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy w okresie 26-tyg:
 - poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- pozostałe zdarzenia niepożądane w okresie 26-tyg - odsetek pacjentów:
 - zgony;
 - ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - poszczególne zdarzenia niepożądane.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowano wyniki w ramach dostępnych opublikowanych źródeł danych pierwotnych.

6.1 DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2)

Poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa bezpośredniego porównania dulaglutytu w dawce 1,5 mg z insuliną glargine dla 52-tyg i 78-tyg okresu obserwacji.

6.1.1 Hipoglikemia

Hipoglikemia – liczba zdarzeń (epizody hipoglikemii)

52-tyg okres obserwacji

W grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania epizodów hipoglikemii całkowitej, udokumentowanej, bezobjawowej, nocnej i dziennej w porównaniu do GLA (odpowiednio: hipoglikemia całkowita IRD=-2,68 [95% CI: -3,132; -2,228], $p<0,0001$; IRR=0,659 [95% CI: 0,614; 0,707], $p<0,0001$; hipoglikemia udokumentowana IRD=-1,31 [95% CI: -1,602; -1,018], $p<0,0001$; IRR=0,608 [95% CI: 0,544; 0,679], $p<0,0001$; hipoglikemia bezobjawowa IRD=-1,33 [95% CI: -1,671; -0,989], $p<0,0001$; IRR=0,698 [95% CI: 0,637; 0,766], $p<0,0001$; hipoglikemia nocna IRD=-1,17 [95% CI: -1,39; -0,95], $p<0,0001$; IRR=0,435 [95% CI: 0,368; 0,514], $p<0,0001$; hipoglikemia dzienna IRD=-1,49 [95% CI: -1,884; -1,096], $p<0,0001$; IRR=0,741 [95% CI: 0,685; 0,802], $p<0,0001$). W odniesieniu do częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

78-tyg okres obserwacji

W okresie 78-tyg w grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania epizodów hipoglikemii całkowitej, udokumentowanej, bezobjawowej, nocnej i dziennej w porównaniu do GLA (odpowiednio: hipoglikemia całkowita IRD=-2,61 [95% CI: -2,96; -2,26], $p<0,0001$; IRR=0,623 [95% CI: 0,584; 0,664], $p<0,0001$; hipoglikemia udokumentowana IRD=-1,36 [95% CI: -1,588; -1,132], $p<0,0001$; IRR=0,551 [95% CI: 0,499; 0,609], $p<0,0001$; hipoglikemia bezobjawowa IRD=-1,24 [95% CI: -1,503; -0,977], $p<0,0001$; IRR=0,674 [95% CI: 0,619; 0,733], $p<0,0001$; hipoglikemia nocna IRD=-1,04 [95% CI: -1,214; -0,866], $p<0,0001$; IRR=0,425 [95% CI: 0,364; 0,497], $p<0,0001$; hipoglikemia dzienna: IRD=-1,57 [95% CI: -1,875; -1,265], $p<0,0001$; IRR=0,692 [95% CI: 0,644; 0,743], $p<0,0001$). W przypadku częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tab. 43. Wyniki porównania bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – hipoglikemia w okresie 52-tyg i 78-tyg.

Punkt końcowy	52 tyg.		78 tyg.	
	DUL 1,5 mg N=273	GLA N=262	DUL 1,5 mg N=273	GLA N=262
Hipoglikemia całkowita, $PG \leq 70$ mg/dL (3,9 mmol/L)				
Odsetek pacjentów, n (%)	151 (55,3)	181 (69,1)	160 (58,6)	187 (71,4)
Epizody hipoglikemii, n	1291	1910	1522	2423
Liczba zdarzeń/pacjento-rok (SD)	5,18 (9,08)	7,86 (10,76)	4,31 (7,65)	6,92 (9,50)
Hipoglikemia udokumentowana, $PG \leq 70$ mg/dL (3,9 mmol/L)				
Odsetek pacjentów, n (%)	103 (37,7)	123 (46,9)	110 (40,3)	134 (51,1)
Epizody hipoglikemii, n	515	789	607	1033
Liczba zdarzeń/pacjento-rok (SD)	2,03 (4,16)	3,34 (5,91)	1,67 (3,58)	3,03 (5,63)
Hipoglikemia bezobjawowa, $PG \leq 70$ mg/dL (3,9 mmol/L)				
Odsetek pacjentów, n (%)	113 (41,4)	136 (51,9)	121 (44,3)	142 (54,2)
Epizody hipoglikemii, n	757	1093	884	1358
Liczba zdarzeń/pacjento-rok (SD)	3,08 (6,97)	4,41 (8,72)	2,56 (5,90)	3,80 (7,24)
Hipoglikemia nocna, $PG \leq 70$ mg/dL (3,9 mmol/L)				
Odsetek pacjentów, n (%)	64 (23,4)	98 (37,4)	70 (25,6)	104 (39,7)
Epizody hipoglikemii, n	185	519	215	635
Liczba zdarzeń/pacjento-rok (SD)	0,90 (3,13)	2,07 (4,67)	0,77 (2,97)	1,81 (4,12)
Hipoglikemia dzienna, $PG \leq 70$ mg/dL (3,9 mmol/L)				

Odsetek pacjentów, n (%)	139 (50,9)	167 (63,7)	147 (53,8)	176 (67,2)
Epizody hipoglikemii, n	1104	1386	1303	1783
Liczba zdarzeń/pacjento-rok (SD)	4,27 (8,08)	5,76 (9,12)	3,53 (6,60)	5,10 (7,98)
Hipoglikemia ciężka				
Odsetek pacjentów, n (%)	1 (0,4)	2 (0,8)	2 (0,7)	2 (0,8)
Epizody hipoglikemii, n	1	2	2	2
Liczba zdarzeń/pacjento-rok (SD)	0,00 (0,06)	0,01 (0,09)	0,01 (0,06)	0,01 (0,06)

Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – epizody hipoglikemii, w okresie 52-tyg (IRD, IRR).

Punkt końcowy	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Pacjento-lata	Liczba zdarzeń/pacjento-rok [SD]	IRD [95%CI]	p	IRR [95%CI]	p
Hipoglikemia całkowita, PGs \geq 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	DUL 1,5 mg	273	1291	249,23	5,18 (9,08)	-2,68 [-3,132; -2,228]	p<0,0001	0,659 [0,614; 0,707]	p<0,0001
	GLA	262	1910	243,00	7,86 (10,76)				
Hipoglikemia udokumentowana, PGs \geq 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	DUL 1,5 mg	273	515	99,42	2,03 (4,16)	-1,31 [-1,602; -1,018]	p<0,0001	0,608 [0,544; 0,679]	p<0,0001
	GLA	262	789	100,38	3,34 (5,91)				
Hipoglikemia bezobjawowa, PGs \geq 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	DUL 1,5 mg	273	757	146,14	3,08 (6,97)	-1,33 [-1,671; -0,989]	p<0,0001	0,698 [0,637; 0,766]	p<0,0001
	GLA	262	1093	139,06	4,41 (8,72)				

Punkt końcowy	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Pacjento-lata	Liczba zdarzeń/pacjent o-rok [SD]	IRD [95%CI]	p	IRR [95%CI]	p
Hipoglikemia nocna, PG \leq 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	DUL 1,5 mg	273	185	35,71	0,90 (3,13)	-1,17 [-1,39; -0,95]	p<0,0001	0,435 [0,368; 0,514]	p<0,0001
	GLA	262	519	66,03	2,07 (4,67)				
Hipoglikemia dzienna, PG \leq 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	DUL 1,5 mg	273	1104	213,13	4,27 (8,08)	-1,49 [-1,884; -1,096]	p<0,0001	0,741 [0,685; 0,802]	p<0,0001
	GLA	262	1386	176,34	5,76 (9,12)				
Hipoglikemia ciężka	DUL 1,5 mg	273	1	0,19	0,00 (0,06)	-0,01 [-0,023; 0,003]	p=ns	nd	nd
	GLA	262	2	0,25	0,01 (0,09)				

Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – epizody hipoglikemii, w okresie 78-tyg (IRD, IRR).

Punkt końcowy	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Pacjento-lata	Liczba zdarzeń/pacjent o-rok [SD]	IRD [95%CI]	p	IRR [95%CI]	p
Hipoglikemia całkowita, PG \leq 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	DUL 1,5 mg	273	1522	293,82	4,31 (7,65)	-2,61 [-2,96; -2,26]	p<0,0001	0,623 [0,584; 0,664]	p<0,0001
	GLA	262	2423	308,27	6,92 (9,50)				

Punkt końcowy	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Pacjento-lata	Liczba zdarzeń/pacjent o-rok [SD]	IRD [95%CI]	p	IRR [95%CI]	p
Hipoglikemia udokumentowana, PG \leq 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	DUL 1,5 mg	273	607	117,18	1,67 (3,58)	-1,36 [-1,588; -1,132]	p<0,0001	0,551 [0,499; 0,609]	p<0,0001
	GLA	262	1033	131,42	3,03 (5,63)				
Hipoglikemia bezobjawowa, PG \leq 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	DUL 1,5 mg	273	884	170,66	2,56 (5,90)	-1,24 [-1,503; -0,977]	p<0,0001	0,674 [0,619; 0,733]	p<0,0001
	GLA	262	1358	172,77	3,80 (7,24)				
Hipoglikemia nocna, PG \leq 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	DUL 1,5 mg	273	215	41,51	0,77 (2,97)	-1,04 [-1,214; -0,866]	p<0,0001	0,425 [0,364; 0,497]	p<0,0001
	GLA	262	635	80,79	1,81 (4,12)				
Hipoglikemia dzienna, PG \leq 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	DUL 1,5 mg	273	1303	251,54	3,53 (6,60)	-1,57 [-1,875; -1,265]	p<0,0001	0,692 [0,644; 0,743]	p<0,0001
	GLA	262	1783	226,84	5,10 (7,98)				
Hipoglikemia ciężka	DUL 1,5 mg	273	2	0,39	0,01 (0,06)	0 [-0,01; 0,01]	p=ns	1 [0,141; 7,099]	p=ns
	GLA	262	2	0,25	0,01 (0,06)				

Odsetek pacjentów z hipoglikemią

52-tyg okres obserwacji

W grupie DUL 1,5 mg odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą, udokumentowaną, bezobjawową, nocną i dzienną był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu z grupą GLA. Odpowiednio: hipoglikemia całkowita (OR=0,55 [95% CI: 0,39; 0,79], p=0,001, RD=-0,14 [95% CI: -0,22; -0,06], p=0,0009, NNT_{52 tyg}=7 [95% CI: 4; 17]); hipoglikemia udokumentowana (OR=0,68 [0,49; 0,97], p=0,03, RD=-0,09 [-0,18; -0,01], p=0,03, NNT_{52 tyg}=10 [95% CI: 5; 14]); hipoglikemia bezobjawowa (OR=0,65 [95% CI: 0,46; 0,92], p=0,01, RD=-0,11 [-0,19; -0,02], p=0,01, NNT_{52 tyg}=9 [95% CI: 5; 47]); hipoglikemia nocna (OR=0,51 [95% CI: 0,35; 0,75], p=0,0005, RD=-0,14 [95% CI: -0,22; -0,06], p=0,0004, NNT_{52 tyg}=7 [95% CI: 4; 16]); hipoglikemia dzienna (OR=0,59 [0,42; 0,83], p=0,003, RD=-0,13 [95% CI: -0,21; -0,05], NNT_{52 tyg}=7 [95% CI: 4; 22]). Wyniki dla hipoglikemii ciężkiej nie osiągnęły istotności statystycznej (OR=0,05 [95% CI: 0,00; 0,53], p=0,01, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; 0,00], p=ns).

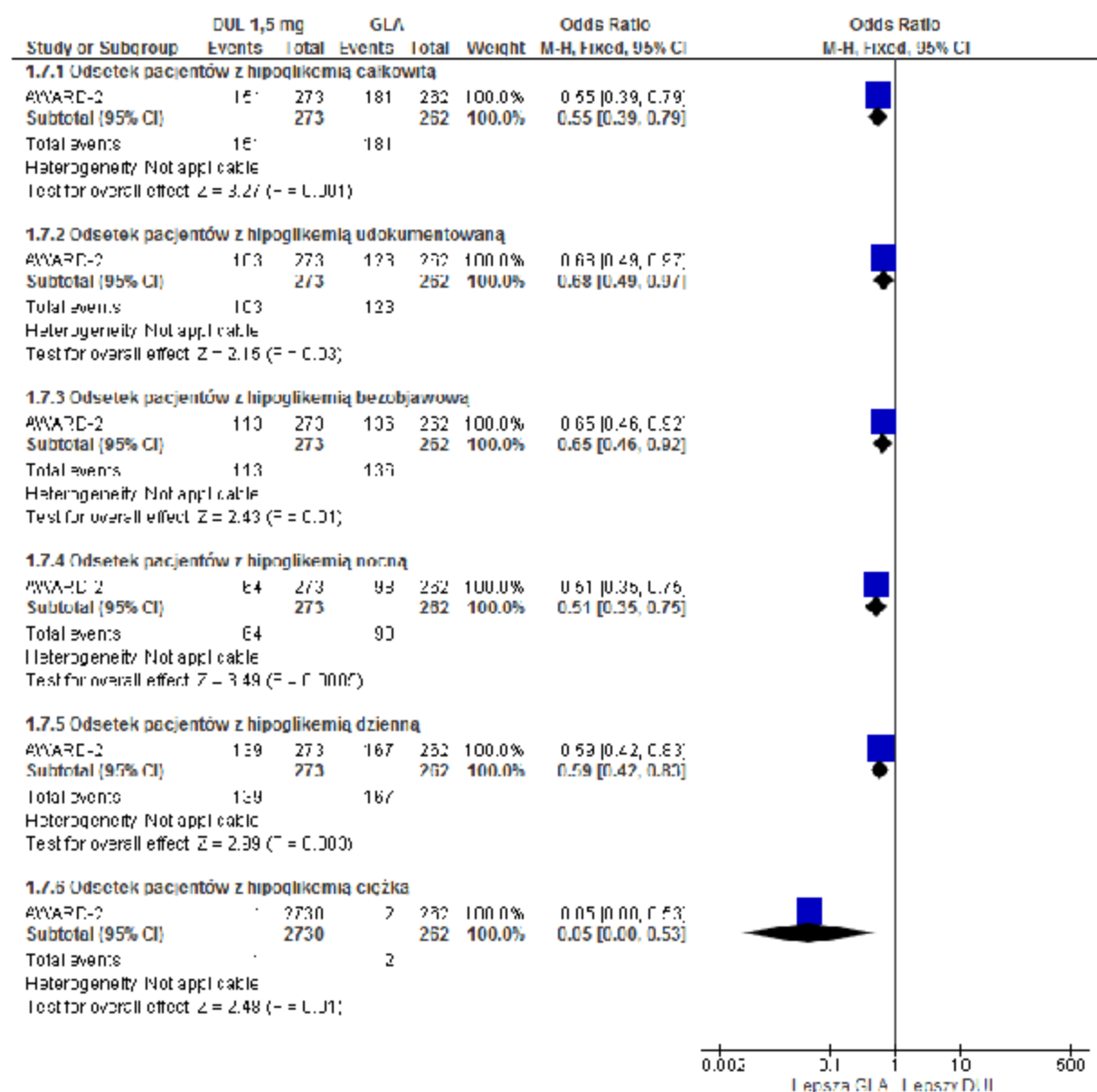
78-tyg okres obserwacji

Również w okresie 78-tyg w grupie DUL 1,5 mg odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą, udokumentowaną, bezobjawową, nocną i dzienną był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu z grupą GLA. Odpowiednio: hipoglikemia całkowita (OR=0,57 [95% CI: 0,40; 0,81], p=0,02, RD=-0,13 [95% CI: -0,21; -0,05], p=0,02, NNT_{78 tyg}=7 [95% CI: 4; 21]); hipoglikemia udokumentowana (OR=0,64 [95% CI: 0,46; 0,91], p=0,01, RD=-0,11 [95% CI: -0,19; -0,02], p=0,01, NNT_{78 tyg}=9 [95% CI: 5; 40]); hipoglikemia bezobjawowa (OR=0,67 [95% CI: 0,48; 0,95], p=0,02, RD=-0,10 [95% CI: -0,18; -0,01], p=0,02, NNT_{78 tyg}=10 [95% CI: 5; 69]); hipoglikemia nocna (OR=0,52 [95% CI: 0,36; 0,76], p=0,0006, RD=-0,14 [95% CI: -0,22; -0,06], p=0,0005, NNT_{78 tyg}=7 [95% CI: 4; 16]); hipoglikemia dzienna (OR=0,57 [95% CI: 0,40; 0,81], p=0,002, RD=-0,13 [95% CI: -0,22; -0,05], p=0,01, NNT_{78 tyg}=7 [95% CI: 4; 19]). Wyniki dla hipoglikemii ciężkiej nie osiągnęły istotności statystycznej (OR=0,96 [95% CI: 0,13; 6,86], p=ns, RD=-0,00 [95% CI: -0,01; 0,01], p=ns).

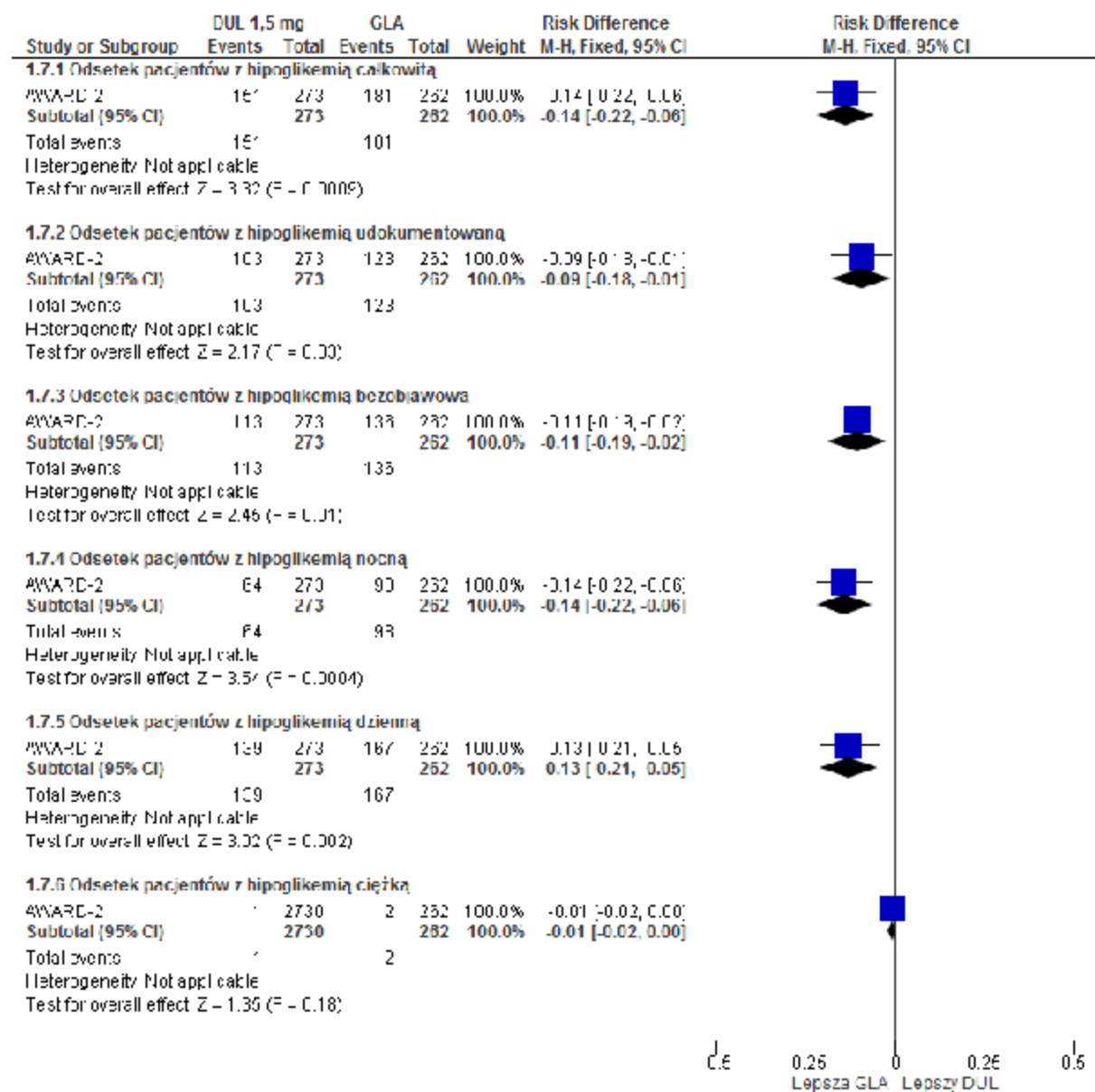
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 52-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _t /N _c	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą	1	273/262	0,55 [0,39; 0,79]	p=0,001	-0,14 [-0,22; -0,06]	p=0,0009	7 [4; 17]
Odsetek pacjentów z hipoglikemią udokumentowaną	1	273/262	0,68 [0,49; 0,97]	p=0,03	-0,09 [-0,18; -0,01]	p=0,03	10 [5; 14]
Odsetek pacjentów z hipoglikemią bezobjawową	1	273/262	0,65 [0,46; 0,92]	p=0,01	-0,11 [-0,19; -0,02]	p=0,01	9 [5; 47]
Odsetek pacjentów z hipoglikemią nocną	1	273/262	0,51 [0,35; 0,75]	p=0,0005	-0,14 [-0,22; -0,06]	p=0,0004	7 [4; 16]
Odsetek pacjentów z hipoglikemią dzienną	1	273/262	0,59 [0,42; 0,83]	p=0,003	-0,13 [-0,21; -0,05]	p=0,002	7 [4; 22]
Odsetek pacjentów z hipoglikemią ciężką	1	273/262	0,05 [0,00; 0,53]	p=0,01	-0,01 [-0,02; 0,00]	p=ns	na

Rys 20. Analiza bezpieczeństwa a DUL 1,5 mg vs GLA – o dsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 52-tyg. (OR).



