

**Liraglutyd (Victoza®)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z cukrzycą typu 2**

Analiza kliniczna



Autorzy raportu:

[Redacted text]

Wkład pracy:

[Redacted text]

Adres do korespondencji:

[Redacted text]

Konflikt interesów:

[Redacted text]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[Redacted text]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted text]

Cytowanie:

[Redacted text]

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania liraglutynu (LIR, Victoza®, Novo Nordisk Pharma) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy (MET) oraz pochodnej sulfonilomocznika (SUL), z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² w porównaniu z insuliną bazową.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem liraglutyn powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy u pacjentów, u których po 12 miesiącach terapii stwierdzono obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1% oraz spadek masy ciała o co najmniej 3%. W związku z powyższym warunkiem stosowanie liraglutynu po roku terapii będzie kontynuowane u pacjentów z największymi korzyściami klinicznymi, co dodatkowo pomoże zoptymalizować wydatki płatnika. Mając na uwadze, że powyższe ograniczenie ma charakter wtórny, nie zostało ono formalnie uwzględnione w ramach analizy klinicznej.

Za komparatory dla liraglutynu przyjęto kolejne opcje lecznicze wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 r.¹ aktualnie refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w cukrzycy typu 2, tj. stosowanie insulin bazowych (insulina NPH i insulina glargine).

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

Metody

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

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa 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. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 27.03.2017 (data ostatniej aktualizacji).

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo liraglutynu oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Jako dodatkowe dowody naukowe do przeglądu włączono badania nierandomizowane.

Zważając na niską jakość tego typu badań, celem podniesienia wiarygodności analizy, poszukiwano jedynie badań nierandomizowanych o dużych liczebnościach pacjentów ($N \geq 500$ pacjentów). Mając na uwadze przewlekły i postępujący charakter cukrzycy typu 2 oraz stosunkowo krótkie okresy obserwacji w badaniach randomizowanych oraz niską jakością badań nierandomizowanych, a także wpływ cukrzycy na podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe, do analizy dodatkowo włączono badanie LEADER – długofalowe badanie RCT o dużej liczebności pacjentów, mające na celu ocenę wpływu stosowania liraglutynu dodanego do opieki standardowej na wyniki w zakresie układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo.

Biorąc pod uwagę spodziewaną ograniczoną ilość danych w tak ściśle określonej docelowej populacji chorych ($BMI \geq 35$ kg/m², poziom HbA1c $\geq 8\%$, pochodna sulfonilomocznika i metformina jako dodatkowo stosowane doustne leki przeciwcukrzycowe), analizę kliniczną przeprowadzono również w populacji ogólnej bez uwzględnienia BMI, HbA1c oraz rodzaju doustnych leków przeciwcukrzycowych stosowanych wraz z liraglutynem i komparatorami.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 27 marca 2017 r. (data ostatniej aktualizacji przeglądu) zidentyfikowano 2 randomizowane kontrolowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące liraglutyd z insuliną glargine, które włączono do niniejszego przeglądu.

Do głównego badania włączonego do przeglądu (badanie LEAD-5) włączano pacjentów po nieskuteczności sulfonilomocznika i metforminy. Dodatkowo dostępne dane nieopublikowane pozwoliły na wyodrębnienie subpopulacji chorych spełniającej kryteria określone dla populacji docelowej. Wyniki dla subpopulacji chorych z $BMI \geq 35$ kg/m² przyjęto na podstawie danych z raportu HTA złożonego w procesie oceny technologii medycznych przez NICE (analiza *post-hoc*).

Do przeglądu włączono również badanie EAGLE, do którego włączano chorych po nieskuteczności metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, lekami z grupy DPP-4 albo glinidami. W publikacji z badania EAGLE nie zamieszczono osobnych wyników dla populacji pacjentów stosujących metforminę w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem. Ponadto po włączeniu do badania EAGLE u pacjentów stosujących pochodne sulfonilomocznika przerywano ich zażywanie lub redukowano dawkę. Populacja w badaniu EAGLE nie jest więc zgodna z wnioskowanym wskazaniem i mając na uwadze zidentyfikowaną heterogeniczność, wyniki z niej zostały przedstawione oddzielnie jako dodatkowy dowód naukowy.

We włączonych do analizy badaniach randomizowanych analizowano dawkę LIR 1,8 mg. Dla dawki LIR 1,2 mg wyniki porównania z GLA były ekstrapolowane na podstawie serii badań LEAD (szczegółowy opis metodyki w tekście).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania liraglutynu w pośrednim porównaniu do insuliny NPH:

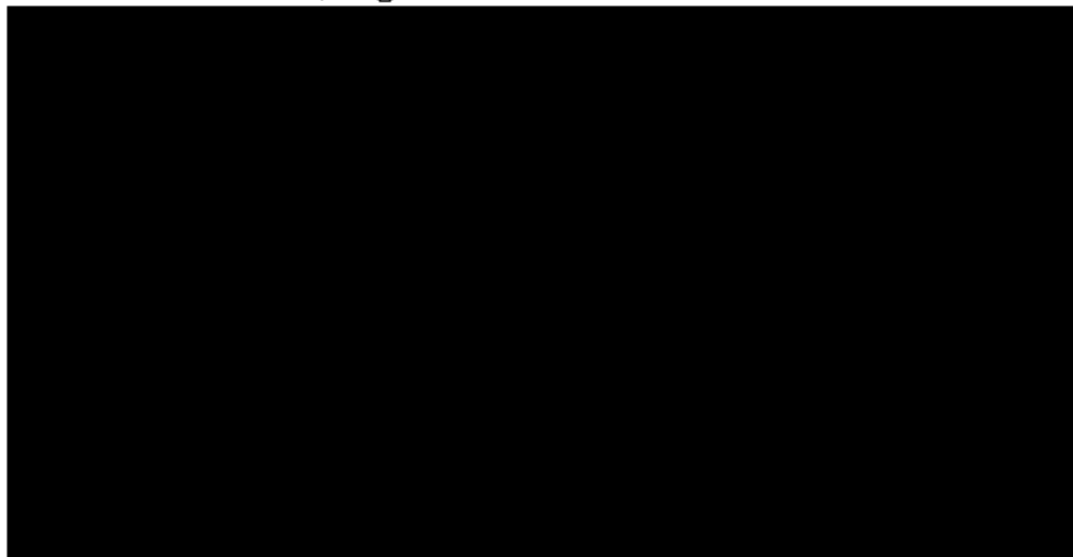
- Wyniki raportu HTA ocenionego przez AOTMiT w marcu 2013 r. (Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa AOTMiT) wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH.
- W związku z powyższym, wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania liraglutynu i insuliny glargine jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH.

- Wyższość kliniczna liraglutytu nad insuliną glargine przedstawiona poniżej będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH.
- Przy ograniczeniach porównania pośredniego liraglutytu oraz insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy.

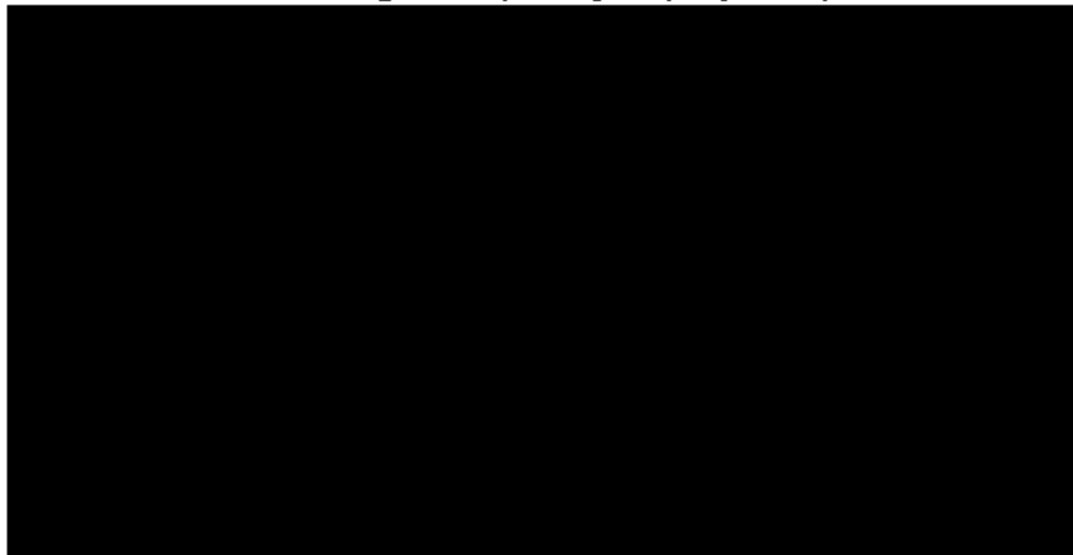
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania liraglutytu w bezpośrednim porównaniu do insuliny glargine **po nieskuteczności MET + SUL:**

Populacja docelowa (HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²):

- **ocena skuteczności - LIR 1,8 mg vs GLA:**



- **ocena skuteczności - LIR 1,2 mg vs GLA (ekstrapolacja wyników):**



Populacja ogólna:

- **ocena skuteczności - LIR 1,8 mg vs GLA (badanie LEAD-5; średnia dawka GLA po 26 tyg. badania: 24 IU):**
 - w grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do GLA (MD=-0,24% [95% CI: -0,39; -0,08], p<0,05), uzyskując istotnie statystycznie niższe wartości końcowe (MD=-0,20%