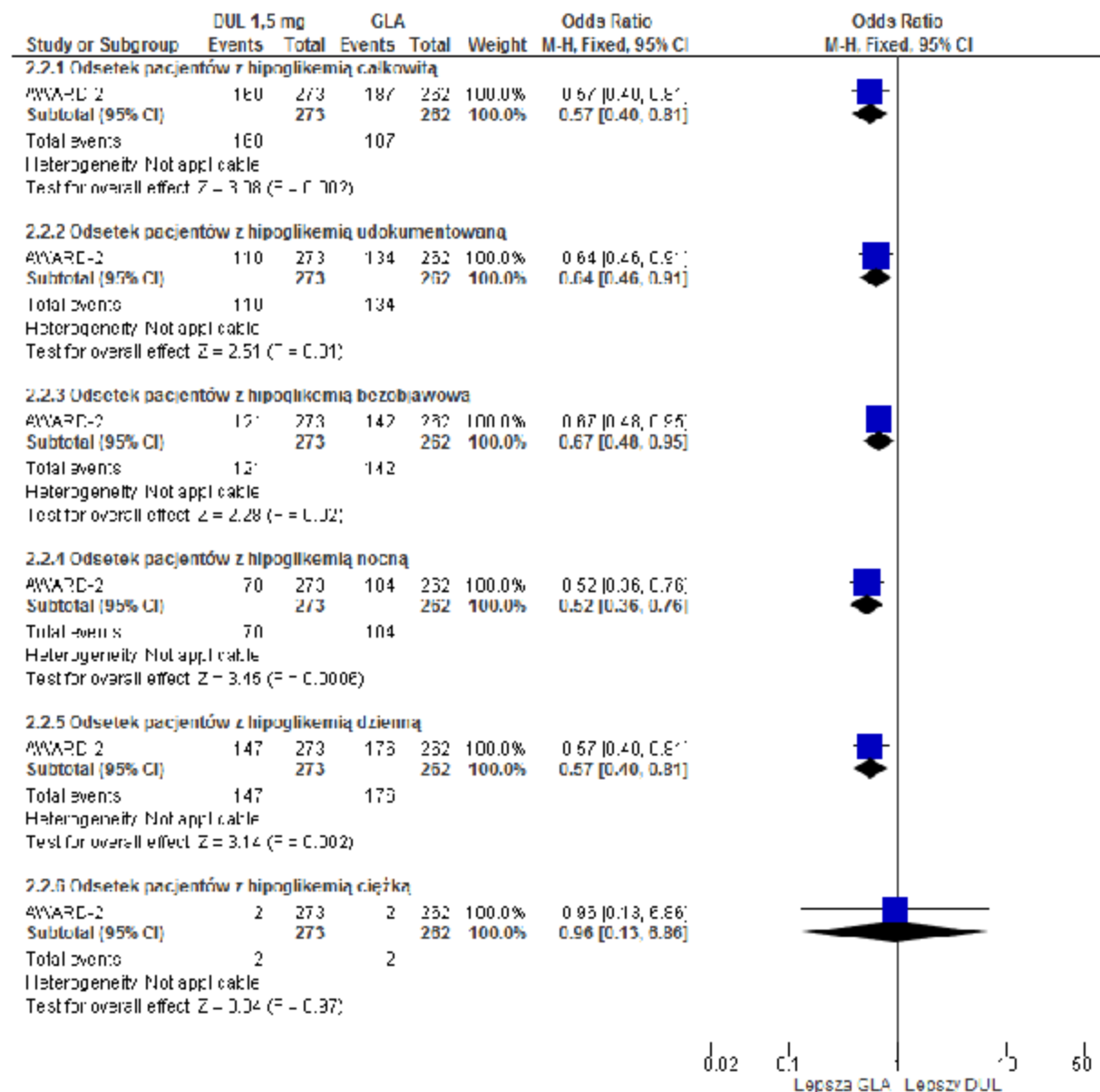
Rys 21. Analiza bezpieczeństwa a DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 52-tyg. (RD).



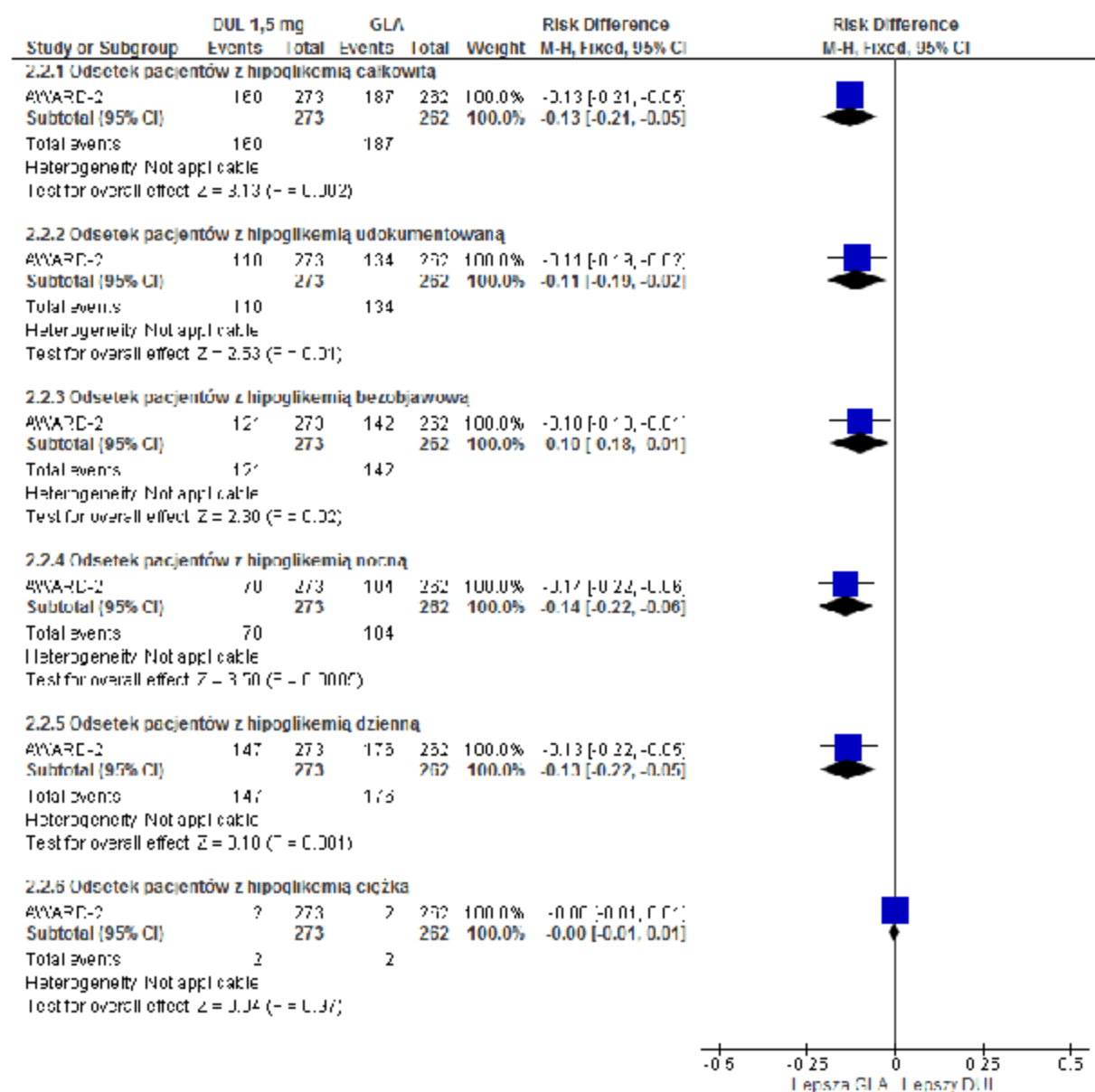
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 78-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą	1	273/262	0,57 [0,40; 0,81]	p=0,02	-0,13 [-0,21; -0,05]	p=0,002	7 [4; 21]
Odsetek pacjentów z hipoglikemią udokumentowaną	1	273/262	0,64 [0,46; 0,91]	p=0,01	-0,11 [-0,19; -0,02]	p=0,01	9 [5; 40]
Odsetek pacjentów z hipoglikemią bezobjawową	1	273/262	0,67 [0,48; 0,95]	p=0,02	-0,10 [-0,18; -0,01]	p=0,02	10 [5; 69]
Odsetek pacjentów z hipoglikemią nocną	1	273/262	0,52 [0,36; 0,76]	p=0,0006	-0,14 [-0,22; -0,06]	p=0,0005	7 [4; 16]
Odsetek pacjentów z hipoglikemią dzienną	1	273/262	0,57 [0,40; 0,81]	p=0,002	-0,13 [-0,22; -0,05]	p=0,001	7 [4; 19]
Odsetek pacjentów z hipoglikemią ciężką	1	273/262	0,96 [0,13; 6,86]	p=ns	-0,00 [-0,01; 0,01]	p=ns	na

Rys 22. Analiza bezpieczeństwa a DUL 1,5 mg vs GLA – odcetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 78-tyg. (OR).



Rys 23. Analiza bezpieczeństwa a DUL 1,5 mg vs GLA – o dsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 78-tyg. (RD).



6.1.2 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

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

SDP – ciśnienie tętnicze skurczowe (*ang. systolic blood pressure*);

DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe (*ang. diastolic blood pressure*).

52-tyg okres obserwacji

Zmiany SDP i DBP były podobne w grupie DUL 1,5 mg i GLA. W grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotny statystycznie wzrost częstości rytmu serca w porównaniu do GLA (MD=1,81 bmp [95% CI: 0,41; 3,21], p=0,01).

78-tyg okres obserwacji

Zmiany SDP i DBP były porównywalne w obu grupach. Istotny statystycznie wzrost częstości rytmu serca obserwowano w grupie interwencji (DUL 1,5 mg) w porównaniu z GLA (MD=2,22 bmp [95% CI: 0,82; 3,62], p=0,002).

Tab. 48. Wyniki porównania bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w okresie 52-tyg i 78-tyg.

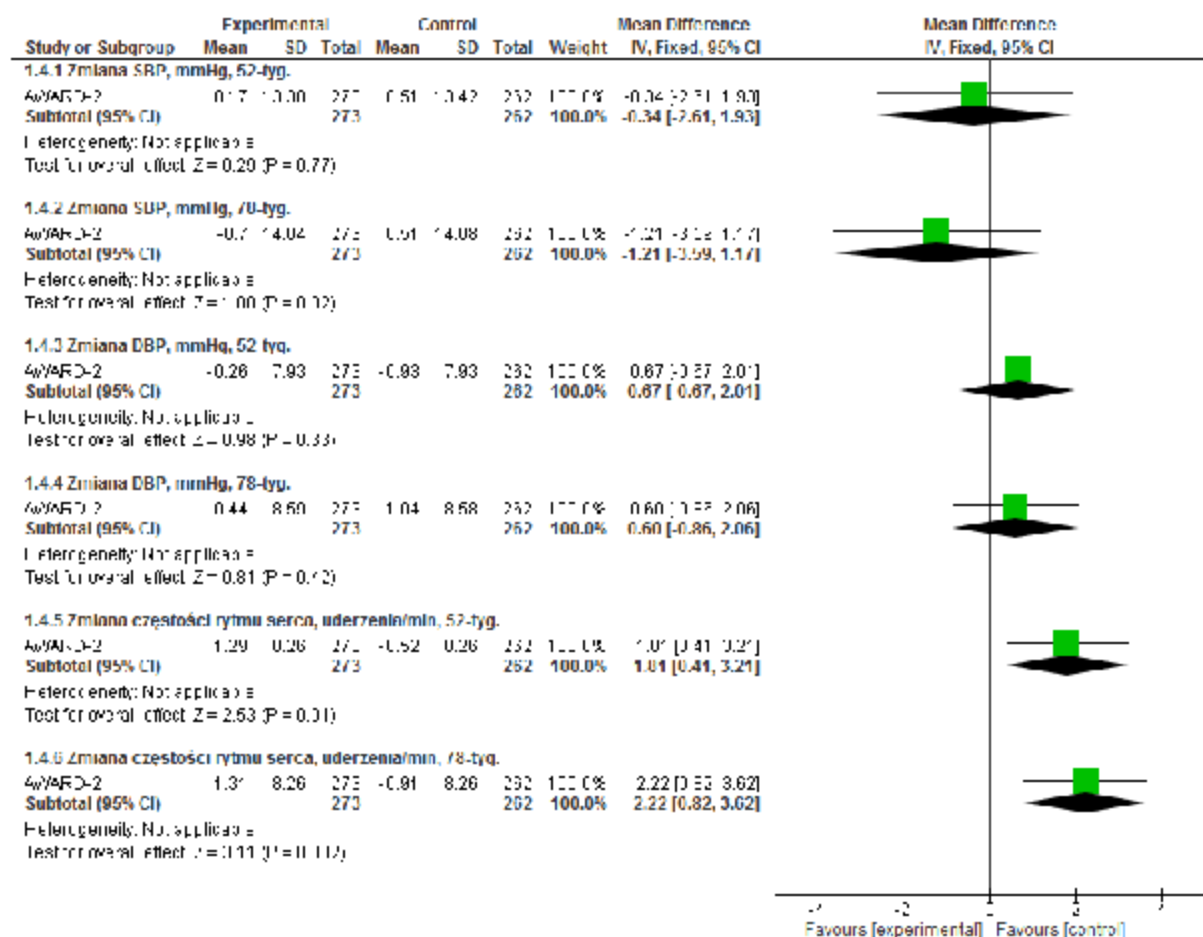
Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	52-tyg			78-tyg		
				Średnia wartość (SD) 52-tyg	Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *	Średnia wartość (SD) 78-tyg	Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *
SBP, mmHg	DUL 1,5 mg	273	132 (16)	bd	0,17 (13,38)	-0,34 [-2,61; 1,93]	bd	-0,70 (14,04)	-1,21 [-3,59; 1,17]
	GLA	262	130 (16)	bd	0,51 (13,42)		bd	0,51 (14,08)	
DBP, mmHg	DUL 1,5 mg	273	79 (9)	bd	-0,26 (7,93)	0,67 [-0,67; 2,01]	bd	-0,44 (8,59)	0,60 [-0,86; 2,06]
	GLA	262	78 (9)	bd	-0,93 (7,93)		bd	-1,04 (8,58)	
Częstość rytmu serca, uderzenia/min	DUL 1,5 mg	273	76,14 (9,74)	bd	1,29 (8,26)	1,81 [0,41; 3,21]	bd	1,31 (8,26)	2,22 [0,82; 3,62]
	GLA	262	76,72 (9,24)	bd	-0,52 (8,26)		bd	-0,91 (8,26)	

SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); DBP - ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); *wyniki na podstawie obliczeń własnych.

Tab. 49. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – SBP, DBP, częstość rytmu serca – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana SBP, mmHg, 52-tyg.	1	273/262	-0,34 [-2,61; 1,93]	p=ns
Zmiana SBP, mmHg, 78-tyg.	1	273/262	-1,21 [-3,59; 1,17]	p=ns
Zmiana DBP, mmHg, 52-tyg.	1	273/262	0,67 [-0,67; 2,01]	p=ns
Zmiana DBP, mmHg, 78-tyg.	1	273/262	0,60 [-0,86; 2,06]	p=ns
Zmiana częstości rytmu serca, uderzenia/min, 52-tyg.	1	273/262	1,81 [0,41; 3,21]	p=0,01
Zmiana częstości rytmu serca, uderzenia/min, 78-tyg.	1	273/262	2,22 [0,82; 3,62]	p=0,002

Rys 24. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – SBP, DBP, częstość rytmu serca – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg, (MD).



6.1.3 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Odsetek pacjentów z pozostałymi zdarzeniami niepożądanymi

52-tyg i 78-tyg okres obserwacji

Częstość występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń wynikających z leczenia była porównywalna w obu grupach zarówno w okresie 52-tyg jak i 78-tyg.