- [95% CI: -0,37; -0,03], $p < 0,05$]; w odniesieniu do poziomu FPG i PPG nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
- o w grupie LIR 1,8 mg istotnie statystycznie większa liczba chorych osiągnęła poziom HbA1c $\leq 6,5\%$ w porównaniu do GLA (RR=1,56 [95% CI: 1,17; 2,07], $p=0,002$, RD=0,13 [95% CI: 0,05; 0,22], $p=0,002$, NNT_{26 tyg}=8 [95% CI: 5; 21]); nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów z HbA1c $< 7\%$, FPG w zakresie 5-7,2 mmol/l oraz utraty z badania z powodu braku skuteczności terapii;
 - o stosowanie LIR 1,8 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, BMI i obwodu talii w porównaniu do grupy przyjmującej GLA (odpowiednio: MD=-3,43 kg [95% CI: -4,34; -2,52], $p < 0,05$; MD=-0,70 [95% CI: -0,96; -0,44], $p < 0,05$ oraz MD=-2,40 cm [95% CI: -3,14; -1,65], $p < 0,05$);
 - o różnice zmian poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów w grupie LIR 1,8 mg oraz GLA nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej;
 - o w grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP (wzrost SBP w grupie GLA) oraz istotnie statystycznie większy wzrost częstości rytmu serca w porównaniu do grupy GLA (odpowiednio: MD=-4,51 mmHg [95% CI: -6,82; -2,20], $p < 0,05$ oraz MD=2,54 [95% CI: 1,10; 3,98], $p < 0,05$); zmiany DBP były porównywalne w obu grupach;
- **ocena skuteczności - LIR 1,2 mg vs GLA (badanie LEAD-5; ekstrapolacja wyników; średnia dawka GLA po 26 tyg badania: 24 IU):**
 - o przyjmowanie LIR 1,2 mg może wiązać się z redukcją BMI i SBP, natomiast stosowanie GLA - wzrost wspomnianych parametrów, co z kolei może spowodować istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść LIR 1,2 mg (odpowiednio: MD=-0,52 [95% CI: -0,78; -0,26], $p < 0,05$ oraz MD=-4,65 mmHg [95% CI: -8,29; -1,01], $p < 0,05$);
 - o nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany poziomu HbA1c oraz wpływu na gospodarkę lipidową (poziom TC, LDL, HDL i TG);
 - **ocena bezpieczeństwa - LIR 1,8 mg vs GLA (badanie LEAD-5; średnia dawka GLA po 26 tyg badania: 24 IU):**
 - o w grupie LIR 1,8 mg częściej lub jednakowo często w porównaniu do GLA występowała hipoglikemia ciężka (RR=11,10 [95% CI: 0,62; 199,52], $p=ns$, RD=0,02 [95% CI: 0,001; 0,04], $p=0,04$, NNH_{26 tyg}=46 [95% CI: 23; 833]), jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej; epizody hipoglikemii łagodnej i nocnej występowały z porównywalną częstością w grupie LIR 1,8 mg oraz GLA;
 - o w grupie LIR 1,8 mg istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy GLA występowały zdarzenia niepożądane ogółem, nudności, biegunka oraz dyspepsja (odpowiednio: RR=1,20 [95% CI: 1,03; 1,39], $p=0,02$, RD=0,11 [95% CI: 0,02; 0,20], $p=0,02$, NNH_{26 tyg}=9 [95% CI: 5; 49]; RR=10,76 [95% CI: 3,34; 34,64], $p < 0,0001$, RD=0,13 [95% CI: 0,08; 0,17], $p < 0,00001$, NNH_{26 tyg}=7 [95% CI: 5; 11]; RR=7,73 [95% CI: 2,35; 25,40], $p=0,0007$, RD=0,09 [95% CI: 0,05; 0,13], $p < 0,0001$, NNH_{26 tyg}=11 [95% CI: 7; 21] oraz RR=6,30 [95% CI: 2,23; 17,83], $p=0,02$, RD=0,05 [95% CI: 0,01; 0,08], $p=0,009$, NNH_{26 tyg}=20 [95% CI: 11; 83]);

- o ciężkie zdarzenia niepożądane, wymioty, ból głowy, zapalenie nosogardła, utrata z badania ogółem oraz utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych występowały z porównywalną częstością w grupie LIR 1,8 mg oraz GLA;
- **ocena bezpieczeństwa – LIR 1,8 mg vs PLA (badanie LEAD-5; średnia dawka GLA po 26 tyg. badania: 24 IU):**
 - o w grupie LIR 1,8 mg częściej w porównaniu do PLA występowała hipoglikemia łagodna (RR=1,64 [95% CI: 1,04; 2,61], p=0,03, RD=0,11 [95% CI: 0,02; 0,20], p=0,02, NNH_{26 tyg.}=9 [95% CI: 5; 56]); epizody hipoglikemii ciężkiej oraz nocnej występowały z porównywalną częstością w obu grupach;
 - o w grupie LIR 1,8 mg istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy PLA występowały nudności (RR=3,97 [95% CI: 1,44; 10,94], p=0,008, RD=0,10 [95% CI: 0,05; 0,16], p=0,0003, NNH_{26 tyg.}=9 [95% CI: 6; 20]);
 - o dyspepsja oraz utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych występowały istotnie statystycznie częściej w grupie LIR 1,8 mg niż PLA, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (odpowiednio: RR=7,43 [95% CI: 0,99; 55,59], p=ns, RD=0,06 [95% CI: 0,02; 0,09], p=0,002, NNH_{26 tyg.}=17 [95% CI: 10; 49]; RR=5,45 [95% CI: 0,71; 41,71], p=ns, RD=5,45 [95% CI: 0,01; 0,07], p=0,02, NNH_{26 tyg.}=25 [95% CI: 13; 151]);
 - o zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, wymioty, biegunka, ból głowy, zapalenie nosogardła oraz utrata z badania ogółem występowały z porównywalną częstością w grupie LIR 1,8 mg oraz PLA.

Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania liraglutynu w bezpośrednim porównaniu do insuliny glargine **po nieskuteczności MET +/- SUL/DPP-4/glinidów:**

Populacja ogólna (dodatkowe dowody):

- **ocena skuteczności – LIR 1,8 mg vs GLA (badanie EAGLE; średnia dawka GLA po 24tyg. badania: 52 IU):**
 - o nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów z HbA1c < 7% (główny punkt końcowy w badaniu – nie udowodniono hipotezy *superiority* insuliny glargine względem liraglutynu);
 - o w grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do GLA (MD=0,15% [95% CI: 0,01; 0,29] p=0,04), uzyskując istotnie statystycznie wyższe wartości końcowe (MD=0,20% [95% CI: 0,07; 0,33], p=0,003) oraz mniejsze redukcje poziomu FPG i PPG odpowiednio MD=1,50 mmol/l [95% CI: 1,27; 1,73], p<0,00001 i MD=0,40 mmol/l [95% CI: 0,19; 0,61], p=0,0002), uzyskując istotnie statystycznie wyższe wartości końcowe (MD=1,70 mmol/l [95% CI: 1,45; 1,95], p<0,00001 i MD=0,50 mmol/l [95% CI: 0,25; 0,75], p<0,0001);
 - o stosowanie LIR 1,8 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała (w grupie LIR 1,8 mg obserwowano redukcję masy ciała, natomiast w grupie GLA odnotowano wzrost tego parametru; MD=-5,00 kg [-5,48; -4,52], p<0,00001);

- **ocena bezpieczeństwa – LIR 1,8 mg vs GLA (badanie EAGLE; średnia dawka GLA po 24tyg. badania: 52 IU):**
 - w grupie GLA częściej w porównaniu do LIR 1,8 mg występowały:
 - hipoglikemia objawowa (RR=0,39 [95% CI: 0,31; 0,48], p<0,00001, RD=-0,28 [95% CI: -0,33; -0,22], p<0,00001, NNT_{24 tyg.}=4 [95% CI: 4; 5]);
 - hipoglikemia objawowa potwierdzona stężeniem glukozy w osoczu ≤3,9 mmol/l (RR=0,33 [95% CI: 0,26; 0,43], p<0,00001, RD=-0,28 [95% CI: -0,33; -0,22], p<0,00001, NNT_{24 tyg.}=4 [95% CI: 4; 5]);
 - nocna hipoglikemia objawowa (RR=0,17 [95% CI: 0,10; 0,29], p<0,00001, RD=-0,15 [95% CI: -0,19; -0,12], p<0,00001, NNT_{24 tyg.}=7 [95% CI: 6; 9]);
 - nocna hipoglikemia objawowa potwierdzona stężeniem glukozy w osoczu ≤3,9 mmol/l (RR=0,18 [95% CI: 0,10; 0,31], p<0,00001, RD=-0,14 [95% CI: -0,17; -0,10], p<0,00001, NNT_{24 tyg.}=8 [95% CI: 6; 11]);
 - hipoglikemia objawowa potwierdzona stężeniem glukozy w osoczu ≤3,1 mmol/l (RR=0,26 [95% CI: 0,17; 0,39], p<0,00001, RD=-0,15 [95% CI: -0,20; -0,11], p<0,00001, NNT_{24 tyg.}=7 [95% CI: 6; 9]);
 - nocna hipoglikemia objawowa potwierdzona stężeniem glukozy w osoczu ≤3,1 mmol/l (RR=0,12 [95% CI: 0,05; 0,31], p<0,00001, RD=-0,07 [95% CI: -0,10; -0,05], p<0,00001, NNT_{24 tyg.}=14 [95% CI: 10; 21]);
 - nie odnotowano różnic w zakresie występowania epizodów ciężkiej objawowej hipoglikemii nocnej i ciężkiej hipoglikemii objawowej;
 - w grupie LIR 1,8 mg istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy GLA występowały:
 - zdarzenia niepożądane ogółem (RR=1,31 [95% CI: 1,18; 1,46], p<0,00001, RD=0,16 [95% CI: 0,10; 0,22], p<0,00001, NNH_{24 tyg.}=6 [95% CI: 4; 11]);
 - nudności (RR=11,30 [95% CI: 6,50; 19,65], p<0,00001, RD=0,28 [95% CI: 0,23; 0,32], p<0,00001, NNH_{24 tyg.}=3 [95% CI: 3; 4]);
 - wymioty (RR=5,79 [95% CI: 2,76; 12,13], p<0,00001, RD=0,08 [95% CI: 0,05; 0,11], p<0,00001, NNH_{24 tyg.}=12 [95% CI: 9; 19]);
 - biegunka (RR=3,47 [95% CI: 2,08; 5,77], p<0,00001, RD=0,09 [95% CI: 0,02; 0,07], p<0,00001, NNH_{24 tyg.}=10 [95% CI: 7; 17]);
 - dyspepsja (RR=6,29 [95% CI: 2,21; 17,93], p=0,0006, RD=0,04 [95% CI: 0,06; 0,13], p<0,00001, NNH_{24 tyg.}=22 [95% CI: 15; 44]);
 - zaparcia (RR=4,36 [95% CI: 1,81; 10,50], p=0,001, RD=0,04 [95% CI: 0,02; 0,06], p=0,0003, NNH_{24 tyg.}=24 [95% CI: 15; 52]);
 - zmniejszenia apetytu (RR=45,28 [95% CI: 6,27; 327,17], p=0,0002, RD=0,09 [95% CI: 0,07; 0,12], p<0,00001, NNH_{24 tyg.}=10 [95% CI: 8; 15]);
 - utrata z badania ogółem (RR=1,82 [95% CI: 1,24; 2,67], p=0,002, RD=0,06 [95% CI: 0,02; 0,10], p=0,002, NNH_{24 tyg.}=15 [95% CI: 9; 41]);
 - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=5,70 [95% CI: 2,42; 13,46], p<0,0001, RD=0,06 [95% CI: 0,03; 0,08], p<0,00001, NNH_{24 tyg.}=17 [95% CI: 12; 29]).
 - ciężkie zdarzenia niepożądane, ból głowy oraz zapalenie nosogardła występowały z porównywalną częstością w grupie LIR 1,8 mg oraz GLA.

Do przeglądu włączono również 9 badań nierandomizowanych (11 publikacji) dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej opublikowanych od stycznia 2013 r. (N≥500).

Kluczowe wyniki badań nierandomizowanych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania liraglutynu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej:

- o stosowanie liraglutynu przez okres 3-24 mies. w badaniach włączonych do przeglądu wiązało się z redukcją poziomu HbA1c na poziomie 0,38-1,1% i osiągnięciem celu leczenia zdefiniowanego jako poziom HbA1c <7,0% lub ≤7,0% przez 29,5%-48,3% pacjentów;
- o redukcja poziomu HbA1c w badaniu pilotażowym INITIATOR w grupie pacjentów leczonych insuliną glargine była wyższa niż w grupie liraglutynu (1,11% vs 0,58% po 9 mies. i 0,75% vs 0,38% po 12 mies.), jednak mogło to wynikać z wyższych wartości początkowych HbA1c dla grupy insuliny glargine; dodatkowo w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem HbA1c ≥7,0% pacjenci z grupy liraglutynu częściej osiągnęli cel leczenia HbA1c <7,0% niż pacjenci leczeni insuliną glargine (34% vs 21% po 9 mies. i 38% vs 15% po 12 mies.);
- o w badaniu pełnym INITIATOR w okresie 12 miesięcy poprawę w zakresie redukcji HbA1c zaobserwowano w obu grupach, przy czym wyższą redukcję HbA1c odnotowano w grupie insuliny glargine (-1,24% vs -0,51%) przy średniej dawce LIR na poziomie poniżej 1,2 mg/d.; przy czym obie populacje różniły się charakterystykami pacjentów m.in. pod względem wyjściowego poziomu HbA1c i masy ciała;
- o stosowanie liraglutynu wiązało się z redukcją masy ciała lub BMI we wszystkich badaniach, w których raportowano wyniki w tym zakresie (względna redukcja masy w badaniu Chitnis 2014 po 6 mies. stosowania liraglutynu wynosiła średnio 2,5% względem początkowej masy ciała; w badaniu Mezquita-Raya 2015 redukcję masy ciała o >5% względem wartości początkowej odnotowano u 36,3% pacjentów stosujących liraglutyn przez 3-6 mies., a u 9,2% pacjentów redukcja ta wyniosła >10% wartości początkowej); w badaniu pełnym INITIATOR obserwowano redukcję masy ciała -2,74 kg vs 1,17 kg oraz BMI -0,99 kg/m² vs 0,39 kg/m², odpowiednio w grupie LIR i GLA;
- o z wyników badania EVIDENCE 2015 (patrz rozdz., 7.3.1) wynika, że stosowanie liraglutynu przez 1 rok wiąże się z poprawą satysfakcji z leczenia (wynik oceny satysfakcji z leczenia według kwestionariusza DTSQ [wynik najwyższy: 0, najwyższy: 36] wzrósł z 22,17 [SD=7,64] na początku badania do 28,55 [SD=5,79] na jego koniec, p <0,0001; zmiana oceny według kwestionariusza DTSQc [wynik najniższy: -18, najwyższy: 18] wyniosła średnio 10,71 [SD=6,10] [95%CI: 10,39; 11,03]);
- o raportowane w badaniach odsetki hipoglikemii kształtują się na niskim lub bardzo niskim poziomie (najwyższy w badaniu Mezquita-Raya 2015 – u 7,8% pacjentów); epizody ciężkiej hipoglikemii raportowano u pojedynczych pacjentów lub nie stwierdzano ich wcale;
- o w badaniu pilotażowym INITIATOR hipoglikemię obserwowano częściej w grupie osób leczonych insuliną glargine niż w przypadku osób leczonych

- liraglutylem (odpowiednio u 4,4% i 3,0% chorych po 9 mies. obserwacji i u 6,2% i 2,3% chorych po 12 mies. obserwacji);
- o w pełnym badaniu INITIATOR raportowano przypadki hipoglikemii u 16,3% pacjentów leczonych insuliną glargine i 9,4%; w przypadku pacjentów leczonych liraglutylem;
 - o w badaniu Wangnoo 2017 (N=1 416) epizody hipoglikemii zaobserwowano u 7,3% uczestników na początku badania i u 0,7% po 26 tygodniach obserwacji.
 - o w badaniu Ryder 2013, na podstawie przeszukania elektronicznej bazy danych 6 010 pacjentów leczonych liraglutylem, ustalono zapadalność na zapalenie trzustki na poziomie 0,108/100 pacjentolat, a po wyeliminowaniu przypadków schorzenia, dla których zidentyfikowano inne przyczyny wystąpienia schorzenia niż stosowanie liraglutylu, zapadalność ta wynosiła 0,027/100 pacjentolat;
 - o do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach nierandomizowanych zaliczają się zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym; w badaniu Thong 2015 spośród 4422 pacjentów leczonych liraglutylem przez ≥ 13 tyg. 12,1% raportowało objawy GISE.

Wnioski

Wyniki niniejszej analizy klinicznej wykazały, że w populacji docelowej nieskutecznie leczonej metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika (HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 35 kg/m²) stosowanie liraglutylu w dawce 1,8 mg/d oraz 1,2 mg/d powodowało istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c w porównaniu do insuliny glargine. W przypadku liraglutylu w dawce 1,8 mg i 1,2 mg obserwowano redukcję BMI i SBP, natomiast podczas przyjmowania insuliny glargine nastąpił wzrost wspomnianych parametrów, co spowodowało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść liraglutylu. Przyjmowanie liraglutylu w dawce 1,8 mg powodowało istotnie statystycznie mniejszy wzrost poziomu LDL i HDL (redukcja HDL w przypadku LIR 1,8 mg), a także istotnie statystycznie większy wzrost poziomu trójglicerydów w porównaniu do insuliny glargine, natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odniesieniu do poziomu cholesterolu całkowitego. Z kolei w grupie przyjmującej liraglutyl w dawce 1,2 mg można spodziewać się istotnie statystycznie większego wzrostu poziomu cholesterolu całkowitego i trójglicerydów w porównaniu do insuliny glargine (redukcja poziomu trójglicerydów w grupie GLA), natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany poziomu LDL i HDL.

W populacji ogólnej liraglutyd zapewniał lepszą lub porównywalną kontrolę glikemii w porównaniu do insuliny glargine. Stosowanie liraglutylu w dawce 1,8 mg/d w badaniu LEAD-5 powodowało istotną statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do insuliny glargine. W badaniu EAGLE otrzymano wynik na korzyść insuliny glargine, jednak wynikało to z zastosowania znacznie wyższej dawki tego leku (istnieje silna zależność między dawką stosowanego leku przeciwcukrzycowego a wartością HbA1c, ale jednocześnie zwłaszcza w przypadku insuliny powoduje znaczący wzrost częstości hipoglikemii). W badaniu LEAD-5, istotnie statystycznie większa liczba chorych w grupie liraglutylu osiągała poziom HbA1c $\leq 6,5\%$ w porównaniu do insuliny glargine, natomiast w badaniu EAGLE (dla wyższych średnich dawek insuliny) odsetek chorych z HbA1c $\leq 7\%$ był podobny w obu grupach.

W grupie przyjmującej liraglutyd obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, BMI i obwodu talii w porównaniu do insuliny glargine (u chorych w tej grupie następował wzrost wymienionych parametrów).

Powyższe wyniki porównania skuteczności stosowania liraglutylu dają podstawy do wnioskowania o istotnej przewadze tego leku nad insuliną glargine.

Epizody hipoglikemii występowały z porównywalną częstością w grupie liraglutylu i insuliny glargine (badanie LEAD-5), podobnie jak przy porównaniu liraglutylu z placebo (wynik istotny statystycznie jedynie w zakresie częstości występowania hipoglikemii łagodnej). W przypadku zastosowania wyższych dawek insuliny glargine w badaniu EAGLE u prawie połowy pacjentów stosujących ten lek raportowano epizody hipoglikemii objawowej. Odsetki hipoglikemii w badaniu EAGLE, były kilkukrotnie wyższe w grupie insuliny glargine w porównaniu z liraglutylem (np. 45% vs 18% dla hipoglikemii objawowej, 19% vs 3% dla nocnej hipoglikemii objawowej i 21% vs 5% dla hipoglikemii objawowej z $PG \leq 3,1$ mmol/l), co może być związane z zastosowaniem zbyt wysokiej dawki insuliny w badaniu EAGLE.

W grupie liraglutylu istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy insuliny glargine obserwowano nudności, biegunkę oraz dyspepsję, co przełożyło się na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. W wyniku porównania liraglutylu z placebo stwierdzono, że jedynie nudności, dyspepsja i utrata z powodu zdarzeń niepożądanych występowały częściej w grupie liraglutylu. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych profile bezpieczeństwa odpowiednio liraglutylu i insuliny glargine oraz liraglutylu i placebo były ze sobą porównywalne.

Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą liraglutylu są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL. Należy podkreślić, że w cukrzycy zaburzenia żołądkowo-jelitowe stanowią stały element każdej skutecznej terapii, a kluczowym celem leczenia jest skuteczna kontrola glikemii.

Występowanie cukrzycy typu 2 wiąże się ze średnio dwukrotnie wyższym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Czynnikiem dodatkowo podwyższającym to ryzyko we wnioskowanej populacji jest duża masa ciała (wysoki wskaźnik BMI). Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią najczęstszą przyczynę zgonów na świecie (ok. 31% wszystkich zgonów w 2012 r.) i w Polsce (ok. 49% wszystkich zgonów w 2014 r.). Stosowanie liraglutylu w dużym (N=9 340), długofalowym (mediana 3,8 lat, zakres 3,5-5 lat) badaniu LEADER w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stosujących standardową terapię wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (o 13%), zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 22%) i zgonów z dowolnej przyczyny (o 15%), a także nefropatii w porównaniu z placebo.

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

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności, liraglutyd jako 3 lek dodany w leczeniu cukrzycy typu 2 może być uznany za terapię o

u dowodnionej większej skuteczności w stosunku do insulin bazowych (insuliny NPH, insuliny glargine) przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.