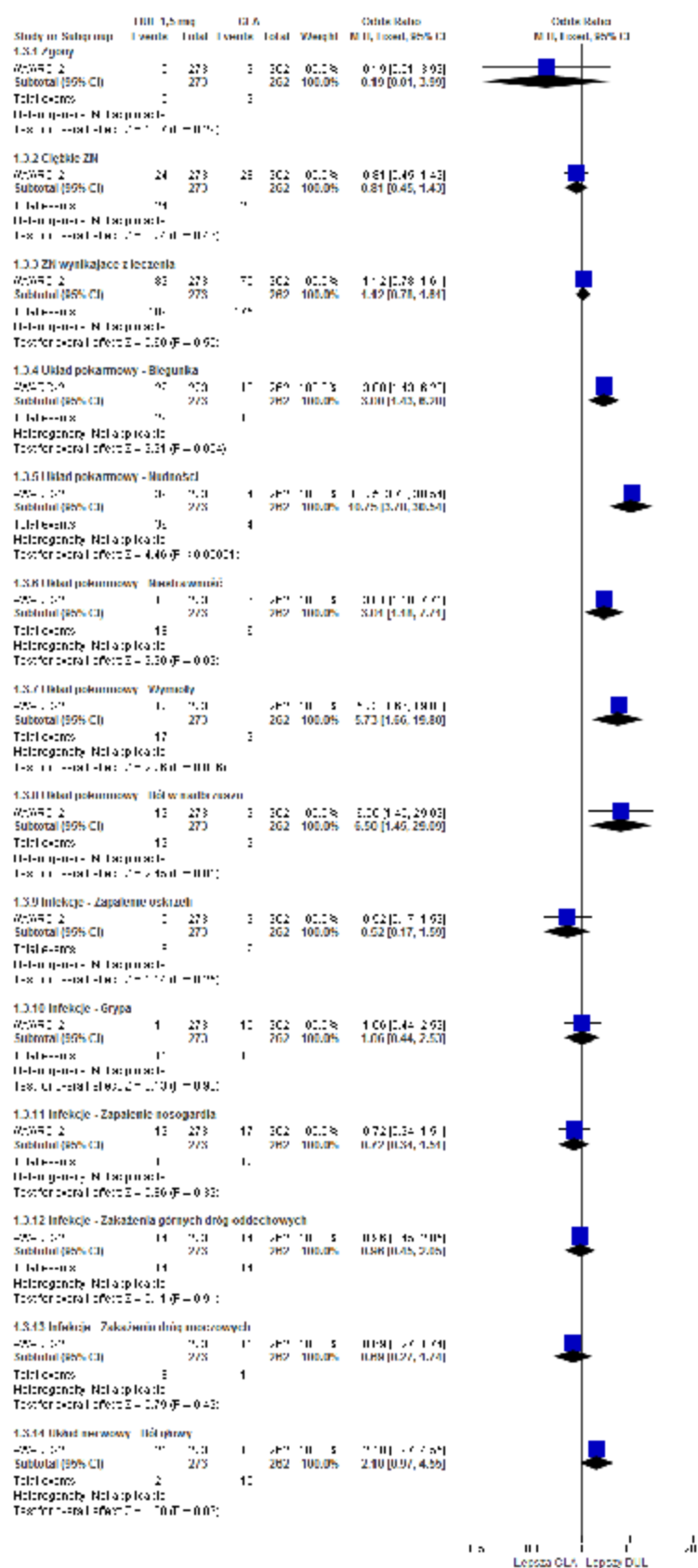
Tab. 50. Wyniki porównania bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – pozostałe zdarzenia niepożądane, w okresie 52-tyg i 78-tyg.

Punktkońcowy	52 tyg.		78 tyg.	
	DUL 1,5 mg N=273	GLA N=262	DUL 1,5 mg N=273	GLA N=262
Zgony, n (%)	0 (0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Ciężkie ZN, n (%)	24 (8,8)	28 (10,7)	32 (11,7)	32 (12,2)
ZN wynikające z leczenia, n (%)	189 (69,2)	175 (66,8)	201 (73,6)	192 (73,3)
Zaburzenia układu pokarmowego				
Biegunka, n (%)	29 (10,6)	10 (3,8)	29 (10,6)	15 (5,7)
Nudności, n (%)	39 (14,3)	4 (1,5)	42 (15,4)	4 (1,5)
Niestrawność, n (%)	18 (6,6)	6 (2,3)	19 (7,0)	6 (2,3)
Wymioty, n (%)	17 (6,2)	3 (1,1)	18 (6,6)	3 (1,1)
Ból w nadbrzuszu, n (%)	13 (4,8)	2 (0,8)	14 (5,1)	2 (0,8)
Infekcje				
Zapalenie oskrzeli, n (%)	5 (1,8)	9 (3,4)	9 (3,3)	14 (5,3)
Grypa, n (%)	11 (4,0)	10 (3,8)	12 (4,4)	13 (5,0)
Zapalenie nosogardła, n (%)	13 (4,8)	17 (6,5)	15 (5,5)	23 (8,8)
Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	14 (5,1)	14 (5,3)	15 (5,5)	17 (6,5)
Zakażenie dróg moczowych, n (%)	8 (2,9)	11 (4,2)	11 (4,0)	15 (5,7)
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy, n (%)	21 (7,7)	10 (3,8)	9 (3,3)	13 (5,0)

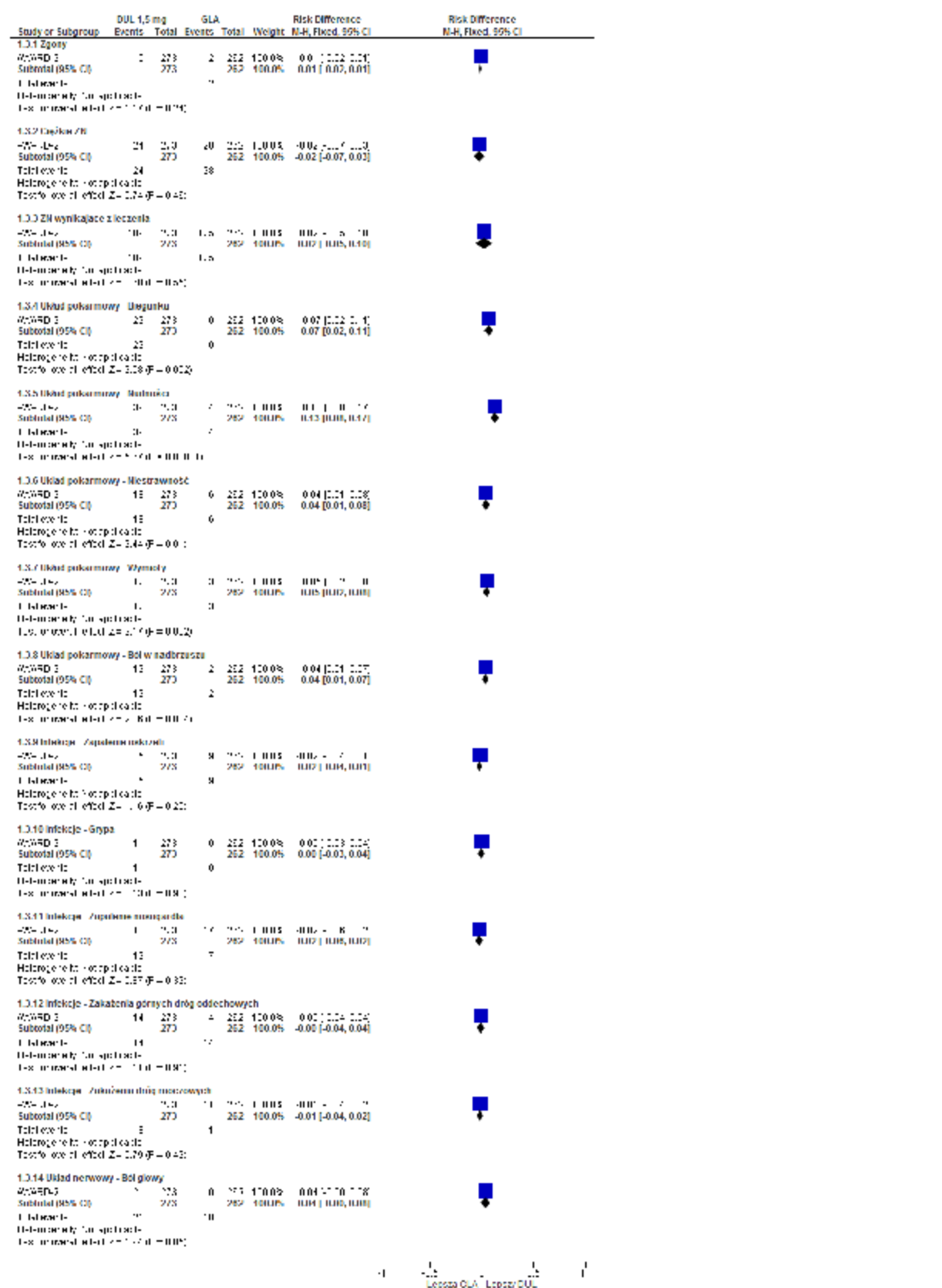
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – o dsetek pacjentów z pozostałymi zdrzeniami niepożądanymi, w okresie 52-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony, n (%)	1	273/262	0,19 [0,01; 3,99]	p=ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	p=ns	na
Ciężkie ZN, n (%)	1	273/262	0,81 [0,45; 1,43]	p=ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	p=ns	na
ZN wynikające z leczenia, n (%)	1	273/262	1,12 [0,78; 1,61]	p=ns	0,02 [-0,05; 0,10]	p=ns	na
Biegunka, n (%)	1	273/262	3,00 [1,43; 6,28]	p=ns	0,07 [0,02; 0,11]	p=0,002	14 [8; 40]
Nudności, n (%)	1	273/262	10,75 [3,78; 30,54]	p<0,00001	0,13 [0,08; 0,17]	p<0,00001	7 [5; 11]
Niestrawność, n (%)	1	273/262	3,01 [1,18; 7,71]	p=ns	0,04 [0,01; 0,08]	p=0,01	23 [12; 118]
Wymioty, n (%)	1	273/262	5,73 [1,66; 19,80]	p=0,006	0,05 [0,02; 0,08]	p=0,002	19 [12; 51]
Ból w nadbrzuszu, n (%)	1	273/262	6,50 [1,45; 29,09]	p=0,01	0,04 [0,01; 0,07]	p=0,004	25 [14; 79]
Zapalenie oskrzeli, n (%)	1	273/262	0,52 [0,17; 1,59]	p=ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	p=ns	na
Grypa, n (%)	1	273/262	1,06 [0,44; 2,53]	p=ns	0,00 [-0,03; 0,04]	p=ns	na
Zapalenie nosogardła, n (%)	1	273/262	0,72 [0,34; 1,51]	p=ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	p=ns	na
Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	1	273/262	0,96 [0,45; 2,05]	p=ns	-0,00 [-0,04; 0,04]	p=ns	na
Zakażenie dróg moczowych, n (%)	1	273/262	0,69 [0,27; 1,74]	p=ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	p=ns	na
Ból głowy, n (%)	1	273/262	2,10 [0,97; 4,55]	p=ns	0,04 [-0,00; 0,08]	p=ns	na

Rys 25. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z pozostającymi zdarzeniami niepożądanymi, w okresie 52-tyg (OR).



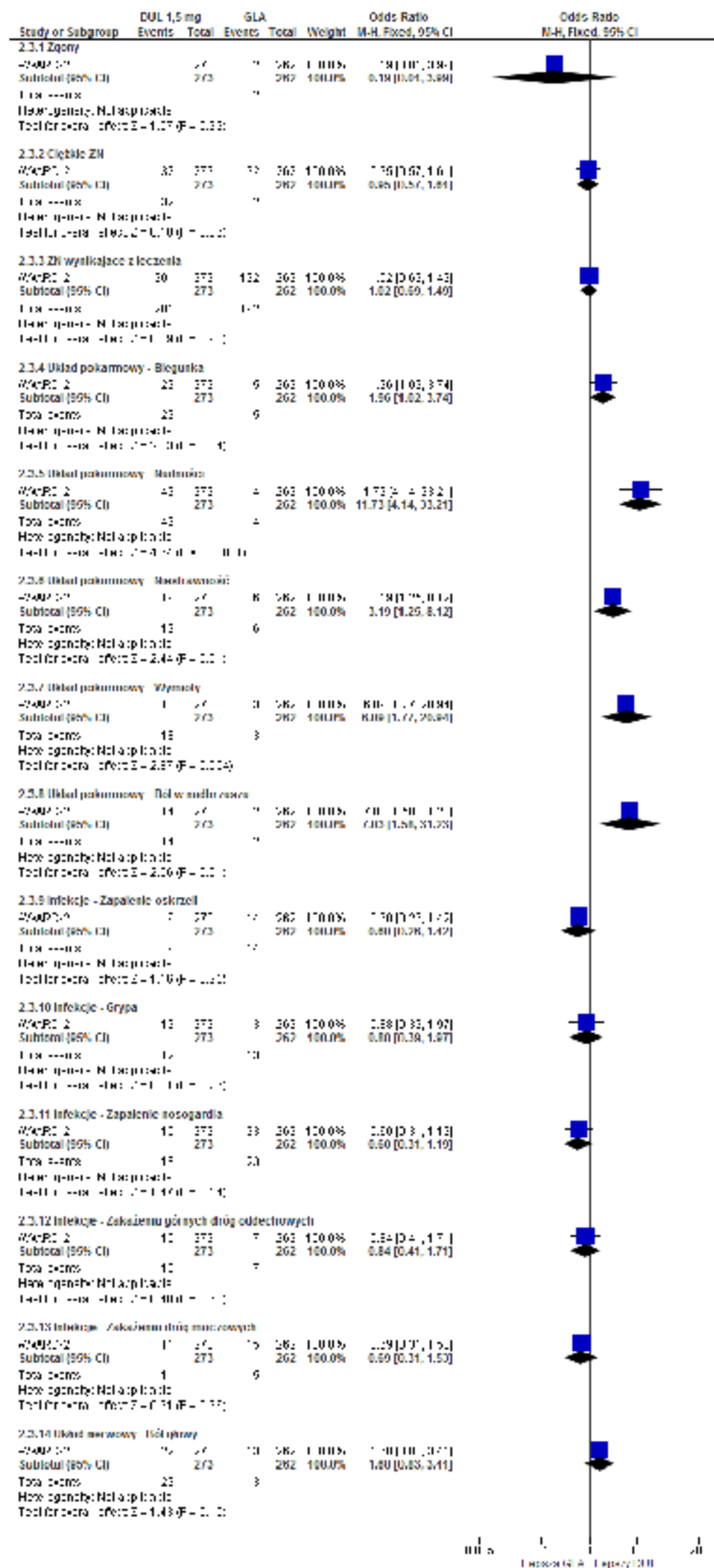
Rys 26. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z pozostającymi zdarzeniami niepożądanymi, w okresie 52-tyg (RD).



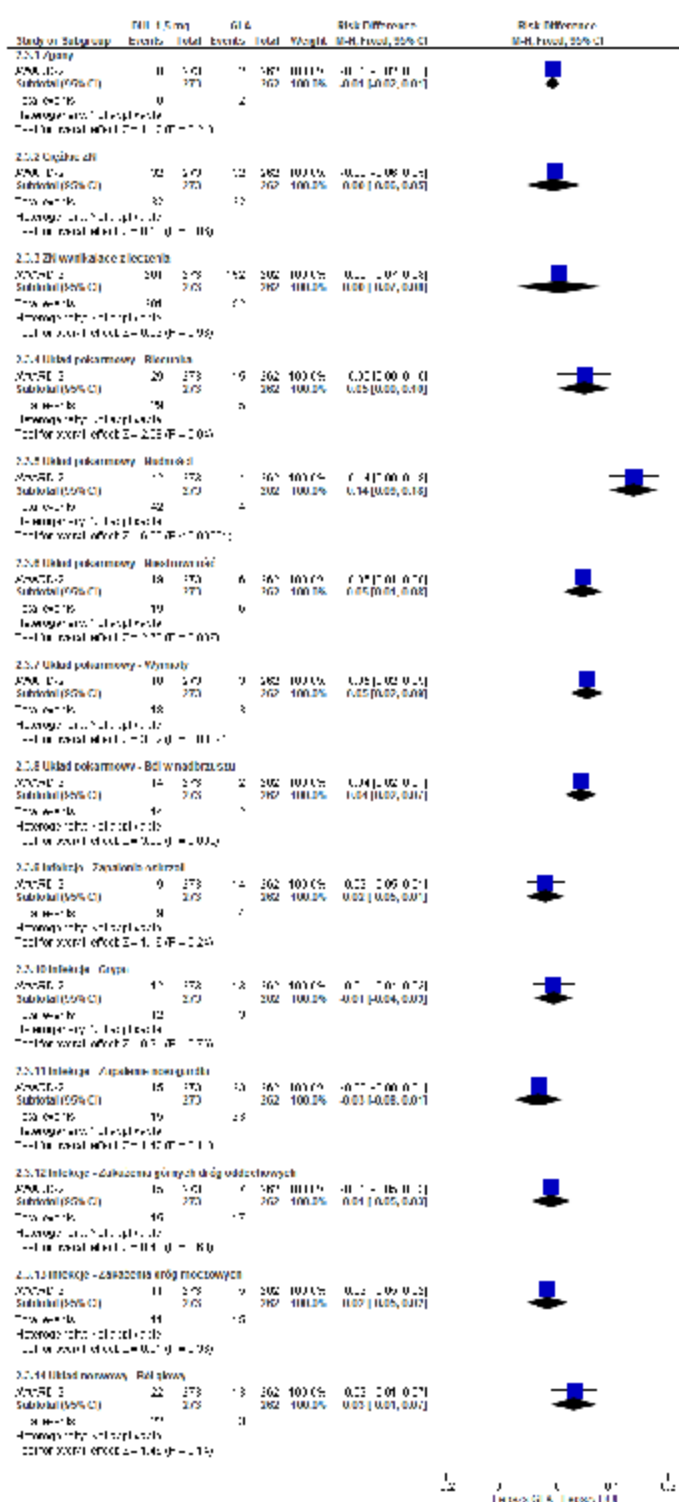
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – o dsetek pacjentów z pozostałymi zdrzeniami niepożądanymi, w okresie 78-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _c /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony, n (%)	1	273/262	0,19 [0,01; 3,99]	p=ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	p=ns	na
Ciężkie ZN, n (%)	1	273/262	0,95 [0,57; 1,61]	p=ns	-0,00 [-0,06; 0,05]	p=ns	na
ZN wynikające z leczenia, n (%)	1	273/262	1,02 [0,69; 1,49]	p=ns	0,00 [-0,07; 0,08]	p=ns	na
Biegunka, n (%)	1	273/262	1,96 [1,02; 3,74]	p=0,04	0,05 [0,00; 0,10]	p=0,04	20 [10; 350]
Nudności, n (%)	1	273/262	11,73 [4,14; 33,21]	p<0,00001	0,14 [0,09; 0,18]	p<0,00001	7 [5; 10]
Nie strawność, n (%)	1	273/262	3,19 [1,25; 8,12]	p=0,01	0,05 [0,01; 0,08]	p=0,009	21 [12; 87]
Wymioty, n (%)	1	273/262	6,09 [1,77; 20,94]	p=0,004	0,05 [0,02; 0,09]	p=0,0009	18 [11; 44]
Ból w na dbrzu szu, n (%)	1	273/262	7,03 [1,58; 31,23]	p=0,01	0,04 [0,02; 0,07]	p=0,002	22 [13; 64]
Zapalenie oskrzeli, n (%)	1	273/262	0,60 [0,26; 1,42]	p=ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	p=ns	na
Grypa, n (%)	1	273/262	0,88 [0,39; 1,97]	p=ns	-0,01 [-0,04; 0,03]	p=ns	na
Zapalenie nosogardła, n (%)	1	273/262	0,60 [0,31; 1,19]	p=ns	-0,03 [-0,08; 0,01]	p=ns	na
Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	1	273/262	0,84 [0,41; 1,71]	p=ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	p=ns	na
Zakażenie dróg moczowych, n (%)	1	273/262	0,69 [0,31; 1,53]	p=ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	p=ns	na
Ból głowy, n (%)	1	273/262	1,68 [0,83; 3,41]	p=ns	0,03 [-0,01; 0,07]	p=ns	na

Rys 27. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z pozostającymi zdarzeniami niepożądanymi, w okresie 78-tyg (OR).



Rys 28. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z pozostającymi zdarzeniami niepożądanymi, w okresie 78-tyg (RD).



6.2 DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (AWARD-6)

Poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa bezpośredniego porównania dulaglutynu w dawce 1,5 mg z liraglutylem w dawce 1,8 mg dla 26-tyg okresu obserwacji.

6.2.1 Hipoglikemia

Odsetek pacjentów z hipoglikemią

26-tyg okres obserwacji

Odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą, udokumentowaną, nocną i ciężką był porównywalny w obu grupach (DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg).