Dodatkowo analiza skuteczności i bezpieczeństwa liraglutydu wykonana na podstawie 9 włączonych do przeglądu badań nierandomizowanych (11 publikacji; w populacji szerszej niż wnioskowana) potwierdza korzyści zaobserwowane w badaniach RCT w zakresie kontroli glikemii i redukcji masy ciała u pacjentów stosujących wnioskowany lek w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Mając na uwadze szereg zidentyfikowanych dowodów naukowych, w tym najnowsze publikacje dotyczące redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących liraglutyd, należy wskazać leczenie liraglutydem jako terapię oferującą istotne dodatkowe korzyści dla chorych względem leczenia insulinami. Tym samym pozytywna ocena wydana przez AOTMiT 23 września 2013 wydaje się być zasadna i powinna pozostać utrzymana biorąc pod uwagę dodatkowe dowody dotyczące skuteczności praktycznej oraz redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe

liraglutyd, insulina, cukrzyca typu 2, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	14
Spis treści	15
Skróty i akronimy	19
1 Cel analizy klinicznej	21
2 Analiza problemu decyzyjnego	22
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy	22
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	22
2.3 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	23
2.4 Liraglutyd i technologie opcjonalne - aktualny status finansowania	24
3 Metody wykonania analizy klinicznej (przegląd badań randomizowanych) ..	25
3.1 Kryteria włączenia	25
3.2 Kryteria wykluczenia	26
3.3 Źródła danych	26
3.4 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	27
3.5 Selekcja informacji	32
3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych	33
3.7 Strategia ekstrakcji danych	33
3.8 Analiza statystyczna	34
4 Wyniki przeglądu systematycznego - badania randomizowane	35
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	35
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	36
4.2.1 Metodyka badań randomizowanych	39
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	43
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych ..	43
4.2.4 Zestawienie punktów końcowych	45
4.2.5 Charakterystyka populacji	46
4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania	51
5 Ocena skuteczności - badania randomizowane	53

5.1	Liraglutyd vs insulina NPH.....	54
5.2	Liraglutyd vs insulina glargine	54
5.2.1	Populacja pacjentów po nieskuteczności MET + SUL.....	54
5.2.1.1	Kontrola glikemii.....	54
5.2.1.2	Masa ciała	56
5.2.1.3	Gospodarka lipidowa	57
5.2.1.4	Wpływ na układ sercowo-naczyniowy	57
5.2.1.5	Subpopulacja chorych z BMI ≥ 35 kg/m ²	58
5.2.2	Populacja pacjentów po nieskuteczności MET +/- SUL/DPP-4/glinidy.....	61
5.2.2.1	Kontrola glikemii.....	61
5.2.2.2	Masa ciała	62
5.2.2.3	Gospodarka lipidowa	63
5.2.2.4	Wpływ na układ sercowo-naczyniowy	64
6	Ocena bezpieczeństwa – badania randomizowane	66
6.1	Liraglutyd vs insulina NPH.....	67
6.2	Liraglutyd vs insulina glargine	67
6.2.1	Populacja pacjentów po nieskuteczności MET + SUL.....	67
6.2.1.1	Epizody hipoglikemii.....	67
6.2.1.2	Pozostałe zdarzenia niepożądane	68
6.2.2	Populacja pacjentów po nieskuteczności MET +/- SUL/ DPP-4/glinidów	69
6.2.2.1	Epizody hipoglikemii.....	69
6.2.2.2	Pozostałe zdarzenia niepożądane	70
6.3	Liraglutyd vs placebo	72
6.3.1	Populacja pacjentów po nieskuteczności MET + SUL.....	72
6.3.1.1	Epizody hipoglikemii.....	72
6.3.1.2	Pozostałe zdarzenia niepożądane	73
7	Przegląd badań nierandomizowanych	75
7.1	Metody wykonania przeglądu.....	75
7.2	Wyniki wyszukiwania badań nierandomizowanych	79
7.3	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa.....	93
7.3.1	INITIATOR	93
7.3.2	Buysman 2015	96

7.3.3	Chitnis 2014	99
7.3.4	EVIDENCE 2015/2017	102
7.3.5	Heymann 2014	106
7.3.6	Mezquita-Raya 2015	111
7.3.7	Ryder 2013	113
7.3.8	Thong 2015	114
7.3.9	Wangnoo 2017	118
7.3.10	Przegląd badań obserwacyjnych (Ostwal 2016)	119
7.4	Podsumowanie wyników i wnioski	120
8	Dodatkowe dowody naukowe - badanie LEADER	126
8.1	Charakterystyka badania LEADER	126
8.2	Wyniki badania LEADER	133
8.2.1	Wyniki z publikacji do badania głównego LEADER	139
8.3	Podsumowanie wyników i wnioski z badania LEADER	141
9	Ograniczenia	142
10	Dyskusja	145
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	154
12	Wnioski	162
13	Aneks	165
13.1	Arkusz oceny badania wg Jadad	165
13.2	Arkusz oceny badania wg NICE	165
13.3	Arkusz oceny badań wg NOS	166
13.4	Strategia wyszukiwania przeprowadzonego w 2013 r.	169
13.5	Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	176
13.6	Spis badań włączonych do przeglądu	177
13.7	Spis badań wykluczonych z przeglądu	180

13.8	Krytyczna ocena badań	195
13.9	Metodyka oceny wyników dla dawki 1,2 mg	198
13.10	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	198
13.11	Ocena bezpieczeństwa - wykresy forest plot	201
13.11.1	Liraglutyd vs insulina glargine - populacja pacjentów po nieskuteczności MET + SUL	201
13.11.1.1	Epizody hipoglikemii	201
13.11.1.2	Pozostałe zdarzenia niepożądane	202
13.11.2	Liraglutyd vs insulina glargine - populacja pacjentów po nieskuteczności MET +/- SUL/leków z grupy DPP-4/glinidów	206
13.11.2.1	Epizody hipoglikemii	206
13.11.2.2	Pozostałe zdarzenia niepożądane	208
13.11.3	Liraglutyd vs placebo - populacja pacjentów po nieskuteczności MET + SUL	212
13.11.3.1	Epizody hipoglikemii	212
13.11.3.2	Pozostałe zdarzenia niepożądane	214
14	Spis tabel	216
15	Spis ilustracji	219
16	Piśmiennictwo	221

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DBP	ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
DPP-4	dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4</i>)
FBG	stężenie glukozy na czczo we krwi (ang. <i>fasting blood glucose</i>)
FDA	Agencja ds. Leków i Żywności (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FPG	stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
GISE	działania niepożądane związane z układem pokarmowym (ang. <i>gastrointestinal side effects</i>)
GLA	insulina glargine
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i>)
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
i.v.	podanie dożylnie
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i>)
LEAD	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes</i>
LIR	liraglutyd
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MET	metformina
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania do datkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania do datkowego korzystnego

	punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral anti-diabetic drugs</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PG	stężenie glukozy w osoczu (ang. <i>plasma glucose</i>).
PPG	poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy (ang. <i>postprandial plasma glucose</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SBP	ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SUL	poходna sulfonilomocznika
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>type 2 diabetes mellitus</i>)
TC	cholesterol całkowity
TG	trójglicerydy
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania liraglutynu (LIR, Victoza®, Novo Nordisk Pharma) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy (MET) oraz pochodnej sulfonilomocznika (SUL), z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² w porównaniu z insuliną bazową.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem liraglutyn powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy u pacjentów, u których po 12 miesiącach terapii stwierdzono obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3%. W związku z powyższym warunkiem stosowanie liraglutynu po roku terapii będzie kontynuowane u pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich i osiągających największe korzyści kliniczne, co dodatkowo pomoże zoptymalizować wydatki płatnika. Mając na uwadze, że powyższe ograniczenie ma charakter wtórny, nie zostało ono formalnie uwzględnione w ramach analizy klinicznej.

Za komparatory dla liraglutynu przyjęto kolejne opcje lecznicze wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 r., aktualnie refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w cukrzycy typu 2, tj. insulinę bazową (insulinę NPH i długodziałający analog insuliny).

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

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie [REDACTED]

w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. 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 *Analizie problemu decyzyjnego* [redacted] w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2017).

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{2,3} Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce i skutecznością leków przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego* [redacted]

[redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2017).

Wybrane komparatory dla liraglutylu stanowią insulina glargine oraz insulina NPH.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono również porównanie z placebo.

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie liraglutylu oraz wybranych komparatorów. Do głównej części przeglądu włączono randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oraz badania wtórne z cechami przeglądu systematycznego. Dodatkowo w celu umocnienia dowodów naukowych poszukiwano nierandomizowanych badań klinicznych. Zważając na niską jakość tego typu badań, celem podniesienia wiarygodności analizy, do przeglądu włączono jedynie badania nierandomizowane o dużych liczebnościach pacjentów ($N \geq 500$ pacjentów).

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa liraglutylu 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 chorzy z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m ² *
interwencja (I)	liraglutyd (Victoza®, Novo Nordisk Pharma)
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • insulina NPH • insulina glargine • placebo (analiza bezpieczeństwa)
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom HbA1c (osiąganie wartości docelowych, średnia zmiana) • poziom glukozy na czczo (FPG) • poziom glukozy po posiłku (PPG) • masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI) • obwód talii • gospodarka lipidowa (poziom TC, LDL, HDL, TG, VLDL) • ciśnienie tętnicze krwi, częstość rytmu serca • utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii • utrata pacjentów z badania ogółem • utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); HbA1c - hemoglobina glikowana; HDL - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG - trójglicerydy;

* liraglutyd powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy u pacjentów, u których po 12 miesiącach terapii stwierdzono obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1% oraz spadek masy ciała o co najmniej 3%.

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Szczegółowy opis problemu decyzyjnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi dotyczącymi cukrzycy typu 2 znajduje się w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2017.

2.4 Liraglutyd i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (marzec 2017 r.)⁴ w cukrzycy refundowane są:

- akarboza za odpłatnością 30%,
- metformina, gliklazyd, glimepiryd, glipizyd w postaciach doustnych wydawane za odpłatnością ryczałtową,
- glukagon oraz różne insuliny* (w tym izofanowa) za odpłatnością ryczałtową,
- insulina detemir w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) za odpłatnością 30%,
- insulina glargine w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) za odpłatnością 30%.

Za komparatory dla liraglutylu przyjęto kolejne opcje lecznicze wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 r., aktualnie refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w cukrzycy typu 2, tj. insuliny bazowe:

- insulina NPH
- insulina glargine.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz opis analizowanych technologii znajduje się w osobnym dokumencie [REDACTED]

[REDACTED] w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2017).

* *Insulini c zinco suspensio compositum* - zawiesina insuliny cynkowej (złożona), *insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum* - insulina neutralna i insulina izofanowa, *insulini injectio neutralis* - insulina neutralna, *insulinum aspartum* - insulina aspart, *insulinum glulisinum* - insulina glulizynowa, *insulinum humanum* - insulina ludzka, *insulinum isophanum* - insulina izofanowa, *insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum*, *injectio neutralis* - insulina lispro z zawiesiną protaminową insuliny lispro i insulina neutralna, *insulinum lisprum*, *injectio neutralis* - insulina lispro i insulina neutralna.

3 Metody wykonania analizy klinicznej (przegląd badań randomizowanych)

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań włączonych do analizy.

3.1 Kryteria włączenia

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

Populacja (P):

- docelowa: dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m²;
- ogólna: ze względu na spodziewaną ograniczoną ilość danych w tak ściśle określonej docelowej populacji chorych, kryteria rozszerzono na populację ogólną zgodnie z kryteriami włączenia zapisanymi w protokołach badań, na podstawie których dokonywano rejestracji leków, a więc bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz liczby i rodzaju OAD stosowanych wraz z liraglutynem i komparatorami.

Interwencja (I):

- liraglutyd w dawkach wskazanych w ChPL.

Komparatory (C):

- insuliny bazowe (insulina NPH, insulina glargine) w dawkach dostosowywanych do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Punkty końcowe (O):

- zgodnie z Tab. 1 w rozdz. 2.2.

Rodzaj badań (S):

- pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją;
- opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków

w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo liraglutytu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań;

- o w ramach kryterium włączenia przyjęto horyzont czasowy obserwacji w badaniach klinicznych wynoszący co najmniej 12 tyg; kryterium wyniku z oceny parametru HbA1c, który odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie.¹

3.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- populacja inna niż populacja dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, u których stosowano powyższe technologie jako trzeci lek dodany (tj. po nieskuteczności dwóch OAD),
- specyficzne subpopulacje chorych, m.in. z niewydolnością nerek,
- horyzont czasowy badania krótszy niż 12 tyg.,
- badania kliniczne z grupami naprzemiennymi (ang. *crossover*), w których zmiana terapii nastąpiła po okresie krótszym niż 12 tyg. podawania leku;
- badania kliniczne przeprowadzone bez randomizacji,
- badania kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej,
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów,
- przedstawienie danych zagregowanych dla leków z grupy GLP-1 (dla opracowań wtórnych),
- brak publikacji pełnotekstowej (do analizy głównej dodatkowo włączono abstrakty konferencyjne przedstawiające wyniki badań zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego na podstawie przeglądu pełnych tekstów publikacji).

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

Celem wyszukania badań spełniających kryterium włączenia do analizy przeprowadzono zawężoną aktualizację wyszukiwania, które zostało pierwotnie przeprowadzonego z datą odcięcia 2 maja 2013 r. (z aktualizacją 27 marca 2017 r.) - rozdz. 3.4.

Wyniki z tak przeprowadzonego przeglądu były podstawą do wydania we wrześniu 2013 r. pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczącej finansowania liraglutynu.⁵

W celu aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w 2013 r., w niniejszym raporcie przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz opublikowanych od dnia 1 stycznia 2013 r.:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 27 marca 2017 r.,
- EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) z datą odcięcia 27 marca 2017 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 27 marca 2017 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 27 marca 2017 r.,

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Przeszukano bazy badań wtórnych bezpośrednio na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*; zebrane w osobnym dokumencie: ██████████ ██████████ w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2017).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov/>,
 - <http://www.isrctn.com/>,
 - <http://www.novonordisk-trials.com/>.

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

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych przedstawiono w aneksie 13.5.

3.4 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

W toku wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu wykorzystano strategię wyszukiwania z poprzedniego raportu dla liraglutynu przygotowanego w czerwcu 2013 r. Aktualne wyszukiwanie przeprowadzono z datą odcięcia 2 maja 2013 r. i z aktualizacją do 27 marca 2017 r.; patrz Aneks 13.4) odpowiednio ją zawężając. Zakres wyszukiwania przeprowadzonego w 2013 r. był szerszy niż zakres aktualizacji, ponieważ pierwotnie jako komparatory odpowiednie dla liraglutynu poza insuliną NPH i insuliną glargine wybrano: eksenatyd o

standardowym uwalnianiu, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu, liksysenatyd, sitagliptynę, linagliptyny oraz wildagliptynę. Z powodu spodziewanego braku badań RCT umożliwiających porównanie bezpośrednio liraglutylu z niektórymi komparatorami, poza badaniami oceniającymi skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu, szukano również badań umożliwiających porównanie pośrednie metodą Buchera liraglutylu z liksysenatydem, sitagliptyną i linagliptyną poprzez wspólną grupę referencyjną. W niniejszym raporcie, ze względu na odmienne otoczenie refundacyjne jako komparatory dla liraglutylu wybrano jedynie insulinę NPH i insulinę glargine. Ze strategii wyszukiwania usunięto więc terminy odnoszące się do liksysenatylu, sitagliptyny i linagliptyny.

Mając na uwadze wyniki raportu HTA ocenionego przez AOTMiT w marcu 2013 r.,^{6,48} które wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH (patrz osobny dokument: [REDACTED] [REDACTED] w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2017) oraz ograniczenia porównania pośredniego liraglutylu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy. Wyższość kliniczna liraglutylu nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH. W związku z tym insulina NPH nie została uwzględniona w strategii wyszukiwania badań.

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*) przeszukiwano z datą odcięcia 27 marca 2017 r. pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz opublikowanych od dnia 1 stycznia 2013 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 2 - Tab. 5, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) oraz *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Bazę *Centre for Reviews and Dissemination* przeszukiwano z użyciem następujących słów kluczowych: „*liraglutide*”, „*victoza*”, „*saxenda*”).

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).⁷ 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*⁸, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence (BMJ)*⁹. Wyszukiwanie w bazach *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Strategię opracowano bez uwzględnienia filtrów ograniczających wyszukiwanie do konkretnej jednostki chorobowej, co minimalizuje błąd selekcji.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutylu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	„liraglutide” [Supplementary Concept]	919
#2	liraglutide[TW]	1648
#3	Victoza[TW]	52
#4	Saxenda[TW]	19
#5	NN 2211[TW] or NN2211[TW] or NN-2211[TW]	31
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	1 658
#7	randomized controlled trial[PT]	430 568
#8	controlled clinical trial[PT]	517 034
#9	randomized[TIAB]	404 261
#10	placebo[TIAB]	183 185
#11	clinical trials as topic [mesh: noexp]	178 947
#12	randomly[TIAB]	268 352
#13	trial[TI]	164 058
#14	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</u>	1 082 979
#15	(systematic review [TI] OR meta-analysis [PT] OR meta-analysis [TI] OR systematic literature review [TI] OR (systematic review [TIAB] AND review [PT]) OR consensus development conference [PT] OR practice guideline [PT] OR cochrane database syst rev [TA] OR acp journal club [TA] OR health technol assess [TA] OR evid rep technol assess summ [TA]) OR ((evidence based[TI] OR evidence-based medicine [MH] OR best practice* [TI] OR evidence synthesis [TIAB])) AND (review [PT] OR diseases category[MH] OR behavior and behavior mechanisms [MH] OR therapeutics [MH] OR evaluation studies[PT] OR validation studies[PT] OR guideline [PT])) OR ((systematic [TW] OR systematically [TW] OR critical [TIAB] OR (study selection [TW]) OR (predetermined [TW] OR inclusion [TW] AND criteri* [TW]) OR exclusion criteri* [TW] OR main outcome measures [TW] OR standard of care [TW] OR standards of care [TW]) AND	328 381

Identifikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	(survey [TIAB] OR surveys [TIAB] OR overview* [TW] OR review [TIAB] OR reviews [TIAB] OR search* [TW] OR handsearch [TW] OR analysis [TIAB] OR critique [TIAB] OR appraisal [TW] OR (reduction [TW]AND (risk [MH] OR risk [TW])) AND (death OR recurrence))) AND (literature [TIAB] OR articles [TIAB] OR publications [TIAB] OR publication [TIAB] OR bibliography [TIAB] OR bibliographies [TIAB] OR published [TIAB] OR unpublished [TW] OR citation [TW] OR citations [TW] OR database [TIAB] OR internet [TIAB] OR textbooks [TIAB] OR references [TW] OR scales [TW] OR papers [TW] OR datasets [TW] OR trials [TIAB] OR meta-analy* [TW] OR (clinical [TIAB] AND studies [TIAB]) OR treatment outcome [MH] OR treatment outcome [TW])) NOT (letter [PT] OR newspaper article [PT] OR comment [PT])	
#16	<u>#14 OR #15</u>	1 342 052
#17	<u>#6 AND #16</u>	591
#18	animals[MH]	20 621 136
#19	humans[MH]	16 310 907
#20	<u>#18 NOT #19</u>	4 310 229
#21	<u>#17 NOT #20</u>	580
#22	<u>Search #21 Filters: Publication date from 2013/01/01</u>	379

Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutidu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 27.03.2017 r.

Identifikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'liraglutide'/exp	5 367
#2	liraglutide	5 367
#3	Victoza	488
#4	Saxenda	65
#5	'NN 2211' OR 'NN2211' OR 'NN-2211'	167
#6*	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	5 381
#7*	'randomized controlled trial'	560 982
#8*	'controlled clinical trial'	407 437

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#9*	randomized:ab,ti	552 190
#10*	placebo:ab,ti	248 008
#11*	'clinical trial (topic)/exp	221 540
#12*	randomly:ab,ti	339 669
#13	trial:ti	220 592
#14**	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</u>	1 421 513
#15**	'review'/exp	2 258 556
#16**	(literature NEAR/3 review*):ab,ti	270 561
#17**	'meta analysis'/exp	120 622
#18**	'systematic review'/exp	130 127
#19**	<u>#15 OR #16 OR #17 OR #18</u>	2 476 589
#20**	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti	171 350
#21**	'retracted article'	8 297
#22**	<u>#20 OR #21</u>	179 559
#23**	<u>#19 AND #22</u>	133 961
#24**	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti	127 805
#25**	'meta analysis':ab,ti	114 242
#26	metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	8 131
#27	<u>#25 OR #26</u>	118 143
#28	<u>#23 OR #24 OR #27</u>	256 212
#29	<u>#14 OR #28</u>	1 592 254
#30	<u>#6 AND #29</u>	1 962
#31	'animal'/exp	22 795 985
#32	'human'/exp	17 995 073
#33	<u>#31 NOT #32</u>	4 800 912
#34	<u>#30 NOT #33</u>	1 927
#35	<u>#34 AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py)</u>	1 358

*filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);⁷

** filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *Clinical Evidence (BMJ)*.⁹

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutidu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 27.03.2017 r.

Identyfikacja	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	liraglutide	663
#2	Victoza	13
#3	Saxenda	2
#4	NN 2211 OR NN2211 OR NN-2211	16
#5	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4</u>	663
#6	<u>#5 Publication Year from 2013 to 2017</u>	513
	#6 in Cochrane Reviews	6
	#6 in Other Reviews	5
	#6 in Technology Assessments	6
	#6 in Economic Evaluations	7
	#6 in Methods Studies	0
	#6 in Cochrane Groups	0
	#6 in Trials	489

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutidu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 27.03.2017 r.

Identyfikacja	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(liraglutide) OR (victoza) OR (saxenda)	56

3.5 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [redacted]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. 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 [REDAKTOWANE]

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad¹⁰ – patrz aneks 13.1.