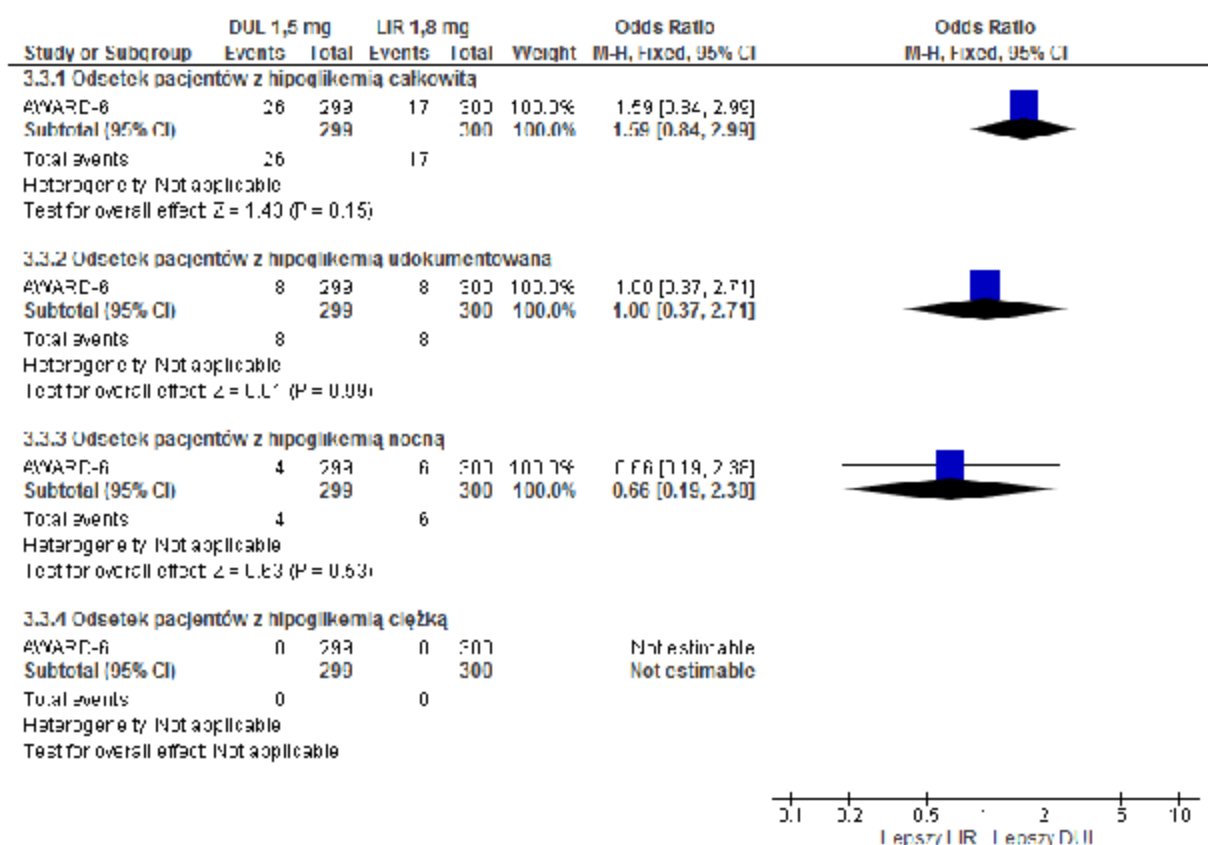
Tab. 53. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 26-tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	26 tyg. n (%)
Odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą	DUL 1,5 mg	299	26 (8,7)
	LIR 1,8 mg	300	17 (5,7)
Odsetek pacjentów z hipoglikemią udokumentowaną	DUL 1,5 mg	299	8 (2,7)
	LIR 1,8 mg	300	8 (2,7)
Odsetek pacjentów z hipoglikemią nocną	DUL 1,5 mg	299	4 (1,3)
	LIR 1,8 mg	300	6 (2,0)
Odsetek pacjentów z hipoglikemią ciężką	DUL 1,5 mg	299	0 (0,0)
	LIR 1,8 mg	300	0 (0,0)

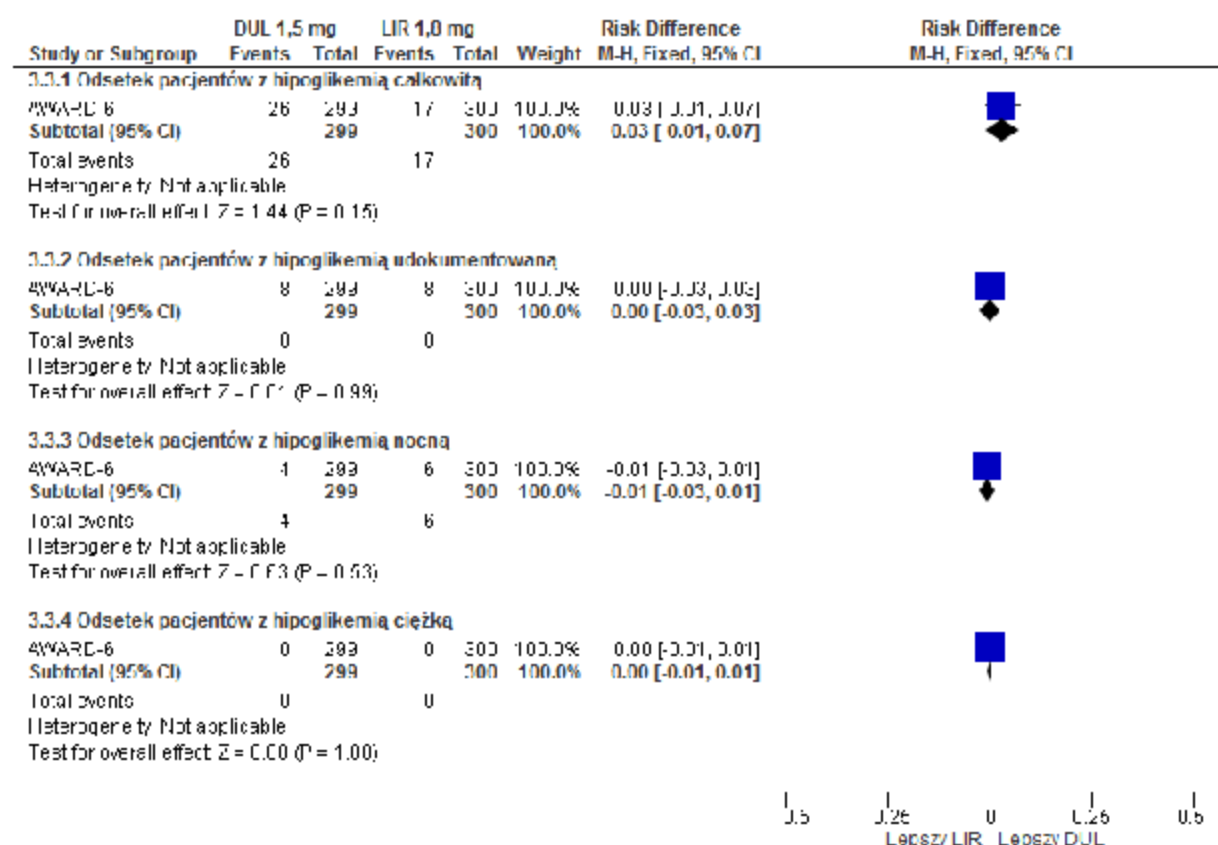
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 26-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	N ₁ /N ₂	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą	1	300/299	1,59 [0,84; 2,99]	p=ns	0,03 [-0,01; 0,07]	p=ns	na
Odsetek pacjentów z hipoglikemią udokumentowaną	1	300/299	1,00 [0,37; 2,71]	p=ns	0,00 [-0,03; 0,03]	p=ns	na
Odsetek pacjentów z hipoglikemią nocną	1	300/299	0,66 [0,19; 2,38]	p=ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	p=ns	na
Odsetek pacjentów z hipoglikemią ciężką	1	300/299	nd	nd	0,00 [-0,01; 0,01]	p=ns	nd

Rys 29. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 26-tyg. (OR).



Rys 30. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 26-tyg, (RD).



6.2.2 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

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

SDP – ciśnienie tętnicze skurczowe (*ang. systolic blood pressure*);

DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe (*ang. diastolic blood pressure*).

26-tyg okres obserwacji

Zmiany SDP i DBP oraz częstości rytmu serca były zbliżone w grupie DUL 1,5 mg i LIR 1,8 mg.

Tab. 55. Wyniki porównania bezpieczeństwa a DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w okresie 26-tyg.

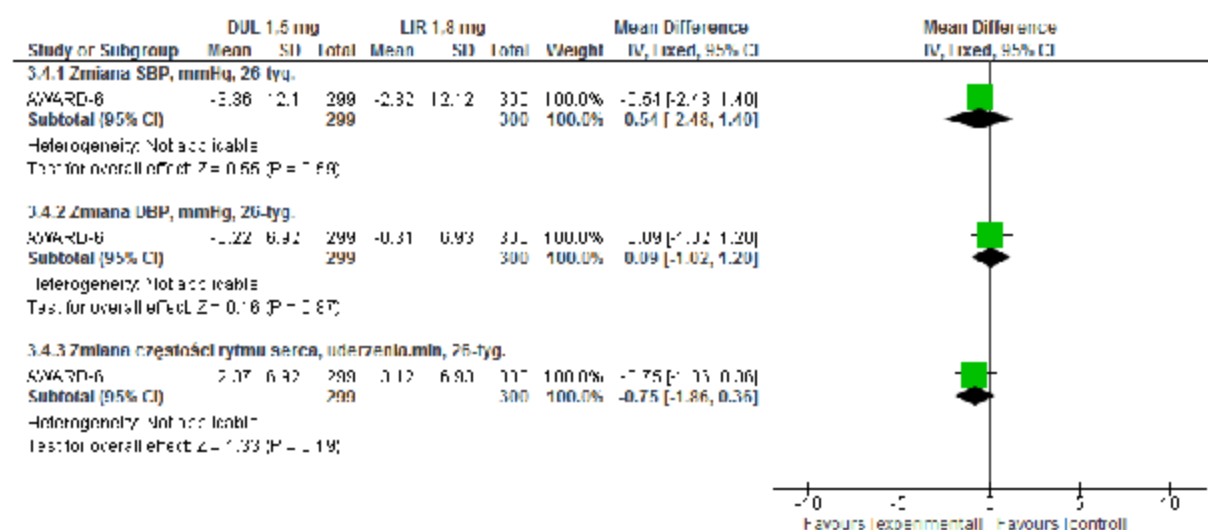
Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Średnia wartość (SD) 52-tyg	26-tyg	
					Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *
SBP, mmHg	DUL 1,5 mg	299	132,2 (15,0)	bd	-3,36 (12,10)	-0,54 [-2,48; 1,40]
	LIR 1,8 mg	300	130,9 (15,1)	bd	-2,82 (12,12)	
DBP, mmHg	DUL 1,5 mg	299	79,9 (9,5)	bd	-0,22 (6,92)	0,09 [-1,02; 1,20]
	LIR 1,8 mg	300	79,1 (9,2)	bd	-0,31 (6,93)	
Częstość rytmu serca, uderzenia/min	DUL 1,5 mg	299	bd	bd	2,37 (6,92)	-0,75 [-1,86; 0,36]
	LIR 1,8 mg	300	bd	bd	3,12 (6,93)	

SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood prassura*); DBP - ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood prassura*); *wyniki na podstawie obliczeń własnych.

Tab. 56. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w okresie 26-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana SBP, mmHg, 26-tyg.	1	299/300	-0,54 [-2,48; 1,40]	p=ns
Zmiana DBP, mmHg, 26-tyg.	1	299/300	0,09 [-1,02; 1,20]	p=ns
Zmiana częstości rytmu serca, uderzenia, min, 26-tyg.	1	299/300	-0,75 [-1,86; 0,36]	p=ns

Rys 31. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w okresie 26-tyg. (MD).



6.2.3 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Odsetek pacjentów z pozostałymi zdarzeniami niepożądanymi

26-tyg okres obserwacji

Częstość występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach w okresie 26-tyg.

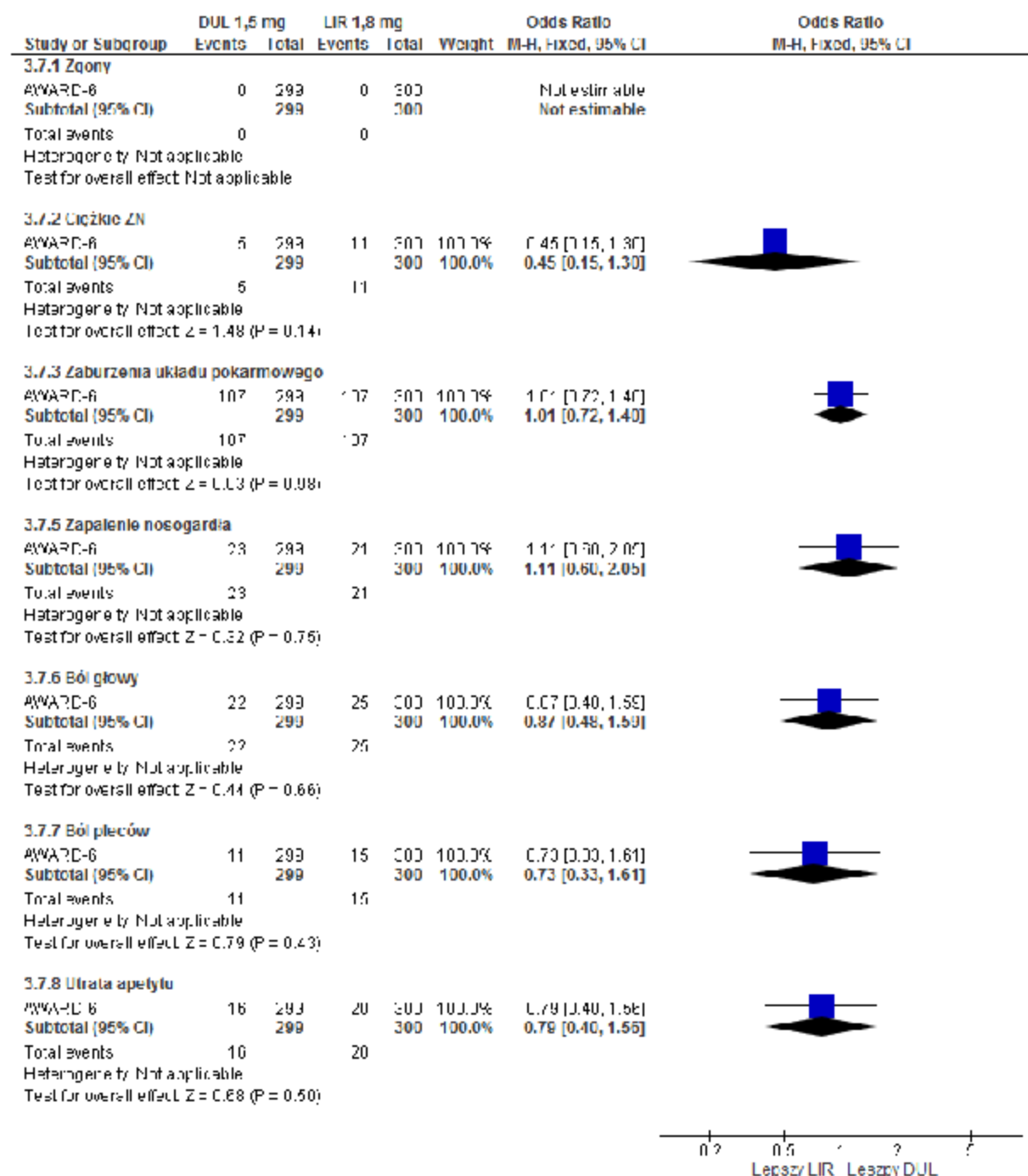
Tab. 57. Wyniki porównania bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – pozostałe zdarzenia niepożądane, w okresie 26-tyg.

Punktkońcowy	26-tyg.	
	DUL 1,5 mg N=299	LIR 1,8 mg N=300
Zgony, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ciężkie ZN, n (%)	5 (2)	11 (4)
Zaburzenia układu pokarmowego, n (%)	107 (36)	107 (36)
Zapalenie nosogardła, n (%)	23 (8)	21 (7)
Ból głowy, n (%)	22 (7)	25 (8)
Ból pleców, n (%)	11 (4)	15 (5)
Utrata apetytu, n (%)	16 (5)	20 (7)

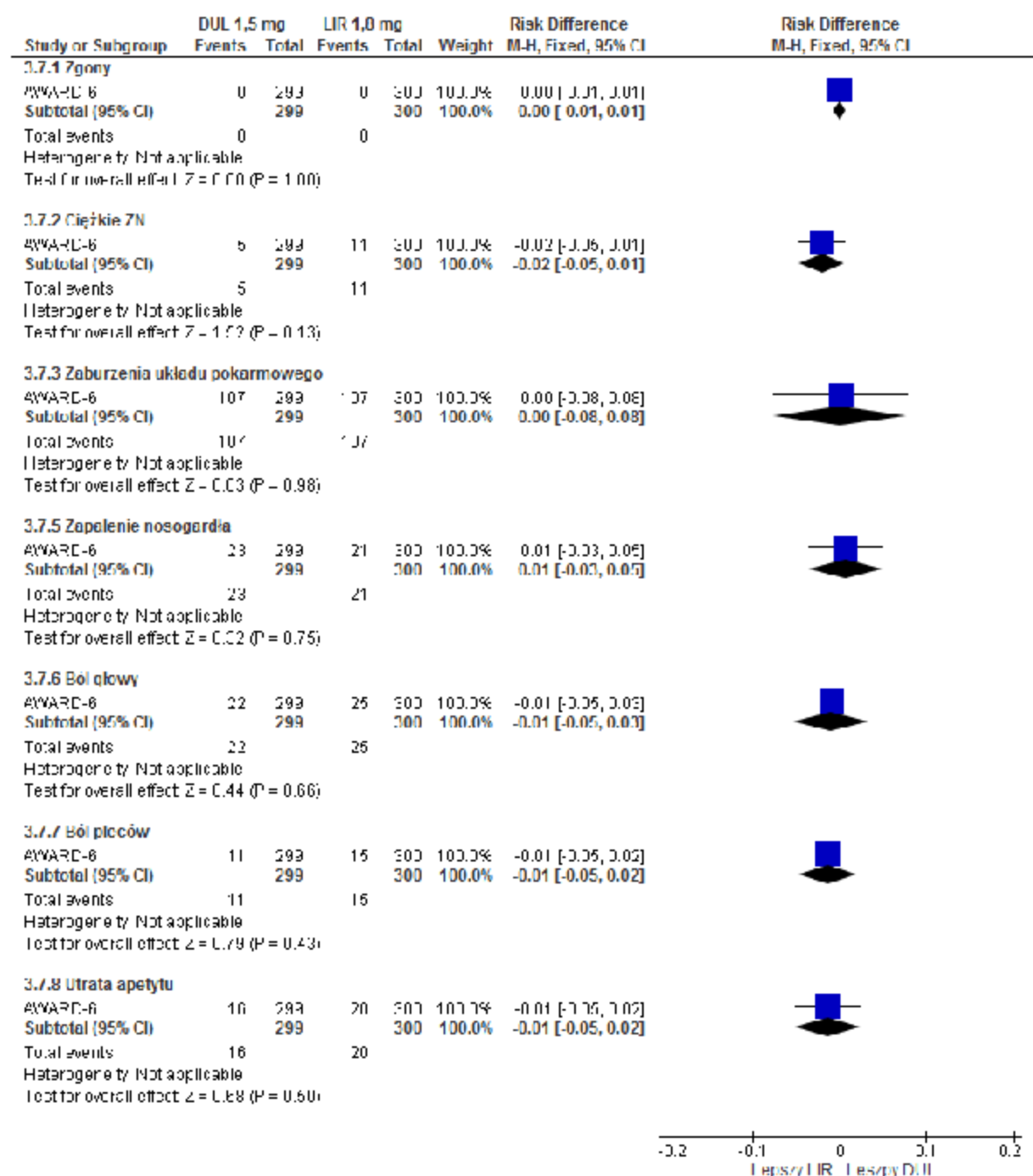
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – pozostałe zdarzenia niepożądane, w okresie 26-tyg.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	1	299/300	nd	nd	0,00 [-0,01; 0,01]	p=ns	na
Ciężkie ZN	1	299/300	0,45 [0,15; 1,30]	p=ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	p=ns	na
Zaburzenia układu pokarmowego	1	299/300	1,01 [0,72; 1,40]	p=ns	0,00 [-0,08; 0,08]	p=ns	na
Zapalenie nosogardła	1	299/300	1,11 [0,60; 2,05]	p=ns	0,01 [-0,03; 0,05]	p=ns	na
Ból głowy	1	299/300	0,87 [0,48; 1,59]	p=ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	p=ns	na
Ból pleców	1	299/300	0,73 [0,33; 1,61]	p=ns	-0,01 [-0,05; 0,02]	p=ns	na
Utrata apetytu	1	299/300	0,79 [0,40; 1,56]	p=ns	-0,01 [-0,05; 0,02]	p=ns	na

Rys 32. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – pozostałe zdarzenia niepożądane, w okresie 26-tyg. (OR).