Dodatkowo prace 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,
 - faktu, 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 13.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

3.7 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDAKTOWANE] przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDAKTOWANE] 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 ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) 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. Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD). Zmienne RR, RD, NNT/NNH oraz MD przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.2.5.¹¹ i 5.3.¹²

4 Wyniki przeglądu systematycznego – badania randomizowane

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeprowadzono aktualizację wyszukiwania bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z poprzedniego raportu dla liraglutynu (czerwiec 2013 r.; patrz rozdz. 3.4). Wyszukiwanie badań opublikowanych po 1 stycznia 2013 r. przeprowadzono z datą odcięcia 27 marca 2017 r.

Do dnia 27 marca 2017 r. nie zidentyfikowano dedykowanych 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 bezpieczeństwa stosowania liraglutynu w docelowej populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, HbA1c $\geq 8\%$ i BMI ≥ 35 kg/m² nieskutecznie leczonych pochodną sulfonilomocznika i metforminą oraz ogólnej populacji chorych, bez względu na wyjściowe HbA1c, BMI oraz liczbę i rodzaj dodatkowo stosowanych dwóch doustnych leków przeciw cukrzycowych oprócz liraglutynu i komparatorów.

W zidentyfikowanych w wyniku wyszukiwania opracowaniach wtórnych (dla populacji bez dodatkowych ograniczeń), liraglutyd (jako trzeci lek dodany) w porównaniu z insuliną glargine oceniany był na podstawie badania włączonego do niniejszego przeglądu systematycznego (LEAD-5).

Tym samym uznano, że włączenie wyników zidentyfikowanych opracowań wtórnych do niniejszego przeglądu systematycznego nie podniesie jakości analizy i nie wpłynie na wnioskowanie w predefiniowanym problemie decyzyjnym.

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

Listę opracowań wtórnych wykluczonych z analizy przedstawiono w rozdz. 13.7.

W toku prac odnaleziono dwa pełne raporty oceny technologii medycznych (HTA) dla liraglutynu przygotowane przez Novo Nordisk dla *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)¹³ oraz *Scottish Medicines Consortium* (SMC)¹⁴ oraz analizę weryfikacyjną raportu złożonego do NICE (*NICE Evidence Review Group Report - Cummins 2009*¹⁵) w ramach *Health Technology Assessment Programme*.

Oba raporty HTA były podstawą do wydania pozytywnych rekomendacji dla leku i w obu raportach analizowano skuteczność i bezpieczeństwo liraglutynu zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. bez ograniczenia do chorych nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. W obu raportach dla populacji

nieskutecznie leczonej 2 OAD w porównaniu z insuliną glarginę, zidentyfikowano i przedstawiono wyniki z badania LEAD-5, które są przedmiotem niniejszego opracowania.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Badania zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie zweryfikowane pod kątem eliminacji powtórzeń w programie EndNote. Następnie prace były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. W poprzedniej wersji raportu (czerwiec 2013 r.), w wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w 2013 r. zidentyfikowano 17 publikacji i 12 abstraktów konferencyjnych dotyczących badań pierwotnych oraz 31 prac dotyczących opracowań wtórnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Pierwotnie oprócz badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liraglutylu, szukano również badań umożliwiających porównanie pośrednie liraglutylu z liksysenatydem, sitagliptyną, linagliptyną i wildagliptyny. W niniejszym przeglądzie strategię wyszukiwania zawężono w zakresie szukanych technologii medycznych do liraglutylu. W wyniku aktualizacji wyszukiwania, którą przeprowadzono 27 marca 2017 r.; szukano badań opublikowanych od 1 stycznia 2013 r. zidentyfikowano 4 publikacje dotyczące badań pierwotnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

Do analizy głównej niniejszego przeglądu systematycznego włączono 2 badania pierwotne (3 publikacje pełnotekstowe, 2 abstrakty konferencyjne i 1 raport z badania):

- badanie LEAD-5 (2 publikacje pełnotekstowe, 2 abstrakty konferencyjne i 1 raport z badania) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liraglutylu w porównaniu z insuliną glarginę i z placebo u pacjentów po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (glimepirydu);
- badanie EAGLE (1 publikacja pełnotekstowa) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu w porównaniu z insuliną glarginę u pacjentów po nieskuteczności metforminy stosowanej w monoterapii lub terapii skojarzonej z pochodnymi sulfonilomocznika, glinidami lub lekami z grupy DPP-4.

Populacja ogólna zgodna ze wskazaniem (po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika) była więc przedmiotem badania LEAD-5. Sposób raportowania wyników badania EAGLE uniemożliwił analizę wyników u pacjentów w subpopulacji stosującej metforminę w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika.

Dodatkowo możliwa była ocena skuteczności liraglutylu w populacji docelowej (HbA1c $\geq 8\%$ i BMI ≥ 35 kg/m²). Dane dla populacji docelowej (dane nieopublikowane uzyskane od Wnioskodawcy) stanowią analizę subpopulacji chorych BMI ≥ 35 kg/m² z badania LEAD-5. Dane Wnioskodawcy zostały wykorzystane w opublikowanej analizie dla liraglutylu w procesie oceny leku przez NICE¹⁹.

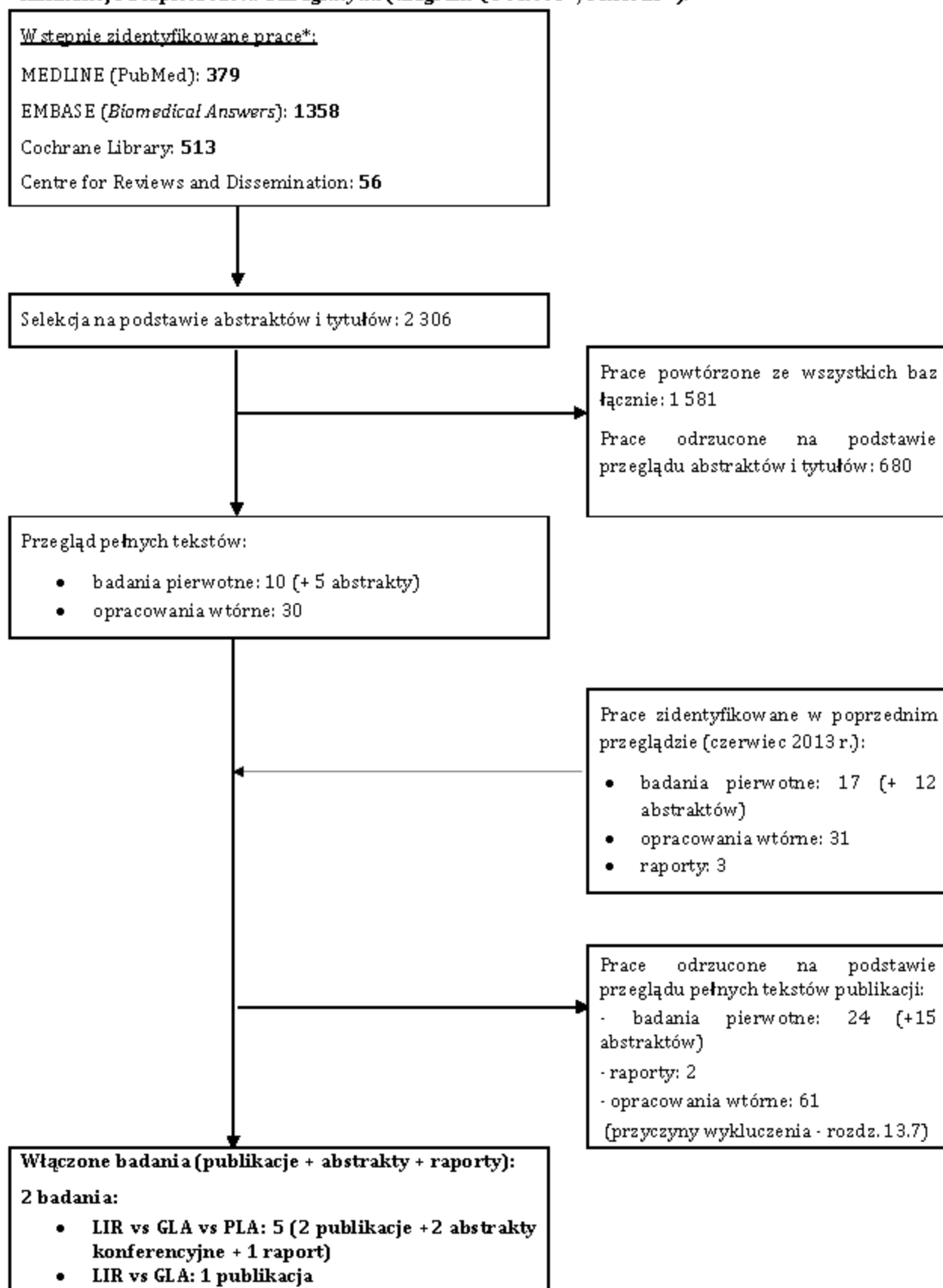
Diagram wg QUOROM¹⁶/PRISMA¹⁷, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych, przedstawiono na rysunku poniżej.

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

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 13.6. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 13.7.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa liraglutynu (diagram QUOROM¹⁶/PRISMA¹⁷).



4.2.1 Metodyka badań randomizowanych

Badania włączone do głównej części przeglądu były badaniami międzynarodowymi o charakterze wielośrodkowym. W badaniu LEAD-5 porównywano liraglutyd z insuliną glargine i z placebo, a w badaniu EAGLE porównywano liraglutyd z insuliną glargine

Włączone badania były prospektywnymi kontrolowanymi badaniami randomizowanymi. Badanie EAGLE prowadzone było bez zaślepienia, natomiast badanie w badaniu LEAD-5 prowadzone było z częściowym zaślepieniem – w grupie liraglutylu i placebo. Insulina glargine (aktywny komparator) podawana była bez zaślepienia. Do badania LEAD-5 liraglutyd włączano pacjentów po nieskuteczności co najmniej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (glimepirydu), a liraglutyd, insulinę glargine i placebo stosowano jako trzeci lek dodany. W badaniu EAGLE pacjenci przed włączeniem do badania przyjmowali metforminę w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, lekami z grupy DPP-4 lub glinidami. Część pacjentów stosowała liraglutyd jako 3 lek dodany. Z tego powodu uznano, że populacja pacjentów w badaniu LEAD-5 jest bardziej zbliżona do wnioskowanej (pacjentów po nieskuteczności MET + SU), a heterogeniczność kliniczna może zaburzać wiarygodne wnioskowanie na podstawie metaanalizy badania LEAD-5 i EAGLE. Dodatkowo w przypadku badania LEAD-5 dostępne były wyniki dotyczące populacji zgodnej z wnioskowaną (BMI ≥ 35 kg/m²; dane wewnętrzne dostarczone przez Wnioskodawcę).

Protokół badania EAGLE zakładał redukcję dawki pochodnych sulfonilomocznika po włączeniu do badania lub zaprzestanie jego przyjmowania. W badaniu LEAD-5 dopuszczano możliwość redukcji dawki pochodnej sulfonilomocznika jedynie w przypadku wystąpienia hipoglikemii.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w podrozdziale 4.2.5.

Czas obserwacji w fazie właściwej badań wynosił 26 tygodni w badaniu LEAD-5 i 24 tygodnie w badaniu EAGLE.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja mITT, ang. *modified intent-to-treat*). W badaniu LEAD-5 uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu EAGLE w ocenie skuteczności uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono którykolwiek z parametrów skuteczności na wizycie podczas leczenia, natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Z powodu dużej heterogeniczności badań włączonych do analizy, oba badania oceniano oddzielnie. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa liraglutylu w porównaniu z insuliną glargine oraz placebo włączono 581 chorych z badania LEAD-5, z czego 232 chorych przyjmowało liraglutyd, 234 chorych insulinę glargine, a 115 chorych placebo oraz 944 pacjentów z badania EAGLE, z czego po 470 pacjentów przyjmowało liraglutyd, a 474 pacjentów insulinę glargine.

W obu badaniach liraglutyd podawano w dawce 1,8 mg/d (początkowo 0,6 mg/d zwiększając dawkę o 0,6 mg/d po pierwszym i drugim tygodniu badań). Dawkę insuliny glargine dostosowywano indywidualnie. Średnia dawka insuliny glargine w badaniu EAGLE była dużo wyższa niż w badaniu LEAD-5 (52 IU/d vs 24 IU).

W obu badaniach przedstawiono formalną hipotezę kliniczną. Badanie LEAD-5 było badaniem *superiority* liraglutydu względem placebo i *non-inferiority* liraglutydu względem insuliny glargine (badanie sponsorowane przez Novo Nordisk). W badaniu EAGLE testowano hipotezę *superiority* insuliny glargine względem liraglutydu (badanie sponsorowane przez Sanofi).

W badaniach przedstawiono szczegółowy protokół, opisano metody statystyczne i uzasadniono liczebność próby.

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

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji, faza właściwa	Populacja	Porównywane interwencje,
Chorzy po nieskuteczności MET + SUL						
LEAD-5	wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z zaślepieniem (LIR, PLA) i bez zaślepienia względem aktywnego komparatora (GLA)	107 ośrodków, 17 państw	581	26 tyg.	chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni metforminą i glimepirydem	<ul style="list-style-type: none"> • LIR • GLA • PLA
Chorzy po nieskuteczności MET +/- SUL/ DPP-4/glinidów						
EAGLE	wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	17 państw, bd dotyczących liczby ośrodków	978	24 tyg. (+ 2 tyg. - <i>screening</i> przed częścią właściwą)*	chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni metforminą +/- pochodną sulfonylomocznika/lekami z grupy DPP4/glinidami	<ul style="list-style-type: none"> • LIR • GLA

*+ 24 tyg. fazy przedłużonej, w której wszyscy chorzy przyjmowali insulinę glarginę, w związku z czym nie jest ona przedmiotem niniejszej analizy.

Tab. 7. Charakterystyka interwencji i komparatorów w badaniach pierwotnych włączonego do opracowania.

Badanie	Interwencja	Liczebność, N	Dawka dobową	Dotychczasowa terapia			Modyfikacja dawki w trakcie obserwacji
				MET	SUL	INNE	
Chorzy po nieskuteczności MET + SUL							
LEAD-5	LIR	232	1,8 mg	2 g/d	4 mg/d	na	zmiana dawki SUL do 2 mg/d w przypadku hipoglikemii; dostosowanie dawki GLA
	GLA	234	24 IU (średnia)*.*				
	PLA	115	na				

Badanie	Interwencja	Liczebność, N	Dawka dobowa	Dotychczasowa terapia			Modyfikacja dawki w trakcie obserwacji
				MET	SUL	INNE	
Chorzy po nieskuteczności MET +/- SUL/ DPP-4/glinidów							
EAGLE	LIR	489	1,8 mg	minimum 1 g/d	bd	na**	przerwanie stosowania lub redukcja dawki SUL
	GLA	489	52 IU (średnia)***#				

* dawkowanie zgodnie z protokołem AT-LANTUS¹³; ** do badania włączano pacjentów przyjmujących metforminę w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, glinidami lub lekami z grupy DPP-4; *** dawka insuliny glargine była dostosowywana tak, aby osiągnąć stężenie glukozy w osoczu na czczo na poziomie 4,0-5,5 mmol/l (schemat dawkowania przedstawiono w aneksie do publikacji D'Alessio 2015 - Table S2); # średnia dawka insuliny glargine na koniec badania.

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna	Uzasadnienie liczebności próby
Chorzy po nieskuteczności MET + SUL						
LEAD-5	tak	opisane	Novo Nordisk A/S	tak (mITT)*	H1: <i>superiority</i> (vs PLA) H2: <i>non-inferiority</i> (vs GLA)	tak
Chorzy po nieskuteczności MET +/- SUL/ DPP-4/glinidów						
EAGLE	tak	opisane	Sanofi	tak (mITT)**	<i>superiority</i>	tak

* uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; ** w ocenie skuteczności uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono którykolwiek z parametrów skuteczności na wizycie podczas leczenia, natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.¹⁰ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5 (szczegółowy opis metody - patrz aneks 13.1).

Wszystkie badania włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA).

Badanie LEAD-5 w zakresie porównania liraglutylu z placebo odznaczało się bardzo wysoką jakością (5 punktów), jednak porównanie liraglutylu z insuliną glargine odznaczało się umiarkowanie wysoką jakością (3 punkty dla badania LEAD-5 i EAGLE).

Opis chorych, którzy nie ukończyli badania we wszystkich publikacjach uznano za wystarczający.

Zestawienie oceny jakości badania wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przedstawiono w poniższej tabeli.²

Tab. 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
Chorzy po nie skuteczności MET + SUL					
LEAD-5	2*	0/2**	1	3/5****	IIA
Chorzy po nie skuteczności MET +/- SUL/ DPP-4/glinidów					
EAGLE	2***	0	1	3	IIA

*system telefoniczny lub internetowy; **0 w odniesieniu dla aktywnego komparatora, 2 w odniesieniu dla grupy placebo; *** randomizacja warstwowa względem ośrodków; ****3 w odniesieniu do aktywnego komparatora, 5 w odniesieniu do placebo.

4.2.3 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. 10. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
Chorzy po nie skuteczności MET + SUL		
LEAD-5	<ul style="list-style-type: none"> wiek: 18-80 lat T2DM leczona OAD przez co najmniej 3 miesiące BMI \leq 45 kg/m² HbA1c: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (>1 OAD) stosowanie MET 2g/d+GLI 4 mg/d przez co najmniej 3 tyg. i FBG: 7,5-12,8 mmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> insulinoterapia w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie (za wyjątkiem krótkotrwałej terapii z powodu współistniejącej choroby) stosowanie leków innych niż OAD, mogących mieć wpływ na poziom glukozy we krwi niewydolność wątroby lub nerek klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki nadciśnienie (\geq 180/100 mmHg) choroba nowotworowa; nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV ciąża
Chorzy po nie skuteczności MET +/- SUL/ DPP-4/glinidów		
EAGLE	<ul style="list-style-type: none"> wiek: 35-75 lat diagnoza cukrzycy typu 2 od co najmniej 1 roku HbA1c >7,5% i \leq12% BMI: 25-40 km/m² stosowanie metforminy w dawce 1 g/d w monoterapii lub terapii skojarzonej z pochodnymi sulfonilomocznika, glinidami lub lekami z grupy DPP-4 przez >3 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> terapia lekami z grupy agonistów receptora GLP-1 lub insuliną w ciągu ostatniego roku terapia tiazolidynodionami lub inhibitorami alfa-glukozydazy w ciągu ostatnich 3 miesięcy zaburzenia czynności nerek (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej <60 ml/min) zaburzenia czynności wątroby (aminotransferaza alaninowa/ aminotransferaza asparaginianowa >2,5× górna granica normy) jakikolwiek stan, który według badaczy mógł zagrażać bezpieczeństwu pacjenta w przypadku wzięcia udziału w badaniu pacjenci przyjmujący liraglutyd ze stężeniem glukozy w osoczu na czczo \geq13,9 mmol/l w tyg. 12. lub 18. (wczesna zamiana) lub HbA1c \geq7,0% w tyg. 24. mieli możliwość zamiany dotychczasowego sposobu leczenia na insulinę glarginę przez kolejne 24 tyg. fazy przedłużonej*

*W fazie przedłużonej badania wszyscy chorzy przyjmowali insulinę glarginę, w związku z tym nie jest ona przedmiotem niniejszej analizy.

4.2.4 Zestawienie punktów końcowych

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

Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Chorzy po nie skuteczności MET + SUL		
LEAD-5	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FPG; zmiana PPG; zmiana masy ciała; zmiana obwodu talii; zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi; częstość rytmu serca; zmiana funkcji komórek beta (stosunek proinsuliny do C-peptydu) zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii.
Chorzy po nie skuteczności MET +/- SUL/ DPP-4/glinidów		
EAGLE	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c <7% w ciągu 24 tyg. fazy właściwej badania 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c mierzone przez pacjentów stężenia glukozy TEAEs raportowane przez pacjenta lub odnotowane przez badacza wyniki standardowych badań krwi masa ciała czynności życiowe hipoglikemia satysfakcja z leczenia i jakość życia - odpowiednio: kwestionariusz DTSQ i kwestionariusz ADDQoL

ADDQoL - *the audit of diabetes-dependent quality of life*; DTSQ - *diabetes treatment satisfaction questionnaire*; FPG - stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting plasma glucose*); HbA1c - hemoglobina glikowana; PPG - poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy (ang. *postprandial plasma glucose*); TEAEs - zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

Tab. 12. Definicje hipoglikemii.

Badanie	Rodzaj hipoglikemii	Definicja
Chorzy po nie skuteczności MET + SUL		
LEAD-5	epizod hipoglikemii	objawy kliniczne oraz stężenie glukozy <3,1 mmol/l

Badanie	Rodzaj hipoglikemii	Definicja
	ciężka hipoglikemia	epizod wymagający pomocy medycznej
Chorzy po nie skuteczności MET +/- SUL/ DPP-4/glinidów		
EAGLE	hipoglikemia objawowa	objawy kliniczne z lub bez stężenia glukozy w osoczu <4,0 mmol/l
	ciężka hipoglikemia	epizod wymagający pomocy osoby trzeciej związany z poziomem glukozy we krwi <2,0 mmol/l lub w przypadku braku pomiaru z szybką poprawą stanu zdrowia po podaniu doustnym węglowodanów, dożylnym glukozy lub glukagonu

4.2.5 Charakterystyka populacji

Proces randomizacji w badaniach włączonych do przeglądu był skuteczny – charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych grupach pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona zarówno w populacji docelowej (HbA1c \geq 8%, BMI \geq 35 kg/m², pochodna sulfonilomocznika i metformina jako 2 dodatkowe doustne leki przeciw cukrzycowe), jak i w populacji ogólnej (bez względu na wyjściowe HbA1c, BMI oraz rodzaj dodatkowo stosowanych OAD).