Rys 33. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – pozostałe zdarzenia niepożądane, w okresie 26-tyg, (RD).



7 Analiza efektywności praktycznej

W celu identyfikacji danych opisujących efektywność praktyczną dulaglutytu w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 20 kwietnia 2017 r. Poszukiwano badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym prospektywnych i retrospektywnych badań klinicznych (w szczególności IV fazy), badań obserwacyjnych. Kryteria włączenia obejmowały także bazy danych i rejestrów pacjentów (kryteria włączenia i wykluczenia w zakresie populacji, interwencji i wyników zdrowotnych są takie same jak przypadku opracowań pierwotnych dotyczących RCT).

Zidentyfikowano **1 badanie obserwacyjne (Göke 2017)**, którego celem była ocena wpływu DUL na poziom HbA1c i masę ciała u chorych z cukrzycą typu 2. Chorzy otrzymywali 1,5 mg dulaglutytu raz w tygodniu. W badaniu retrospektywnym oceniano efekty 6-miesięcznego stosowania DUL w grupie 141 chorych leczonych ambulatoryjnie w 5 ośrodkach diabetologicznych w Niemczech. Przed rozpoczęciem terapii pacjenci byli leczeni różnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym metforminą (61,5%), pochodną sulfonilomocznika (6,3%), inhibitorem SGLT-2 (20,9%), insuliną (60,7%), ekstenatydem (10,11%), liraglutydem (8,39%) i inhibitorem DPP-4 (16,78%) – leki mógłby być stosowane w skojarzeniu. Ponadto, jeśli chory przyjmował leki inkretynowe, to wcześniej wymienione leki przeciwcukrzycowe były odstawiane w momencie rozpoczęcia leczenia dulaglutydem.

W populacji badanej wyjściowy poziom HbA1c wyniósł $8,07 \pm 1,36\%$ przy masie ciała $109 \pm 21,4$ kg i BMI $37,5 \pm 6,5$ kg/m². Po 6-miesięcznej obserwacji w grupie 108 chorych HbA1c wyniósł $6,9 \pm 0,9\%$, przy redukcji masy ciała do $105 \pm 25,1$ kg i BMI do $36,3 \pm 0,6$ kg/m² – zmiany były istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Odsetek chorych z HbA1c $< 7\%$ został zwiększony z 13% do 66%, a odsetek chorych z HbA1c $\geq 9\%$ zmniejszył się z 19% do 2%.

Nie obserwowano korzyści u tych pacjentów, u których zamieniono dotychczasowe leczenie lekami z grupy GLP-1 na dulaglutyd.

Leczenie dulaglutydem było dobrze tolerowane. 13 pacjentów zgłaszało wzdęcia po rozpoczęciu leczenia i/lub łagodne nudności, które samoistnie ustały. Nie zgłaszano reakcji odczynowych w miejscu podania leku. U żadnego chorego zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia.

Autorzy wskazują, że wyniki uzyskane w ramach praktyki klinicznej potwierdzają, że dulaglutyd jest lekiem skutecznym i bezpiecznym. Leczenie DUL w okresie 6 miesięcy oferuje średnią redukcji HbA1c o 1,17% oraz średnią redukcję masy ciała o 4 kg, co odpowiada wynikom uzyskanym w badaniach klinicznych AWARD.

8 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestru clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutynu w terapii cukrzycy typu 2.

Tab. 59. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 20.04.2017 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01624259	A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes (AWARD-6)	badanie włączone do niniejszego przeglądu
NCT01075282	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2) (AWARD-2)	badanie włączone do niniejszego przeglądu
Badania wykluczone z przeglądu		
NCT01524770	A Study to Compare the Effect of Giving Dulaglutide Using an Auto-injector Versus a Manual Syringe	niewłaściwy cel badania
NCT01667900	A Study of Dulaglutide in Chinese Participants	niewłaściwa populacja
NCT01432938	A Study of the Effect of Dulaglutide on the Action of Warfarin in Healthy Participants	niewłaściwa populacja
NCT01436201	A Study of the Effect of Dulaglutide on How Body Handles Digoxin in Healthy Participants	niewłaściwa populacja
NCT02597049	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-10)	brak wyników
NCT01458210	A Study of the Effect of Dulaglutide on How the Body Handles Oral Contraceptive in Healthy Female Participants	niewłaściwa populacja
NCT01769378	Study of How Dulaglutide Compares to Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Who Are Also on Sulfonylurea Therapy (AWARD-8)	niewłaściwy komparator
NCT01644500	A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwy komparator
NCT01621178	A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (CKD) (AWARD-7)	niewłaściwa populacja
NCT02152371	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes (AWARD-9)	niewłaściwy komparator
NCT01584232	A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwa populacja

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT01126580	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3)	niewłaściwa interwencja
NCT01324388	A Study of the Effect of LY2189265 on Two Blood Pressure Drugs	niewłaściwy cel badania
NCT01191268	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4)	niewłaściwa interwencja
NCT01064687	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-1)	niewłaściwa interwencja
NCT01253304	A Single Dose Study of LY2189265 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment	niewłaściwy cel badania
NCT01149421	A Study of the Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate in Type 2 Diabetes	niewłaściwy cel badania
NCT00791479	Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes	niewłaściwa interwencja
NCT00630825	A Study of Dose Titration of LY2189265 in Overweight Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (EGO)	niewłaściwy cel badania
NCT01558271	A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwa populacja
NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes	niewłaściwa interwencja
NCT01468181	A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwa populacja
NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin	niewłaściwy komparator
NCT01300260	Effect of LY2189265 on Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose	niewłaściwy cel badania
NCT01301092	A Study to Compare the Concentrations of LY2189265 After Different Methods of Administration to Healthy Volunteers.	niewłaściwa populacja
NCT01215968	A Study to Evaluate the Effect of LY2189265 on the Speed at Which Food and Drink Leaves the Stomach in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwy cel badania
NCT01001104	A Study of LY2189265 in Japanese Patients With Type 2 Diabetes	niewłaściwa populacja

Tab. 60. Przegląd badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu – data ostatecznego przeszukania: 20.04.2017 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01624259	A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes (AWARD-6)	badanie włączone do niniejszego przeglądu
Badania wykluczone z przeglądu		
H9X-MC-GBDG	Protocol H 9X-MC-GBDG A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blinded Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Sulfonylurea Therapy (AWARD-8: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes - 8)	niewłaściwy komparator
H9X-MC-GBDI	A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Effect of Dulaglutide 1.5 mg with Placebo on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Basal Insulin Glargine (AWARD-9: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes - 9)	niewłaściwy komparator
H9X-MC-GBDN	The Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate, as Assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwy cel badania

9 Ograniczenia

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dulaglutynu w leczeniu cukrzycy typu 2 oceniono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie dulaglutynu ze stosowaniem insuliny glargine oraz liraglutylem:

- 1 badanie porównujące DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2);
- 1 badanie porównujące DUL 1,5 MG vs LIR 1,8 mg (AWARD-6).

Jakość życia pacjentów biorących udział w analizowanych badaniach pierwotnych oceniono na podstawie zidentyfikowanych abstraktów konferencyjnych do badania AWARD-2 i AWARD-6 oraz na podstawie dodatkowej publikacji: Yu 2017.

Populacja w odnalezionych badaniach jest szersza niż wnioskowana i nie uwzględnia dodatkowych warunków ograniczających tj. poziomu HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². Brak dedykowanych badań klinicznych w tak specyficznej populacji chorych jest ograniczeniem analizy, przy czym należy podkreślić ze zawężenie populacji docelowej wynika z pozycjonowania leku jako technologii alternatywnej dla pozostałych leków z grupy analogów GLP-1, w tym liraglutynu, który uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

Ograniczeniem w przypadku porównania dulaglutynu z liraglutylem jest terapia dodana tylko do metforminy, podczas gdy we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym jest terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Nie mniej przyjęto, że błąd takiego wnioskowania jest mniejszy niż w przypadku porównań pośrednich, m.in. z badaniem LEAD-5 (porównanie LIR z GLA), ze względu na inne dawki insuliny GLA niż w badaniu AWARD-2.

Uwzględnienie wyłącznie insuliny glargine i liraglutynu jako reprezentantów LAA i GLP-1 może być uznane za ograniczenie analizy, ale jest w pełni uzasadnione w kontekście pozycjonowania leków z grupy analogów GLP-1 i wcześniejszych decyzji AOTMiT, wskazywanych przez AOTMiT przewag LAA nad NPH, zebranych dowodów oraz ograniczeń wynikających z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego w przypadku porównania z pozostałymi lekami z tych grup.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w porównaniu bezpośrednim z liraglutylem w dawce 1,8 mg eksenatyd wykazuje istotną statystycznie niższą skuteczność w zakresie wymienionych drugorzędowych punktów końcowych. Tym samym wybór liraglutynu do porównania z dulaglutylem obejmuje lek z grupy GLP-1, który jest może być uznany za najbardziej skuteczny.

W kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego ograniczeniem może być typ badań randomizowanych włączonych do analizy (badania otwarte), Wartość badań typu otwartego może być mniejsza ze względu na niższy stopień ich obiektywności, przy czym

wpływ typu badania na ocenę parametrów laboratoryjnych, w tym HbA_{1c} jako pierwszorzędownego punktu końcowego, jest pomijalnie mały.

Ograniczeniem wskazanym w badaniu AWARD-2 jest średnia dawka insuliny glargine (29 jednostek), której zwiększanie nie była centralnie monitorowane. Nie można wykluczyć, że nadzór nad algorytmem zwiększania dawki mógłby spowodować stosowanie większej liczby jednostek i tym samym bardziej obniżyć poziom HbA_{1c}.

W badaniu AWARD-2 dla parametrów lipidowych nie oszacowano różnicy zmian, ponieważ wyniki były przedstawione w postaci przedziałów międzykwartylowych.

W badaniu AWARD-6 własny pomiar glukozy w osoczu (SMPG) został podany tylko na wykresie. Ze względu na błąd odczytu nie odczytano wyników.

W odniesieniu do oceny jakości życia w przypadku porównania DUL 1,5 mg vs GLA i DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg, ograniczeniem jest brak walidacji kwestionariuszy APPADL, IW-SP oraz testów LBSS *behavior* i LBSS *worry*.

Horyzont czasowy obserwacji w badaniach wyniósł minimalnie 26 tyg. oraz maksymalnie 72 tyg., co jest powszechne w badaniach randomizowanych dla chorób przewlekłych, i nie badano wpływu na przeżycie całkowite. Analizowany horyzont jest natomiast wystarczający do oceny zachowania poziomu HbA_{1c}, który odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie.²⁴ Wartości HbA_{1c} pozwalają na ocenę skuteczności terapii, na ich podstawie podejmowane są decyzje kliniczne dotyczące kontynuacji lub zmiany terapii przeciw cukrzycowej u chorego. Związek HbA_{1c} z punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta został udowodniony w oparciu o długookresowe badania z randomizacją (patrz Analiza problemu decyzyjnego).^{25,26}

10 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dulaglutytu (Trulicity®) w leczeniu cukrzycy typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m² w porównaniu z insulinami długodziałającymi (LAA) i preparatami z grupy analogów GLP-1. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań w populacji jak najbardziej zbliżonej do wnioskowanej.

Do 20 kwietnia 2017 r. do analizy ostatecznie włączono 2 prace dotyczące badań pierwotnych, 9 opracowań wtórnych oraz 1 badanie obserwacyjne.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dulaglutytu w leczeniu cukrzycy typu 2 oceniono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych.

- 1 badanie porównujące DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2);
- 1 badanie porównujące DUL 1,5 MG vs LIR 1,8 mg (AWARD-6).

Badania te miały charakter wielośrodkowy i międzynarodowy.

Jakość życia pacjentów biorących udział w analizowanych badaniach pierwotnych oceniono na podstawie zidentyfikowanych abstraktów konferencyjnych do badania AWARD-2 i AWARD-6 oraz na podstawie dodatkowej publikacji: Yu 2017.

Badanie AWARD-2: DUL 1,5 mg vs GLA

Badanie AWARD-2 składało się z fazy przesiewowej oraz wprowadzenia do badania (10-12 tyg.), fazy leczenia (78 tyg.) i fazy obserwacji bezpieczeństwa leku (4 tyg.).

Maksymalny czas stosowania dulaglutytu wynosił 78 tyg.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutytu w porównaniu z insuliną glargine włączono 810 chorych (dane z 1 włączonego badania RCT), z czego 545 chorych przyjmowało dulaglutyd a 262 chorych insulinę glargine.

Populację w badaniu włączonym do analizy stanowili dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7.0\%$ [≥ 53 mmol/mol] i $\leq 11.0\%$ [≤ 97 mmol/mol]; BMI ≥ 23 i ≤ 45 kg/m² oraz utrzymującą się przez 3 miesiące stałą wagę, którzy przyjmowali **metforminę i pochodną sulfonilomocznika** przed rozpoczęciem badania.

Badanie AWARD-6: DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg

Badanie AWARD-6 składało się z fazy przesiewowej (2 tyg.), fazy leczenia (26 tyg.) oraz fazy obserwacji bezpieczeństwa leku (4 tyg.).

Maksymalny czas stosowania dulaglutytu wynosił 26 tyg.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutytu w porównaniu z liraglutylem włączono 599 chorych (dane z 1 włączonego badania RCT), z czego 299 chorych przyjmowało dulaglutyd a 300 chorych liraglutyl.

Populację stanowili dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z HbA1c \geq 7,0% [\geq 53 mmol/mol] i \leq 10,0% [\leq 86 mmol/mol], BMI \leq 45 kg/m², **przyjmujący stałą dawkę metforminy (\geq 1500 mg/d) przez 3 miesiące lub dłużej**. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w rozdz. 4.2.7.

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

Badania zostały zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy niemniejszej skuteczności (*non-inferiority*), a w przydadku spełniania kryteriów *non-inferiority* testowano hipotezę *superiority*.

Skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa oceniono na podstawie 2 badań pierwotnych (1 badanie: DUL 1,5 mg vs GLA; 1 badanie: DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg).

DUL 1,5 mg vs GLA (populacja po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika)

Punkty końcowe wskazujące na **przewagę dulaglutynu** w okresie 52-tyg oraz 78-tyg

- Istotnie statystycznie większa redukcja poziomu HbA1c (**spełnienie kryterium *superiority***);
- Istotnie statystycznie większa liczba chorych osiągnęła poziom HbA1c $<$ 7% oraz HbA1c \leq 6,5%;
- Istotnie statystycznie większa redukcja masy ciała;
- Istotnie statystycznie mniejsza liczba epizodów hipoglikemii całkowitej, udokumentowanej, bezobjawowej, nocnej i dziennej;
- Istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych z hipoglikemią całkowitą, udokumentowaną, bezobjawową, nocną i dzienną.

W okresie 52-tyg w grupie DUL 1,5 mg istotną statystycznie poprawę w zakresie oceny jakości życia pacjentów zaobserwowano w odniesieniu do parametru EQ-5D UK Index, APPADL oraz LBSS worry, w porównaniu do grupy z GLA.

W okresie 72-tyg w grupie DUL 1,5 mg w porównaniu do insuliny glargine, istotną statystycznie poprawę zaobserwowano w przypadku parametru APPADL oraz LBSS behavior. Mimo to, otrzymane wyniki nie dają jednoznacznych podstaw do wnioskowania o istotnej klinicznej przewadze DUL 1,5 mg vs GLA.

DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg

Wyniki w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia dla analizowanych punktów końcowych **były porównywalne w obu grupach**, za wyjątkiem masy ciała (stosowanie DUL 1,5 mg powodowało istotnie statystycznie mniejszą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących LIR 1,8 w okresie 26-tyg).

Mimo, iż w odnalezionych badaniach wyników nie oceniono specyficznie w populacji chorych z HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m², to można wnioskować, iż populacja docelowa nie odbiega znacząco od populacji chorych włączonych do badań AWARD-2 i AWARD-6

(AWARD-2: średnie HbA1c = 8,15%; średnie BMI = 31,5; AWARD-6 średnie HbA1c = 8,1%; średnie BMI = 33,6), a uwzględnienie pełnych populacji z badań klinicznych gwarantuje zachowanie losowego rozkładu czynników zakłócających.

Mając na uwadze, iż preparaty z grupy LAA wykazują przewagi nad NPH wykazanie przewagi dulaglutylu nad LAA oznacza przewagę nad NPH (*Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.*).

Wyniki porównania skuteczności stosowania dulaglutylu dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad insulinami bazowymi (insulina glargine) oraz porównywalnej skuteczności do liraglutylu, w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w porównaniu bezpośrednim z liraglutylem w dawce 1,8 mg eksenatyd wykazuje istotną statystycznie niższą skuteczność w zakresie wymienionych drugorzędowych punktów końcowych. Tym samym wybór liraglutylu do porównania z dulaglutylem obejmuje lek z grupy GLP-1, który jest uznany za najbardziej skuteczny.

Wyniki badania **DURATION-6²⁷** wskazują, że eksenatyd nie spełnił kryterium *non-inferiority* względem liraglutylu, tym samym liraglutyl może być terapią, która oferuje większe korzyści stosowania niż eksenatyd:

1. HbA1c:
 - **LIR 1,8 mg vs EXE:** redukcja o 1,48 % w grupie LIR 1,8 mg; redukcja o 1,28 % w grupie EXE (różnica 0,21% istotna statystycznie);
2. Masa ciała:
 - **LIR 1,8 mg vs EXE:** redukcja o 3,57 kg w grupie LIR 1,8 mg; redukcja o 2,68 kg w grupie EXE (różnica 0,90 kg istotna statystycznie).

Należy podkreślić, że wyniki uzyskane dla DUL 1,5 mg i LIR 1,8 mg w porównaniu bezpośrednim (badanie AWARD-6 w populacji chorych nieskutecznie leczonych metforminą), są spójne z tymi uzyskanymi w populacji po nieskuteczności metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika w badaniach AWARD-2 (DUL 1,5 mg vs GLA) oraz **LEAD-5²⁸** (LIR 1,8 mg vs GLA mg). Przy czym różnice w redukcji masy ciała wykazane w porównaniu bezpośrednim (-2,90 kg vs 3,6 kg, odpowiednio w grupie DUL 1,5 mg i LIR 1,8 mg; badanie AWARD-6) nie są numerycznie potwierdzone w zestawieniach pośrednich:

1. HbA1c:
 - AWARD-2 (52 tyg): redukcja o 1,08% w grupie DUL 1,5; redukcja o 0,63% w grupie GLA;
 - **DLU vs GLA: MD = -0,45%** [95%CI: -0,60; -0,29; p < 0,001].
 - LEAD-5 (26 tyg): redukcja o 1,33% w grupie LIR 1,8; redukcja o 1,09% w grupie GLA;

- o **LIR vs GLA: MD = -0,24%** [95%CI: -0,39; -0,08; p = 0,0015].

2. Masy ciała:

- AWARD-2 (52 tyg.): redukcja o 1,9 kg w grupie DUL; wzrost masy ciała w grupie chorych leczonych insuliną glargine o 1,44 kg:
 - o **DUL vs GLA: MD = -3,31 kg** [95%CI: -3,98; -2,64, p < 0,00001].
- LEAD-5 (26 tyg.): redukcja o 1,8 kg w grupie LIR 1,8; wzrost masy ciała w grupie chorych leczonych insuliną glargine o 1,39 kg:
 - o **LIR vs GLA: MD = -3,43 kg** [95%CI: -4,00; -2,86; p < 0,0001].

Autorzy badania Göke 2017 wskazują, że **wyniki uzyskane w ramach praktyki klinicznej** potwierdzają, że dulaglutyd jest lekiem skutecznym i bezpiecznym. Leczenie DUL w okresie 6 miesięcy oferuje średnią redukcji HbA1c o 1,17% oraz średnią redukcję masy ciała o 4 kg, co odpowiada wynikom uzyskanym w badaniach klinicznych AWARD. Przy czym w przypadku zmiany leczenia z LIR na DUL nie obserwowano korzyści dla chorego.

Należy dodatkowo podkreślić, iż w kontekście zebranych wyników **autorzy badań wtórnych** (rozdział 4.1) także wskazują, iż **dulaglutyd w porównaniu z insulinami bazowymi (insuliną glargine) jest znacznie bardziej skuteczny w zakresie kontroli glikemii oraz redukcji masy ciała, przy czym badania wtórne opierają się na badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach niniejszej analizy.**

Autorzy badania Fahrbach 2016²⁹, którego celem było pośrednie porównanie DUL 1,5 mg z LIR 1,5 mg za pomocą metaanalizy sieciowej potwierdzają wyniki w zakresie kontroli glikemii otrzymane w ramach niniejszej analizy.

Ponadto autorzy badania Bayona 2016³⁰ wskazują, iż pomimo większej redukcji masy ciała u pacjentów przyjmujących liraglutyd, dulaglutyd jest bardziej skuteczny w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ponadto mając na uwadze fakt, iż różnice w masie ciała były małe w grupie DUL vs LIR, inne czynniki wpływające na preferencje pacjenta, sposób oraz częstotliwość podania dulaglutylu może pomóc w podejmowaniu decyzji związanej z wyborem właściwej opcji terapeutycznej.

Także w publikacji Cummings 2015³¹ potwierdzono skuteczność preparatu Trulicity niezależnie od wielkości wskaźnika BMI. Taką tendencję potwierdzają wszystkie badania kliniczne z udziałem dulaglutylu.

W publikacji Vázquez 2015³² dokonano analizy skuteczności dulaglutylu u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 z 6 randomizowanych badań III fazy (AWARD-1-6). We wszystkich badaniach, dulaglutyd w dawce 1,5 mg istotnie statystycznie obniżał poziom HbA1c w stosunku do wartości początkowej. Dulaglutyd jest skuteczną metodą leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów niezależnie od wyjściowego BMI.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Trulicity³³, w metaanalizie badań fazy II i III wykazano, że ogółem u 51 pacjentów (dulaglutyd: 26 [N = 3 885]; wszystkie komparatory: 25 [N = 2 125]) wystąpił co najmniej jeden incydent sercowo-naczyniowy

(zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, udar mózgu bez skutku śmiertelnego lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej). Wykazano brak wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem dulaglutynu w porównaniu z leczeniem stosowanym w grupach kontrolnych (HR=0,57, 95%CI: 0,30; 1,10). Także w badaniu prowadzonym z udziałem 755 pacjentów z cukrzycą typu 2 oceniano wpływ stosowania dulaglutynu na ciśnienie krwi na podstawie wyników całodobowego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia krwi. Dzięki leczeniu dulaglutynem po 16 tygodniach uzyskano obniżenie skurczowego ciśnienia krwi (różnica wynosząca -2,8 mmHg w porównaniu z placebo). Nie obserwowano różnicy rozkurczowego ciśnienia krwi. Podobne wyniki dotyczące skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi wykazano w ostatnim punkcie czasowym wyznaczonym w 26. tygodniu badania.

W przeglądzie systematycznym Bettge 2016³⁴ autorzy wykazali, iż preparaty z grupy analogów GLP-1 są znacznie częściej związane z zaburzeniami ze strony układu pokarmowego, tj. nudności, biegunka, wymioty. Natomiast nie zwiększają ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki (Monami 2014³⁵). Ponadto częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych jest uzależniona od dawki leku oraz leczenia skojarzonego (z metforminą). Wykazano także, iż w grupie dulaglutyd vs liraglutyd ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego jest zbliżone. Ponadto profil bezpieczeństwa jest istotnie statystycznie częściej preferowany przez pacjentów (83,1%) przyjmujących dulaglutyd w porównaniu z liraglutynem (16,9%; $p < 0,0001$; Gelhorn 2015).

W publikacji Boustani 2016³⁶ wykazano, iż dulaglutyd w dawce 1,5 mg był skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku ≥ 65 i < 65 z cukrzycą typu 2. Można zatem stwierdzić, iż dulaglutyd to opcja terapeutyczna równie skuteczna i bezpieczna u osób dorosłych jak i u starszych (w wieku ≥ 65).

Biorąc po uwagę badania typu *head to head* z preparatami z grupy GLP-1 (AWARD-6: DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg; DURATION-6: LIR 1,8 mg vs EXE) należy wskazać, iż tylko dulaglutyd 1,5 mg wykazał porównywalną skuteczność (hipoteza *non-inferiority*) do liraglutynu 1,8 mg.

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 20 kwietnia 2017 r. zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dulaglutynu w bezpośrednim porównaniu z insuliną glargine i liraglutidem:

- 1 badanie porównujące DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2);
- 1 badanie porównujące DUL 1,5 MG vs LIR 1,8 mg (AWARD-6).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **dulaglutynu w bezpośrednim porównaniu z insuliną glargine:**

OCENA SKUTECZNOŚCI - DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2)

- kontrola glikemii w okresie 52-tyg:
 - **poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej**
 - istotnie statystycznie większa redukcja poziomu HbA1c w grupie DUL 1,5 mg (MD=-0,45 p.p. [95% CI: -0,62; -0,28], $p < 0,00001$; MD=-4,90 mmol/mol [95% CI: -6,84; -2,96], $p < 0,00001$).
 - **odsetek chorych osiagających HbA1c < 7% or az HbA1c \leq 6,5%**
 - w grupie DUL 1,5 mg istotnie statystycznie większa liczba chorych osiagnęła poziom HbA1c < 7% (OR=2,53 [95% CI: 1,78; 3,61], $p < 0,00001$, RD=0,22 [95% CI: 0,14; 0,30], $p < 0,00001$, NNT_{52 tyg.}=23 [95% CI: 15; 31]) oraz HbA1c \leq 6,5% (OR=2,41 [95% CI: 1,55; 3,76], $p = 0,0001$, RD=0,14 [95% CI: 0,07; 0,20], $p < 0,0001$, NNT_{52 tyg.}=14 [95% CI: 8; 21]).
 - **poziom FSG - zmiana w stosunku do wartości początkowej**
 - brak istotnych różnic pomiędzy grupami.
 - **poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej**
 - w odniesieniu do poziomu SMPG (2h po porannym posiłku, przed popołudniowym posiłkiem, 2h po popołudniowym posiłku, 3:00 rano lub 5h po porze snu) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
 - w grupie GLA obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu SMPG (przed porannym posiłkiem) w porównaniu z DUL 1,5 mg (MD=8,00 mg/dL [95%CI: 2,46; 13,54], $p = 0,005$);
 - istotnie statystycznie większą redukcję poziomu SMPG (przed wieczornym posiłkiem, 2h po wieczornym posiłku, pora snu, dziennie 2h po posiłku) uzyskano w grupie DUL 1,5 mg w porównaniu z GLA (MD=-11 mg/dL [95%CI: -19,32; -2,68], $p = 0,01$; MD=-10 mg/dL [95%CI: -18,32; -1,68], $p = 0,02$; MD=-10 mg/dL [95%CI: -18,32; -1,68], $p = 0,02$; MD=-6 mg/dL [95%CI: -11,54; -0,46], $p = 0,03$).
- kontrola glikemii w okresie 78-tyg:

- **poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej**
 - w grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c oraz SMPG (2h po wieczornym posiłku) w porównaniu do GLA (MD=-0,31 p.p. [95% CI: -0,50; -0,12], p=0,002; MD=-3,30 mmol/mol [95% CI: -5,52; -1,08], p=0,004; MD=-10 mg/dL [95% CI: -18,32; -1,68], p=0,02);
 - istotnie statystycznie większą redukcję poziomu SMPG (przed porannym posiłkiem) zaobserwowano w grupie GLA w porównaniu z DUL 1,5 mg (MD=-13 mg/dL [95% CI: 7,46; 18,54], p<0,00001).
- **odsetek chorych osiągających HbA1c <7% oraz HbA1c ≤6,5%**
 - w grupie DUL 1,5 mg istotnie statystycznie większa liczba chorych osiągnęła poziom HbA1c < 7% (OR=2,19 [95% CI: 1,54; 3,13], p=0,0001, RD=0,19 [95% CI: 0,10; 0,27], p<0,00001, NNT78 tyg.=19 [95% CI: 11; 27]) oraz HbA1c ≤ 6,5% (OR=2,00 [95% CI: 1,31; 3,05], p=0,0001, RD=0,12 [95% CI: 0,05; 0,19], p=0,0009, NNT78 tyg.=12 [95% CI: 5; 19]).
- **poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej**
 - brak istotnych różnic pomiędzy grupami.
- masa ciała w okresie 52-tyg i 78-tyg
 - **zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej**
 - stosowanie DUL 1,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, w porównaniu do grupy przyjmującej GLA, zarówno w okresie 52-tyg jak i 78-tyg (odpowiednio: MD=-3,31 kg [95% CI: -3,98; -2,64], p<0,00001; oraz MD=-3,24 kg [95% CI: -3,96; -2,52], p<0,00001).
- gospodarka węglowodanowa i lipidowa w okresie 52-tyg i 78-tyg
 - **zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów i insuliny i glukagonu na czczo w stosunku do wartości początkowych**
 - różnice zmian poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów a także insuliny i glukagonu na czczo w grupie DUL 1,5 mg oraz GLA nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej w okresie 52-tyg i 78-tyg.
- jakość życia w okresie 52-tyg i 78-tyg
 - *52-tyg okres obserwacji*
 - w grupie DUL 1,5 mg istotną statystycznie poprawę w porównaniu do GLA zaobserwowano w odniesieniu do:
 - ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza **EQ-5D UK Index**: MD=0,05 [95% CI: 0,02; 0,08], p=0,0005;
 - zdolność wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym (**APPADL**, ang. *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*):

MD=1,50 [95% CI: 0,63; 2,37], p=0,0008;

- obawy pacjentów dotyczącej niskiego poziomu cukru we krwi (**LBSS worry**, ang. *Low blood sugar survey worry*): MD=-1,90 [95% CI: -3,31; -0,49], p=0,008.

78-tyg okres obserwacji

- w grupie DUL 1,5 mg w porównaniu do insuliny glargine, istotną statystycznie poprawę zaobserwowano w odniesieniu do:
 - zdolności wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym (**APPADL**, ang. *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*): MD=1,30 [95% CI: 0,43; 2,17], p=0,004;
 - zachowania pacjentów dotyczącego niskiego poziomu cukru we krwi (**LBSS behavior**, ang. *Low blood sugar survey behavior*): MD=-1,40 [95% CI: -2,76; -0,04], p=0,04.

OCENA BEZPIECZEŃSTWA - DUL 1,5 mg vs GLA (AWARD-2)

- hipoglikemia w okresie 52-tygi i 78-tygi
 - **epizody hipoglikemii**

52-tyg okres obserwacji

- w grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania epizodów hipoglikemii całkowitej, udokumentowanej, bezobjawowej, nocnej i dziennej w porównaniu do GLA (odpowiednio: hipoglikemia całkowita IRD=-2,68 [95% CI: -3,132; -2,228], p<0,0001; IRR=0,659 [95% CI: 0,614; 0,707], p<0,0001; hipoglikemia udokumentowana IRD=-1,31 [95% CI: -1,602; -1,018], p<0,0001; IRR=0,608 [95% CI: 0,544; 0,679], p<0,0001; hipoglikemia bezobjawowa IRD=-1,33 [95% CI: -1,671; -0,989], p<0,0001; IRR=0,698 [95% CI: 0,637; 0,766], p<0,0001; hipoglikemia nocna IRD=-1,17 [95% CI: -1,39; -0,95], p<0,0001; IRR=0,435 [95% CI: 0,368; 0,514], p<0,0001; hipoglikemia dzienna IRD=-1,49 [95% CI: -1,884; -1,096], p<0,0001; IRR=0,741 [95% CI: 0,685; 0,802], p<0,0001). W odniesieniu do częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
- w odniesieniu do liczby epizodów hipoglikemii ciężkiej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

78-tyg okres obserwacji

- w grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania epizodów hipoglikemii całkowitej, udokumentowanej, bezobjawowej, nocnej i dziennej w porównaniu

do GLA (odpowiednio: hipoglikemia całkowita IRD=-2,61 [95% CI: -2,96; -2,26], $p<0,0001$; IRR=0,623 [95% CI: 0,584; 0,664], $p<0,0001$; hipoglikemia udokumentowana IRD=-1,36 [95% CI: -1,588; -1,132], $p<0,0001$; IRR=0,551 [95% CI: 0,499; 0,609], $p<0,0001$; hipoglikemia bezobjawowa IRD=-1,24 [95% CI: -1,503; -0,977], $p<0,0001$; IRR=0,674 [95% CI: 0,619; 0,733], $p<0,0001$; hipoglikemia nocna IRD=-1,04 [95% CI: -1,214; -0,866], $p<0,0001$; IRR=0,425 [95% CI: 0,364; 0,497], $p<0,0001$; hipoglikemia dzienna: IRD=-1,57 [95% CI: -1,875; -1,2265], $p<0,0001$; IRR=0,692 [95% CI: 0,644; 0,743], $p<0,0001$). W przypadku częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

- w przypadku liczby epizodów hipoglikemii ciężkiej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

o odsetek pacjentów z hipoglikemią

52-tyg okres obserwacji

- w grupie DUL 1,5 mg odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą, udokumentowaną, bezobjawową, nocną i dzienną był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu z grupą GLA. Odpowiednio: hipoglikemia całkowita (OR=0,55 [95% CI: 0,39; 0,79], $p=0,001$, RD=-0,14 [95% CI: -0,22; -0,06], $p=0,0009$, NNT52 tyg=7 [95% CI: 4; 17]); hipoglikemia udokumentowana (OR=0,68 [0,49; 0,97], $p=0,03$, RD=-0,09 [-0,18; -0,01], $p=0,03$, NNT52 tyg=10 [95% CI: 5; 14]); hipoglikemia bezobjawowa (OR=0,65 [95% CI: 0,46; 0,92], $p=0,01$, RD=-0,11 [-0,19; -0,02], $p=0,01$, NNT52 tyg=9 [95% CI: 5; 47]); hipoglikemia nocna (OR=0,51 [95% CI: 0,35; 0,75], $p=0,0005$, RD=-0,14 [95% CI: -0,22; -0,06], $p=0,0004$, NNT52 tyg=7 [95% CI: 4; 16]); hipoglikemia dzienna (OR=0,59 [0,42; 0,83], $p=0,003$, RD=-0,13 [95% CI: -0,21; -0,05], NNT52 tyg=7 [95% CI: 4; 22]);
- w przypadku hipoglikemii ciężkiej wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (OR=0,05 [95% CI: 0,00; 0,53], $p=0,01$, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; 0,00], $p=ns$).

78-tyg okres obserwacji

- w grupie DUL 1,5 mg odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą, udokumentowaną, bezobjawową, nocną i dzienną był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu z grupą GLA. Odpowiednio: hipoglikemia całkowita (OR=0,57 [95% CI: 0,40; 0,81], $p=0,02$, RD=-0,13 [95% CI: -0,21; -0,05], $p=0,02$, NNT78 tyg=7 [95% CI: 4; 21]); hipoglikemia udokumentowana (OR=0,64 [95% CI: 0,46; 0,91], $p=0,01$, RD=-0,11 [95% CI: -0,19; -0,02], $p=0,01$, NNT78 tyg=9 [95%

CI: 5; 40]); hipoglikemia bezobjawowa (OR=0,67 [95% CI: 0,48; 0,95], p=0,02, RD=-0,10 [95% CI: -0,18; -0,01], p=0,02, NNT78 tyg.=10 [95% CI: 5; 69]); hipoglikemia nocna (OR=0,52 [95% CI: 0,36; 0,76], p=0,0006, RD=-0,14 [95% CI: -0,22; -0,06], p=0,0005, NNT78 tyg.=7 [95% CI: 4; 16]); hipoglikemia dzienna (OR=0,57 [95% CI: 0,40; 0,81], p=0,002, RD=-0,13 [95% CI: -0,22; -0,05], p=0,01 NNT78 tyg.=7 [95% CI: 4; 19]);

- w przypadku hipoglikemii ciężkiej wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (OR=0,96 [95% CI: 0,13; 6,86], p=ns, RD=-0,00 [95% CI: -0,01; 0,01], p=ns.

- wpływ na układ sercowo-naczyniowy w okresie 52-tyg i 78-tyg:

- 52-tyg okres obserwacji*

- zmiany SDP i DBP były podobne w grupie DUL 1,5 mg i GLA.
 - w grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotny statystycznie wzrost częstości rytmu serca w porównaniu do GLA (MD=1,81 bpm [95% CI: 0,41; 3,21], p=0,01). Zmiana wydaje się bez znaczenia klinicznego.

- 78-tyg okres obserwacji*

- zmiany SDP i DBP były porównywalne w obu grupach.
 - istotny statystycznie wzrost częstości rytmu serca obserwowano w grupie interwencji (DUL 1,5 mg) w porównaniu z GLA (MD=2,22 bpm [95% CI: 0,82; 3,62], p=0,002). Zmiana wydaje się bez znaczenia klinicznego.

- pozostałe zdarzenia niepożądane w okresie 52-tyg i 78-tyg - odsetek pacjentów:

- 52-tyg i 78-tyg okres obserwacji*

- częstość występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń wynikających z leczenia była porównywalna w obu grupach zarówno w okresie 52-tyg jak i 78-tyg.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **dulaglutynu w bezpośrednim porównaniu z liraglutynem:**

OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA - DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg (AWARD-6)

Wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla poniższych punktów końcowych były porównywalne w obu grupach.

Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian przy ocenie skuteczności w ramach następujących punktów końcowych:

- kontrola glikemii w okresie 26-tyg
 - poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej, odsetek

- o chorych osiągających HbA1c <7% oraz HbA1c ≤6,5%;
- o poziom FSG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- o poziom PPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- gospodarka lipidowa w okresie 26-tyg:
 - o zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów w stosunku do wartości początkowych.
- jakość życia w okresie 26-tyg

Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian przy ocenie bezpieczeństwa w ramach następujących punktów końcowych:

- hipoglikemia w okresie 26-tyg:
 - o odsetek pacjentów z hipoglikemią
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy w okresie 26-tyg:
 - o poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - o poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - o częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- pozostałe zdarzenia niepożądane w okresie 26-tyg - odsetek pacjentów:
 - o zgony;
 - o ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - o poszczególne zdarzenia niepożądane.

Za wyjątkiem:

- o **masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej**

26-tyg okres obserwacji

Stosowanie DUL 1,5 mg powodowało istotnie statystycznie mniejszą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących LIR 1,8 w okresie 26-tyg (MD=0,71 kg [95% CI: 0,10; 1,32], p=0,02).

12 Wnioski

W przypadku porównania **DUL 1,5 mg vs GLA** wykazano **przewagi** w zakresie następujących punktów końcowych:

- większej redukcji poziomu HbA1c;
- większego odsetka chorych, którzy osiągnęli poziom HbA1c < 7% oraz HbA1c \leq 6,5%;
- większej redukcji masy ciała;
- mniejszej liczby epizodów hipoglikemii całkowitej, udokumentowanej, bezobjawowej, nocnej i dziennej;
- mniejszego odsetka chorych z hipoglikemią całkowitą, udokumentowaną, bezobjawową, nocną i dzienną.

Wykazano istotną statystycznie lepszą ocenę niektórych punktów końcowych ocenianych przez chorego w grupie DUL w porównaniu z GLA, w tym w zakresie jakości życia (EQ-5D UK Index, APPADL oraz LBSS *worry* i LBSS *behavior*), co może wskazywać na tendencję dla przewagi klinicznej.

W przypadku porównania **DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg** wykazano **porównywalną skuteczność oraz bezpieczeństwo** w zakresie analizowanych punktów końcowych za wyjątkiem masy ciała (stosowanie DUL 1,5 mg powodowało istotnie statystycznie mniejszą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących LIR 1,8 mg w okresie 26-tyg).

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dulaglutylu zidentyfikowane w ramach włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku. Należy zaznaczyć, że w cukrzycy zaburzenia żołądkowo-jelitowe stanowią stały element każdej skutecznej terapii, a kluczowym celem leczenia jest skuteczna kontrola glikemii.

Warto również zwrócić uwagę, że pacjenci odczuwali istotnie statystycznie większą satysfakcję z leczenia dulaglutylem w porównaniu do stosowania insuliny glargine, co jest niezwykle ważne w kontekście przewlekłego leczenia.

Populacja w odnalezionych badaniach jest szersza niż wnioskowana, co wynika ze wskazania rejestracyjnego obejmującego wszystkich chorych z cukrzycą typu 2.

Dodatkowo zawężenie populacji docelowej wynika z pozycjonowania leku jako technologii alternatywnej dla liraglutylu, który uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

Mimo, iż w odnalezionych badaniach wyników nie oceniono specyficznie w populacji chorych z HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m², to można wnioskować, iż populacja docelowa nie odbiega znacząco od populacji chorych włączonych do badań AWARD-2 i AWARD-6 (AWARD-2: średnie HbA1c = 8,15%; średnie BMI = 31,5; AWARD-6 średnie HbA1c =

8,1%; średnie BMI = 33,55), a uwzględnienie pełnych populacji z badań klinicznych gwarantuje zachowanie losowego rozkładu czynników zakłócających.

Mając na uwadze, iż preparaty z grupy LAA wykazują przewagi nad NPH, wykazanie przewagi dulaglutydu nad LAA, daje podstawy do wnioskowania o przewadze dulaglutydu nad NPH (*Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.*).

Powyższe wyniki porównania stosowania dulaglutydu dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad insuliną glargine (insuliną bazową) oraz zbliżonej skuteczności do liraglutydu (alternatywnego leku z grupy agonistów GLP-1), w zakresie analizowanych punktów końcowych.

13 Aneks

13.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 61. 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 pacjentów w badaniu	tak/nie	1 lub 0	
	suma (max 5)		

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

13.2 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, je dnak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia – nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanie 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 – nieznane 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.
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu.

13.3 Charakterystyka narzędzi do oceny punktów końcowych ocenianych przez chorego

13.3.1 EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, składa się z dwóch części.

Pierwsza z nich opisowa (EQ-5D UK index) obejmuje ocenę w 5 kategoriach: zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. Wynik kwestionariusza EQ-5D UK Index zawiera się w przedziale od 0,01 do 0,14, gdzie wartość 0,01 oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a wartość 0,14 – najlepszy stan zdrowia.^{37,38} Minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference*, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt.³⁹ Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich.⁴⁰

Druga część (EQ-VAS) jest to wizualna skala analogowa, na której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobraźalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobraźalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.⁴¹ Dla kwestionariusza EQ-VAS nie ustalono minimalnej istotnej różnicy (ang. *minimal important difference*, MID).

13.3.2 APPADL

Kwestionariusz APPADL (*ang. Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*) jest narzędziem do pomiaru zdolności wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym. APPADL zawiera się w przedziale od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). Minimalna istotna zmiana (*ang. minimal important difference, MIC*) dla kwestionariusza APPADL wynosi 6-14 pkt.⁴²

13.3.3 IW-SP

Kwestionariusz IW-SP (*ang. Impact of Weight on Self-Perception*) jest narzędziem oceny wpływu masy ciała na postrzeganie siebie. Szacunkowa minimalna istotna różnica (*ang. minimal important difference, MID*) dla kwestionariusza IW-SP wynosi 15 pkt. Wynik kwestionariusza zawiera się w przedziale od 0 (najgorsza ocena) do 100 (najlepsza ocena).⁴³

13.3.4 LBSS *behavior*, LBSS *worry*

LBSS *behavior* i LBSS *worry* (*ang. Low blood sugar survey behavior and worry*) to psychometryczne testy służące do oceny zachowań oraz obaw dotyczących niskiego poziomu cukru we krwi. Nie ustalono dla nich minimalnej istotnej różnicy (*ang. minimal important difference, MID*). Wynik testów zawiera się w przedziale LBSS *behavior*: od 10 (najgorsza ocena) do 50 (najlepsza ocena); LBSS *worry*: od 27 (najgorsza ocena) do (najlepsza ocena) 135.⁴⁴

13.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR

Tab. 62. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań w tórnymch
<p>1. Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i>?</p> <p>Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.</p> <p><i>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.</i></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><i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></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</p>

<p>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><i>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).</i></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><i>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.</i></p>
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p> <p><i>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”.</i></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><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p> <p><i>Uwaga: może uwzględnić narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jada, 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; nie dopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p><i>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.</i></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 χ^2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>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.</i></p>
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo o tendencyjności publikacyjnej (ang. publication bias)?</p> <p>Ocena błędów publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>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.</i></p>
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</p>

Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.

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

13.5 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 63. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
BADANIA PIERWOTNE		
1	Giorgino 2015 (AWARD-2)	Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Gliclazide (AWARD-2). <u>Abstrakt:</u> Reaney M.; Yu M.; Van Brunt K.; Pechtner V.; Hayes R.P. Patient-Reported Outcomes with Once Weekly Dulaglutide Vs. Insulin Glargine (Award-2). Diabetes 63 A251.
2	Dungan 2014 (AWARD-6)	Kathleen M Dungan, Santiago Tofé Povedano, Thomas Forst, José G González González, Charles Atisso, Whitney Sealls, Jessie L Fahrback. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial Lancet 2014; 384: 1349-57. <u>Abstrakt:</u> Kristina S. Boye, Marina Yu, Kate van Brunt, Jessie L. Fahrback. Patient-reported outcomes with once weekly dulaglutide 1.5 mg versus once daily liraglutide 1.8 mg. Diabetologia 57(1):S369-S370.
BADANIA WTÓRNE		
1	Singh 2017	Sonal Singh, Eugene E. Wright Jr., Anita YM Kwan, Juliette C. Thompson, Iqra A. Syed, Ellen E. Korol, Nathalie A. Waser, Maria B Yu, Rattan Juneja. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. doi: 10.1111/dom.12805
2	Htike 2016	Zin Z Htike, Francesco Zaccardi, Dimitris Papamargaritis, David R Webb, Kamlesh Khunti, Melanie J Davies. Efficacy and Safety of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes. Systematic review and mixed-treatment comparison analysis. doi: 10.1111/dom.12849.
3	Li 2016	Zhixia Li, Yuan Zhang, Xiaochi Quan, Zhirong Yang, Xiantao Zeng, Linong Ji, FengSun, Siyan Zhan. Efficacy and Acceptability of Glycemic Control of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists among Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS ONE 11 (5): e0154206. doi: 10.1371/journal.pone.0154206
4	Xue 2016	X. Xue, Z. Ren, A. Zhang, Q. Yang, W. Zhang, F. Liu. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide and liraglutide in type 2 diabetes: a systemic review of randomised controlled trials. nt J Clin Pract, August 2016, 70, 8, 649-656. doi: 10.1111/ijcp.12847.
5	Zaccardi 2016	Francesco Zaccardi, MD; Zin Zin Htike, MD; David R. Webb, PhD; Kamlesh Khunti, PhD; and Melanie J. Davies, MD. Benefits and Harms of Once-Weekly Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Treatments: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2016; 164:102-113. doi: 10.7326/M15-1432.
6	Zhang 2016	Lin Zhang, Mei Zhang, Yuwei Zhang, Nanwei Tong. Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review. Scientific Reports 6:18904 DOI: 10.1038/srep18904.
7	Karagiannis 2015	T. Karagiannis, A. Liakos, E. Bekiari, E. Athanasiadou, P. Paschos, D. Vasilakou, M. Mainou, M. Rika, P. Boura, D. R. Matthews, Tsapas. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes, Obesity and

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Metabolism 17:1065-1074,2015.
8	Sun 2015	Feng Sun PhD Shanshan Wu MPH Shuxia Guo MPH Kai Yu PhD Zhirong Yang MPH Lishi Li Yuan Zhang MPH Xiaochi Quan Linong Ji PhD Siyan Zhan PhD. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Research and Clinical Practice. S0168-8227(15)00341-1.
9	Gu 2016	Jianqiu Gu, Xin Meng, Yan Guo, Lei Wang, Hongzhi Zheng, Yixuan Liu, Bingshu Wu & Difei Wang. The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a metaanalysis of randomized controlled trials. 1Scientific RepoRts 6:32714 DOI: 10.1038/srep32714.
10	Kayaniyil 2016	Kayaniyil S, Lozano-Ortega G, Bennett H. A, Johnsson K, Shaunik A, Grandy S, Kartman B. A Network Meta-Analysis Comparing Exenatide Once Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Ther DOI 10.1007/s13300-016-0155-1.
BADANIA OBSERWACYJNE		
1	Göke 2017	Göke R, Marck C, Zerth G, Niemetz I, Klepzig C. Real-World-Wirkungen von Dulaglutide bei Patienten, betreut in Diabetologischen Schwerpunktpraxen. Diabetologie und Stoffwechsel 2017. doi: 10.1055/s-0042-124422.
BADANIA DODATKOWE (jakość życia)		
1	Yu 2017	Patient-reported outcome results in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD phase III clinical trial programme. Diabetes, Obesity and Metabolism 18:419-424,2016.

13.6 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tab. 64. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
1.	Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrback JL, Milicevic Z. Once-Weekly Dulaglutide Versus Bedtime Insulin GLARGine, Both in Combination with Prandial Insulin Lispro, in Patients with Type 2 Diabetes (Award-4): A Randomised, Open-Label, Phase 3, Non-Inferiority Study. Lancet 385(9982): 2057-2066.	niewłaściwy komparator - insulina glargine + insulina lispro
Badania wtórne		
1	Guo H., Yang Q., Dong J., Lin L., Zhang W., Liu F.: Tumour Risk with Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. Clin Drug Investig DOI 10.1007/s40261-016-0389-8.	brak cech przeglądu systematycznego - dane uzyskano tylko z ClinicalTrials.gov
2	Kaspar A., Reichert J.: Future directions for peptide therapeutics development Drug Discovery Today, July 2013.	brak cech przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
3	Katout M, Zhu H, Rutsky J, Shah P, Brook R, D, Zhong J, Rajagopalan S. Effect of GLP-1 Mimetics on Blood Pressure and Relationship to Weight Loss and Glycemia Lowering: Results of a Systematic Meta-Analysis and Meta-Regression. <i>American Journal of Hypertension</i> 27(1) January 2014.	brak osobnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla DUL
4	Kim Y. G., Hahn S., Oh T. J., Park K. S., Cho Y. M. Differences in the HbA1c-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 16: 900-909, 2014	niewłaściwa populacja
5	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>Journal of Diabetes</i> 6 (2014) 260-266	brak osobnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla DUL
6	Mannucci E, Mosenzon O, Avogaro A: Analyses of Results from Cardiovascular Safety Trials With DPP-4 Inhibitors: Cardiovascular Outcomes, Predefined Safety Outcomes, and Pooled Analysis and Meta-analysis. <i>Diabetes Care</i> 2016;39(Suppl. 2): S196-S204 DOI: 10.2337/dcS15-3024.	brak cech przeglądu systematycznego - dane uzyskano tylko z 1 bazy danych
7	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 research and clinical practice</i> 103 (2014) 269-2.	brak osobnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla DUL
8	Shyangdan D. S, Royle P. L, Clar C, Sharma P, N, Waugh N. R. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis <i>BMC Endocrine Disorders</i> 2010, 10:20.	brak osobnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla DUL
9	Sun F, Yu K, Wu S, Zhang Y, Yang Z, Shi L, Ji L, Zhan S. Cardiovascular safety and glycemic control of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: A pairwise and network meta-analysis. <i>Diabetes research and clinical practice</i> 98 (2012) 386-395.	brak osobnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla DUL
10	Sun F, Chai S, Yu K, Quan X, Yang Z, Wu S, Zhang Y, Linong Ji, Jun Wang, Luwen Shi. Gastrointestinal Adverse Events of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Diabetes Technology & Therapeutics</i> Volume 17, Number 1, 2015	brak osobnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla DUL
11	Cheng J. W. M, Badreldin H. A, Patel D. K., Bhatt S. H. Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases. ISSN: 0300-7995 (Print) 1473-4877 (Online) Journal homepage: http://www.tandfonline.com/loi/icmo20 .	brak osobnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla DUL
12	Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz M. S., Meier J. J., Nauck M. A. Occurrence of nausea, vomiting, and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials.	brak cech przeglądu systematycznego - dane uzyskano tylko z 1 bazy danych
13	Bonadonna R Ca, Borghi Cb, Consoli Ac, Volpe Md. Novel antidiabetic drugs and cardiovascular risk: primum non nocere. 10.1016/j.numecd.2016.05.007.	brak osobnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla DUL

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
14	Boustani M. A., Pittman I., Yu M., Thieu V. T., Varnado O. J., Juneja R. Similar efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in patients with type 2 diabetes aged \geq 65 and <65year	brak cech przeglądu systematycznego
15	Umpierrez G. E., Pantalone K. M., Kwan A. Y. M., Zimmermann A. G., Zhang N., L. Fernández Landó. Relationship between weight change and glycaemic control in patients with type 2 diabetes receiving once-weekly dulaglutide treatment. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 18:615-622, 2016.	brak cech przeglądu systematycznego
16	Fahrbach J. L., Fu H., Shurzinske L., Skrivaneck Z., Martin S. Network meta-analysis accurately predicted the outcome of a subsequent randomised trial comparing once weekly dulaglutide 1.5 mg and once daily liraglutide 1.8 mg. <i>Int J Clin Pract</i> , March 2016, 70, 3, 218-221 doi: 10.1111/ijcp.12775.	brak cech przeglądu systematycznego
17	Ferdinand K. C., Botros F. T., Atisso C. A., Sager P. T. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. Ferdinand et al. <i>Cardiovasc Diabetol</i> (2016) 15:38 DOI 10.1186/s12933-016-0355-z. <i>J Clin Pract</i> , March 2016, 70, 3, 218-221. doi: 10.1111/ijcp.12775	brak cech przeglądu systematycznego
18	Kim J. Y., Yang S., Lee J. I., Chang M., J. Cardiovascular Effect of Incretin-Based Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta Analysis. <i>PLOS ONE</i> DOI: 10.1371/journal.pone.0153502.	brak osobnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla DUL
19	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> DOI 10.1007/s12325-016-0432-4.	brak cech przeglądu systematycznego
20	Gelhorn HL, Poon JL, Davies EW, Paczkowski R, Curtis SE, Boye KS. Evaluating preferences for profiles of GLP-1 receptor agonists among injection-naïve type 2 diabetes patients in the UK. http://doi.org/secure.sci-hub.tz/10.2147/PPA.S90842 .	brak cech przeglądu systematycznego
21	Song Ding, Yong-ping Du, Nan Lin, Yuan-yuan Su, Fan Yang, Ling-cong Kong, Heng Ge, Jun Pu, Ben He. Effect of glucagon-like peptide-1 on major cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>International Journal of Cardiology</i> 222 (2016) 957-962.	brak osobnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla DUL

13.7 Krytyczna ocena badań

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę 2 badań RCT i 10 opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

BADANIA PIERWOTNE

1. AWARD-2					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie typu <i>open-label</i> *	bd	<p><u>Dorośli na cięciż:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA1c $\geq 7.0\%$ [≥ 53 mmol/mol] i $\leq 11.0\%$ [≤ 97 mmol/mol]; - BMI ≥ 23 i ≤ 45 kg/m² - utrzymującą się przez 3 miesiące stałą masę ciała, która nie była optymalnie kontrolowana z 1, 2 lub 3 dostutymi lekami przeciwhiper glikemicznymi (spośród których jeden miał być metforminą lub sulfonilomocznikiem) przez okres co najmniej 3 miesięcy. 	dula glutyd, insulina glargine	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c w 52 tyg; • zmiana FSG; • zmiana SMPG; • zmiana masy ciała; • odsetek chorych z HbA1c $< 7.0\%$; • odsetek chorych z HbA1c $< 6.5\%$; • ocena gospodarki lipidowej i węglowodanowej; • zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii. 	wg ADTMIT: (IA wg JADAD: 4
kryteria włączenia			kryteria wyłączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • HbA1c $\geq 7.0\%$ [≥ 53 mmol/mol] i $\leq 11.0\%$ [≤ 97 mmol/mol]; • BMI ≥ 23 i ≤ 45 kg/m²; • utrzymująca się przez 3 miesiące stała waga, która nie była optymalnie kontrolowana z 1, 2 lub 3 dostutymi lekami przeciwhiper glikemicznymi (spośród których jeden miał być metforminą lub sulfonilomocznikiem) przez okres co najmniej 3 miesięcy. 			<ul style="list-style-type: none"> • insulinoterapia w przeszłości lub terapia lekami z grupy agonistów receptora GLP- w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie. 		
komentarz					
*badanie przeprowadzone bez zaślepienia dla porównania DUL vs GLA, zaślepieno jedynie dawkę dula glutydu.					
2. AWARD-6					
metoda badania	liczba ośrodków i ich lokalizacja	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania

wielkość odkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy typu open-label, w grupach równoległych, non-inferiority.	62 ośrodki, 9 państw (Czechy, Niemcy, Węgry, Meksyk, Polska, Rumunia, Hiszpania, Słowacja, USA)	Pacjenci z cukrzycą typu 2: - HbA1c \geq 7,0% [\geq 53 mmol/mol] i \leq 10,0% [\leq 86 mmol/mol]; - wiek \geq 18 lat - BMI \leq 45 kg/m ² - przyjmujący stałą dawkę metforminy (\geq 1500 mg/d) przez 3 miesiące lub dłużej.	dulaglutyd, liraglutyd	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c w 26 tyg; zmiana FSG; zmiana SMPG; zmiana PPG; zmiana masy ciała; odsetek chorych z HbA1c < 7,0%; odsetek chorych z HbA1c < 6,5%; jakość życia; ocena gospodarki lipidowej i węglowodanowej; zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii. 	wg ADTMIT: 1A wg JADAD: 4
kryteria włączenia		kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat HbA1c \geq 7,0% [\geq 53 mmol/mol] i \leq 10,0% [\leq 86 mmol/mol]; BMI \leq 45 kg/m² stosowanie stałej dawki metforminy (\geq 1500 mg/d) przez 3 miesiące lub dłużej.		<ul style="list-style-type: none"> stosowanie innych leków przeciwhiperglikemicznych; stężenie kalcytoniny w surowicy \geq 5,79 pmol/L (u mężczyzn \geq 132,6 pmol/L, u kobiet \geq 123,86 pmol/L); klirens kreatyniny \leq 60 mL/min; zapalenia trzustki; skorzenia układu sercowo-naczyniowego. 			
komentarz					
-					

BADANIA WTÓRNE

1. Singh 2016				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny i metaanaliza	badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	GLP-1 (dulaglutyd, liraglutyd, eksenatyd) insuliny bazowe	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana HbA1c Zmiana masy ciała Hipoglikemia – odsetek pacjentów Schorzenia układu pokarmowego – odsetek pacjentów
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
EMBASE, MEDLINE, CENTRAL, Pubmed z datą odcięcia do 9.09.2016 r.			15 badań RCT i 11 metaanaliz, w tym m.in: DUL 0,75 mg vs GLA (2 badania RCT) DUL 1,5 mg vs GLA (1 badanie RCT) LIR 1,8 mg vs GLA (2 badania RCT)	
komentarz				
-				

2. Gu 2016				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny i metaanaliza	badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	liraglutyd, placebo, sitagliptyna, glimepiryd, dulaglutyd, insulina glargine, NPH	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana HbA1c Zmiana FPG Zmiana PPG Zmiana masy ciała Zmiana DBP Zmiana SBP Pozostałe ZN – odsetek pacjentów
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	

PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library z datą odcięcia 3.02.2016	9 badań RCT
komentarz	
-	

3. Hb1c 2016				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny i metaanaliza	badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	GLP-1 (m.in.: dulaglutyd, albiglutyd, eksena tyd, liraglutyd) placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c • Zmiana FPG • Zmiana masy ciała • Zmiana DBP • Zmiana SBP • Hipoglikemia – odsetek pacjentów • Schorzenia układu pokarmowego – odsetek pacjentów • Pozostałe ZM – odsetek pacjentów
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, ISI Web of Science, Cochrane Library, z datą odcięcia do 3.06.2016 r.			34 badania RCT	
komentarz				
-				
4. Li 2016				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny i metaanaliza	badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	GLP-1 (m.in. dulaglutyd, liraglutyd, eksena tyd, taspoglutyd) placebo insulina glargine	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c • Hipoglikemia – odsetek pacjentów • Przerwanie badania – odsetek pacjentów

sieciowa				
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
EMBASE, MEDLINE, <i>Cochrane Library</i> , ClinicalTrials.gov, z datą odcięcia do 1.06.2014 r.			78 badań RCT z 13 preparatami z grupy GLP-1.	
komentarz				
-				

5. Kwartal 2016				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny i metaanaliza sieciowa	badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	GLP-1 (dulaglutyd, albiglutyd, eksenatyd, liraglutyd, lixisenatyd) placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c • Zmiana masy ciała • Zmiana SBP • Przerwanie badania – odsetek pacjentów • Pozostałe ZN – odsetek pacjentów
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Medline, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia 10.2014 Doniesienia konferencyjne (the European Association of the Study of Diabetes (EASD) 49th Annual Meeting (2013), and the American Diabetes Association (ADA) 73rd (2013) and 74th (2014) Scientific Sessions)			14 badań RCT	
komentarz				
-				

6. Zaccardi 2016				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny i metaanaliza	badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	GLP-1 (m.in. dulaglutyd, liraglutyd, eksena tyd, taspoglutyd, albiglutyd) placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c • Zmiana FPG • Hipoglikemia udokumentowana – odsetek pacjentów • Pozostałe ZN – odsetek pacjentów
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Bazy: PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, U.S. Food and Drug Administration, European Medicines Agency, ClinicalTrials.gov, doniesienia konferencyjne z datą odcięcia do 26.09.2015 r.			34 badania RCT	
Komentarz				
-				

7. Zhang 2016				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny i metaanaliza	badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	dulaglutyd, placebo, sitagliptin, eksena tyd, liraglutyd, insulina glargine, placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c • Zmiana FPG • Zmiana masy ciała • Hipoglikemia - odsetek pacjentów • Pozostałe ZN (schorzenia układu pokarmowego, zapalenia trzustki) – odsetek pacjentów
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, z datą odcięcia do 15.02.2015 r.			12 badań RCT	
Komentarz				
-				

B. Xue 2016				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny i metaanaliza	badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	dulaglutyd, liraglutyd, eksenatyd, ta.spoznlutyd, albiglutyd)	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c • Zmiana FBG • Zmiana masy ciała • Hipoglikemia - odsetek pacjentów • Pozostałe ZN - odsetek pacjentów
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
EMBASE, MEDLINE, <i>Cochrane Library</i> z datą odcięcia do 1.10.2015 r.			8 badań RCT	
komentarz				
-				

9. Karagiannis 2015				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny i metaanaliza	badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	GLP-1 (gulaglutyd, eksenatyd, albiglutyd) Placebo Metformina, glibepiryd, pioglitazon, sitagliptyna	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c • Zmiana FPG • Zmiana masy ciała • Zmiana SBP • Zmiana DBP • Częstość uderzeń serca • Hipoglikemia - odsetek pacjentów • Poważne ZN - odsetek pacjentów • Pozostałe ZN - odsetek pacjentów
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Medline, Embase, the <i>Cochrane library</i> z datą odcięcia 12.2014			33 badania RCT	

komentarz
-

10. Sum 2015				
metoda badania	rodzaj badań	populacja	interwencje	punkty końcowe
przeгляд systematyczny i metaanaliza sieciowa	badania kliniczne z randomizacją	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	GLP-1 (m.in. dulaglutyd, liraglutyd, eksenatyd) placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c • Zmiana SBP • Zmiana DBP • Tętno serca
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Medline, Embase, the Cochrane library, clinicaltrials.govz datą odcięcia 5.04.2014			16 badań RCT	
komentarz				
-				

13.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ²

Tab. 65. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, min.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.3	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 2.1.5)
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4	Szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (Aneks 1)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1, 3.2	tak
	metodyki badań?	3.1, 3.2	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2, 4.2.1	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	5, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.5	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.4	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 13.6	tak

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1 (tab. 8, 9, 10)	tak
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		
	- wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.2 (tab. 12)	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1 (tab. 8)	wskazano, że badania były randomizowane
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.5 (tab. 17, 18, 19)	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1 (tab. 9)	wskazano liczebność i dawkowanie w grupach interwencji i komparatora
	wykażu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.6 (tab. 16)	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przeżyły uczęszczanie w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.8 (tab. 20)	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1 (tab. 10)	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 i 6	tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA	6	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

14 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	19
Tab. 2. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych.....	22
Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutylu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 20.04.2017 r.....	29
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutylu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 20.04.2017 r.....	29
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutylu w systemie bazy the Cochrane Library do dnia 20.04.2017 r.....	29
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutylu w systemie bazy the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) do dnia 20.04.2017 r.....	30
Tab. 7. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	34
Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	48
Tab. 9. Charakterystyka interwencji i komparatorów w badaniach pierwotnych włączonego do opracowania.....	49
Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	50
Tab. 11. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.....	51
Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	51
Tab. 13. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.....	54
Tab. 14. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.....	56
Tab. 15. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.....	57
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.....	58
Tab. 17. Charakterystyka populacji docelowej w badaniu pierwotnym AWARD-2, cz. 1.....	60
Tab. 18. Charakterystyka populacji docelowej w badaniu pierwotnym AWARD-2, cz. 2.....	60
Tab. 19. Charakterystyka populacji docelowej w badaniu pierwotnym AWARD-6.....	60
Tab. 20. Chorzy, którzy nie ukończyli badania w badaniach pierwotnych, n (%).	62
Tab. 21. Chorzy, którzy ukończyli badania.....	63
Tab. 22. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – kontrola glikemii w okresie 52-tyg i 78 tyg.....	67
Tab. 23. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – HbA1c, FSG, SMPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg.....	70
Tab. 24. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – HbA1c, FSG, SMPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 78-tyg.....	72
Tab. 25. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c \leq 6,5% w okresie 52-tyg i 78-tyg.....	74
Tab. 26. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c \leq 6,5%, w okresie 52-tyg i 72-tyg.....	75
Tab. 27. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – masa ciała.....	76
Tab. 28. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – masa ciała – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg.....	77

Tab. 29. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – gospodarka węglowodanowa i lipidowa, w okresie 52-tyg i 78-tyg.....	78
Tab. 30. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA. Glukagon na czczo – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg.....	79
Tab. 31. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – jakość życia w okresie 52-tyg i 78 tyg.....	80
Tab. 32. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA. Jakość życia – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78 tyg.....	81
Tab. 33. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – kontrola glikemii w okresie 26-tyg.....	83
Tab. 34. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – HbA1c, FSG, PPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg.....	84
Tab. 35. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5% w okresie 26-tyg.....	85
Tab. 36. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5%, w okresie 26-tyg.....	85
Tab. 37. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – masa ciała.....	87
Tab. 38. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – masa ciała – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg.....	87
Tab. 39. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – parametry lipidowe, w okresie 26-tyg.....	88
Tab. 40. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg. Parametry lipidowe – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg.....	88
Tab. 41. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – jakość życia w okresie 26-tyg.....	90
Tab. 42. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg. Jakość życia – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg.....	90
Tab. 43. Wyniki porównania bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – hipoglikemia w okresie 52-tyg i 78-tyg.....	94
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – epizody hipoglikemii, w okresie 52-tyg (IRD, IRR).....	95
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – epizody hipoglikemii, w okresie 78-tyg (IRD, IRR).....	96
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 52-tyg.....	99
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 78-tyg.....	102
Tab. 48. Wyniki porównania bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w okresie 52-tyg i 78-tyg.....	106
Tab. 49. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – SBP, DBP, częstość rytmu serca – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg.....	107
Tab. 50. Wyniki porównania bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – pozostałe zdarzenia niepożądane, w okresie 52-tyg i 78-tyg.....	108
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z pozostałymi zdarzeniami niepożądanymi, w okresie 52-tyg.....	109
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z pozostałymi zdarzeniami niepożądanymi, w okresie 78-tyg.....	112

Tab. 53. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 26-tyg.	115
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 26-tyg.	115
Tab. 55. Wyniki porównania bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w okresie 26-tyg.	118
Tab. 56. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w okresie 26-tyg.	118
Tab. 57. Wyniki porównania bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – pozostałe zdarzenia niepożądane, w okresie 26-tyg.	119
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – pozostałe zdarzenia niepożądane, w okresie 26-tyg.	119
Tab. 59. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 20.04.2017 r.	123
Tab. 60. Przegląd badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu – data ostatniego przeszukania: 20.04.2017 r.	125
Tab. 61. Arkusz oceny badania wg Jadad.	141
Tab. 62. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR.	143
Tab. 63. Badania włączone do przeglądu systematycznego.	146
Tab. 64. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.	147
Tab. 65. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.	158

15 Spis ilustracji

Rys 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla analizowanego problemu decyzyjnego (diagram QUOROM/PRISMA).....	46
Rys 2. Chorzy, którzy ukończyli badania (OR).....	63
Rys 3. Chorzy, którzy ukończyli badania (RD).....	64
Rys 4. HbA1c – zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 52-tyg i 78-tyg, DUL 1,5 mg vs GLA, (%).....	69
Rys 5. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – HbA1c, FSG, SMPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg, (MD).....	71
Rys 6. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – HbA1c, FSG, SMPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 78-tyg, (MD).....	73
Rys 7. Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5% w okresie 52-tyg i 78-tyg, DUL 1,5 mg vs GLA.....	74
Rys 8. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5% w okresie 52-tyg i 72-tyg, (OR).....	75
Rys 9. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5% w okresie 52-tyg i 72-tyg, (RD).....	76
Rys 10. Masa ciała – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg, DUL 1,5 mg vs GLA, (kg).....	77
Rys 11. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – masa ciała – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg, (MD).....	77
Rys 12. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA. Glukagon na czczo – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg, (MD).....	79
Rys 13. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA. Jakość życia – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78 tyg, (MD).....	82
Rys 14. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – HbA1c, FSG, PPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg, (MD).....	84
Rys 15. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5%, w okresie 26-tyg, (OR).....	85
Rys 16. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5%, w okresie 26-tyg, (RD).....	86
Rys 17. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – masa ciała – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg, (MD).....	87
Rys 18. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg. Parametry lipidowe – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg, (MD).....	89
Rys 19. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg. Jakość życia – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 26-tyg, (MD).....	91
Rys 20. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 52-tyg, (OR).....	100
Rys 21. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 52-tyg, (RD).....	101
Rys 22. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 78-tyg, (OR).....	103
Rys 23. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 78-tyg, (RD).....	104

Rys 24. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – SBP, DBP, częstość rytmu serca – zmiana w stosunku do wartości początkowej, w okresie 52-tyg i 78-tyg, (MD).....	107
Rys 25. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z pozostałymi zdarzeniami niepożądanymi, w okresie 52-tyg (OR).....	110
Rys 26. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z pozostałymi zdarzeniami niepożądanymi, w okresie 52-tyg (RD).....	111
Rys 27. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z pozostałymi zdarzeniami niepożądanymi, w okresie 78-tyg (OR).....	113
Rys 28. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs GLA – odsetek pacjentów z pozostałymi zdarzeniami niepożądanymi, w okresie 78-tyg (RD).....	114
Rys 29. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 26-tyg, (OR).....	116
Rys 30. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – odsetek pacjentów z hipoglikemią, w okresie 26-tyg, (RD).....	117
Rys 31. Analiza skuteczności DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w okresie 26-tyg, (MD).....	118
Rys 32. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – pozostałe zdarzenia niepożądane, w okresie 26-tyg, (OR).....	120
Rys 33. Analiza bezpieczeństwa DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg – pozostałe zdarzenia niepożądane, w okresie 26-tyg, (RD).....	121

16 Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
- ² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ³ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrzných 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- ⁴ World Health Organization. About Diabetes. http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html [dostęp: 01.02.2017 r.].
- ⁵ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Seventh edition. 2015.
- ⁶ Diabetologia. Wybrane zagadnienia. Praca zbiorowa pod kierownictwem: Karnafel W. Dział Wydawnictw Akademii Medycznej. Warszawa, 2000.
- ⁷ International Diabetes Federation. http://apps.who.int/diabetes/country-profiles/pol_en.pdf?ua=1 [dostęp: 07.01.2017 r.].
- ⁸ Główny Urząd Statystyczny, Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2015 r. www.gus.gov.pl [dostęp: 07.01.2017 r.]
- ⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Przejrzystości. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2016 z dnia 18 października 2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tresiba (insulinum deludec). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/114/REK/RP_65_2016_Tresiba.pdf [dostęp: 07.01.2017 r.].
- ¹⁰ Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce — program pilotażowy. Diabetologia Kliniczna 2012;1(1):3-11.
- ¹¹ Raport Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. <http://www.mapypotrzebzdrowotnych.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2017/01/polska---01.30.pdf> [dostęp: 04.01.2017].
- ¹² [redacted] Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m². Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2017.
- ¹³ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format. <http://www.cochrane.org/handbook/box-64b-cochrane-highly-sensitive-search-strategy-identifying-randomized-trials-medline-sen> [dostęp 04.01.2017].
- ¹⁴ U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 04.01.2017].
- ¹⁵ Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [dostęp 04.01.2017].

- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2014.
- ¹⁸ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- ¹⁹ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ²⁰ Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- ²¹ European Medicines Agency (EMA): <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 11.02.2017].
- ²² Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp: 11.02.2017].
- ²³ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) <http://www.adrreports.eu/en/index.html> [dostęp: 11.02.2017].
- ²⁴ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2016.
- ²⁵ Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12; 352(9131):854-65.
- ²⁶ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12; 321(7258):405-12.
- ²⁷ Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, Hoogwerf BJ, Gao A, Boardman MK, Fineman M, Porter L, Schernthaner G. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013 Jan 12; 381(9861):117-24.
- ²⁸ D. Russell-Jones, A. Vaag, O. Schmitz, B. K. Sethi, N. Lalic, S. Antic, M. Zdravkovic, G. M. Ravn, R. Simó. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* DOI 10.1007/s00125-009-1472-y.
- ²⁹ J. L. Fahrback, H. Fu, L. Shurzinske, Z. Skrivanek, S. Martin. Network meta-analysis accurately predicted the outcome of a subsequent randomised trial comparing once weekly dulaglutide 1.5 mg and once daily liraglutide 1.8 mg. *Int J Clin Pract*, March 2016, 70, 3, 218-221. doi: 10.1111/ijcp.12775.
- ³⁰ Bayona, J. G., C. Castañeda-Cardona. Systematic Review of Efficacy and Safety of Dulaglutide Compared with Other Antidiabetic Drugs. *Value in Health* 19(3): A199.
- ³¹ Cummings, M., R. Gentilella. Effect of Baseline Body Mass Index (Bmi: <30kg/M2, \geq 30 to <35kg/M2 and \geq 35kg/M2) on Glycaemic Response and Weight Change in Patients with Type 2 Diabetes with Baseline HbA1c \geq 7.5% after Treatment with the Once Weekly Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist (Glp-1ra) Dulaglutide and Active Comparators in Five Clinical Studies (Award 1-5).
- ³² Vázquez, L. A., E. Jódar. Improvement in HbA1c in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Once Weekly Dulaglutide across Baseline Body Mass Index (Bmi) Subgroups at 26 or 52 Weeks. *Diabetologia* 58(1): S376.
-

- ³³ Charakterystyka Produktu Leczniczego Trulicity: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141121130063/anx_130063_pl.pdf [dostęp: 8.03.2017].
- ³⁴ Karolin Bettge, Melanie Kahle, Mirna S. Abd El Aziz, Juris J. Meier, Michael A. Nauck. Occurrence of nausea, vomiting, and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. 10.1002/dom.12824.
- ³⁵ Matteo Monami, Ilaria Dicembrini, Camilla Nardini, Edoardo Mannucci. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Research and Clinical Practice* 103 (2014) 269-275.
- ³⁶ M. A. Boustani, I. Pittman, M. Yu, V. T. Thieu, O. J. Varnado, R. Juneja. Similar efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in patients with type 2 diabetes aged ≥ 65 and < 65 years. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 18:820-828, 2011.
- ³⁷ EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.
- ³⁸ Mulhern B, Meadows K. Estimating the minimally importance difference (MID) of the Diabetes Health Profile – 18 (DHP-18) for Type 1, and Type 2 Diabetes Mellitus. HEDS Discussion Paper 11/08.
- ³⁹ Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005 Aug;14(6):1523-32.
- ⁴⁰ Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health.* 2010;13(2):289-97.
- ⁴¹ Bernert S, Fernández A, Haro J.M. i wsp. Comparison of different valuation methods for population health status measured by the EQ-5D in three European countries. *Value in Health* 2009; 12 (5): 750-758.
- ⁴² Hayes RP, Schultz EM, Naegeli AN, Curtis BH. Test-retest, responsiveness, and minimal important change of the ability to perform physical activities of daily living questionnaire in individuals with type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 1118-1125.
- ⁴³ Hayes RP, DeLozier AM. Reliability, validity, and responsiveness of the impact of weight on self-perceptions questionnaire (IW-SP) in individuals with type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 210-214.
- ⁴⁴ Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care* 1987; 10:617-621.