Charakterystykę populacji docelowej przedstawiono na podstawie wewnętrznych danych dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W badaniu LEAD-5 populację docelową analizy (tj. subpopulację z badania) stanowili chorzy w średnim wieku 55,6 lat, z BMI wynoszącym średnio 38,6 kg/m², masą ciała – 108,9 kg, HbA1c – 8,3% oraz średnim czasem trwania choroby – 8,8 lat. SBP wynosiło średnio 137,2 mmHg, TC – 185,4 mg/dl, HDL – 49,0 mg/dl, LDL – 119,3 mg/dl, natomiast TG – 192,9 mg/dl.

Dane wykorzystane w analizie zostały ocenione w subpopulacji chorych z BMI \geq 35 kg/m² ale mając na uwadze średnie poziomy HbA1c w pełnej populacji z badania (8,3%) oraz w analizowanej subpopulacji (również 8,3%), można wnioskować, że zestaw wykorzystanych danych odpowiada kryteriom refundacyjnym (BMI \geq 35 kg/m² oraz HbA1c \geq 8%).

Zaobserwowano dużą heterogeniczność między charakterystykami populacji ogólnej w badaniach włączonych do przeglądu w zakresie leków przyjmowanych na początku badania. W badaniu LEAD-5 94,5% pacjentów przyjmowało \geq 2 leki doustne przed rozpoczęciem badania (w badaniu stosowano MET + SU), podczas gdy w badaniu EAGLE pochodne sulfonilomocznika przyjmowało jedynie 67,9% pacjentów. Ponadto po włączeniu do badania EAGLE u pacjentów zredukowano dawkę przyjmowanych pochodnych sulfonilomocznika lub całkowicie przerywano jego stosowanie. W efekcie na początku badania pochodne sulfonilomocznika stosowało 298 (63%) pacjentów w ramieniu liraglutynu i 286 (60%) pacjentów w ramieniu insuliny glargine. Na koniec badania pochodne sulfonilomocznika stosowało odpowiednio 235 (48%) i 240 (49%). Dodatkowo część pacjentów przyjmowała leki z grupy DPP-4 oraz glinidy (odpowiednio

21,2% i 3,2%). Jedynie część pacjentów w badaniu EAGLE była więc spójna z populacją ogólną zdefiniowaną w kryteriach włączenia i wykluczenia do przeglądu.

Średni wiek pacjentów w badaniu LEAD-5 wynosił 57,5, a w badaniu EAGLE 57,2 lat. Odsetek mężczyzn wynosił 54,3% w badaniu LEAD-5 i 56,5% w badaniu EAGLE. Stężenie glukozy w osoczu mierzone na czczo wynosiło 9,2 mmol/l w badaniu LEAD-5 i 9,8 mmol/l w badaniu EAGLE. U pacjentów w badaniu EAGLE choroba trwała nieco krócej niż w badaniu LEAD-5 (odpowiednio 8,5 i 9,4 lat), jednak chorzy mieli nieco wyższe BMI (odpowiednio 31,9 kg/m² i 30,5 kg/m²), wyższą średnią masę ciała (odpowiednio 90,5 kg i 85,3 kg) oraz HbA1c (odpowiednio 9,0% i 8,3%).

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych w populacji docelowej oraz ogólnej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 13. Charakterystyka populacji docelowej (HbA1c \geq 8%, BMI \geq 35 kg/m², pochodna sulfonilomocznika i metformina jako 2 dodatkowe doustne leki przeciw cukrzycowe) w badaniu pierwotnym LEAD-5.

Badanie	Wiek, lata, średnia (SD)	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	HbA1c, %, średnia (SD)	Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	SBP, mmHg, średnia, SD	TC, mg/dl, średnia (SD)	HDL, mg/dl, średnia (SD)	LDL, mg/dl, średnia (SD)	TG, mg/dl, średnia (SD)
LEAD-5							*	*	*	*
LIR, N=42	55,5 (8,6)	38,7 (2,7)	110,0 (16,2)	8,2 (0,7)	9,2 (6,8)	139,3 (15,2)	185,9 (40,6)	49,8 (9,0)	122,4 (34,8)	180,9 (108,7)
GLA, N=43	55,6 (8,6)	38,6 (2,5)	107,8 (13,4)	8,3 (0,9)	8,3 (5,0)	135,1 (12,5)	184,8 (34,4)	48,2 (12,9)	116,1 (27,7)	204,9 (126,6)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); HbA1c - hemoglobina glikowana; HDL - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL); SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG - trójglicerydy; * w grupie 41 chorych przyjmujących liraglutyd.

Tab. 14. Charakterystyka populacji ogólnej w badaniach pierwotnych - cz. 1.

Badanie	Wiek, lata, (SD)	Mężczyźni, n (%)	Czas trwania choroby, lata (SD)	BMI, kg/m ² (SD)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	HbA1c, % (SD)	FPG, mmol/l (SD)
Chorzy po nieskuteczności MET + SUL							
LEAD-5							
LIR, N=232	57,6 (9,5)	132 (57)	9,2 (5,8)	30,4 (5,3)	85,5 (19,4)	8,3 (0,9)	9,1 (2,1)
GLA, N=234	57,5 (10,5)	140 (60)	9,7 (6,4)	30,3 (5,3)	85,0 (17,9)	8,2 (0,9)	9,1 (2,0)
PLA, N=115	57,5 (9,6)	56 (49)	9,4 (6,2)	31,3 (5,0)	85,7 (16,7)	8,3 (0,9)	9,4 (2,0)
Chorzy po nieskuteczności MET +/- SUL/leków z grupy DPP-4/glinidów							
EAGLE							
LIR, N=470	57,4 (8,9)	263 (56,0)	8,4 (1,0; 33,5)	31,8 (4,1)	90,1 (16,7)	9,1 (1,1)	9,9 (2,6)

Badanie	Wiek, lata, (SD)	Mężczyźni, n (%)	Czas trwania choroby, lata (SD)	BMI, kg/m ² (SD)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	HbA1c, % (SD)	FPG, mmol/l (SD)
GLA, N=474	57,1 (8,8)	250 (52,7)	8,5 (0,9; 34,8)	32,0 (4,2)	90,8 (16,6)	9,0 (1,0)	9,8 (2,6)

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

Tab. 15. Charakterystyka populacji ogólnej w badaniach pierwotnych - cz. 2.

Badanie	SBP, mmHg (SD)	DBP, mmHg (SD)	TC, mmol/l (SD)	HDL, mmol/l (SD)	LDL, mmol/l (SD)	TG, mmol/l (SD)
Chorzy po nieskuteczności MET + SU						
LEAD-5						
LIR, N=232	135 (15,0)	80,8 (9,1)	bd	bd	bd	bd
GLA, N=234	133 (14,7)	80,5 (8,0)	bd	bd	bd	bd
PLA, N=115	133 (14,0)	80,4 (9,3)	bd	bd	bd	bd
EAGLE			*	*	*	*
Chorzy po nieskuteczności MET +/- SUL/leków z grupy DPP-4/glinidów						
LIR, N=470	133,8 (15,5)	80,5 (8,8)	4,5 (1,1)	1,2 (0,3)	2,6 (0,9)	2,3 (1,6)
GLA, N=474	133,2 (15,4)	80,6 (9,6)	4,6 (1,1)	1,2 (0,3)	2,6 (1,0)	2,3 (1,8)

DBP - ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); HDL - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL); SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG - trójglicerydy.

Tab. 16. Charakterystyka populacji ogólnej w badaniach pierwotnych – leki przeciw cukrzycowe stosowane przed rozpoczęciem badania.

Badanie	MET, n (%)	SUL, n (%)	DPP-4, n (%)	glinidy, n (%)	inhibitory alfa-glukozydazy, n (%)	tiazolidynodiony, n (%)	≥2 OAD	1 OAD
Chorzy po nieskuteczności MET + SUL								
LEAD-5								
LIR, N=232	na	na	na	na	na	na	218 (94,0)	14 (6,0)
GLA, N=234	na	na	na	na	na	na	222 (94,9)	12 (5,1)
PLA, N=115	na	na	na	na	na	na	109 (94,8)	6 (5,2)
Chorzy po nieskuteczności MET +/- SUL/ leków z grupy DPP-4/glinidów/inhibitorów alfa-glukozydazy/tiazolidynodionów								
EAGLE								
LIR, N=470	469 (99,8)	321 (68,3)	100 (21,3)	16 (3,4)	1 (0,2)	1 (0,2)	na	na
GLA, N=474	472 (99,6)	320 (67,5)	100 (21,1)	14 (3,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	na	na

MET - metformina; OAD - doustne leki przeciw cukrzycowe (ang. *oral anti-diabetic drugs*); PIO - pioglitazon; SUL - pochodna sulfonilomocznika.

4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania

Zarówno badanie LEAD-5, jak i badanie EAGLE ukończyło ponad 85% chorych. Najmniejszy odsetek chorych ukończyło badanie LEAD-5 w ramieniu placebo (83,5%), natomiast największy również badanie LEAD-5 w ramieniu insuliny glargine (93,6%).

Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były: wystąpienie zdarzeń niepożądanych, brak zgody na kontynuację badania i utrata z obserwacji, a w przypadku ramienia placebo w badaniu LEAD-5 również nieskuteczność leczenia.

Przyczyny wykluczenia chorych z badania zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 17. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).

Badanie, randomizowani	Komentarz	ITT/ mITT	Zdarzenia niepożądane	Nie skuteczność leczenia	Nieprzestrzeganie protokołu	Brak zgody na kontynuację badania	Niski stopień stosowania się do zaleceń	Utrata z obserwacji	Inne	Chorzy, którzy ukończyli badanie
Chorzy po nieskuteczności MET + SUL										
LEAD-5										
LIR, N=232	5 chorych nie otrzymało	230	11 (4,8)	2 (0,9)	1 (0,4)	na	na	na	9 (3,9)	207 (89,2)
GLA, N=234	żadnej dawki leku	232	5 (2,2)	1 (0,4)	5 (2,2)	na	na	na	2 (0,9)	219 (93,6)
PLA, N=115		114	1 (0,9)	13 (11,4)	1 (0,9)	na	na	na	3 (2,6)	96 (83,5)
Chorzy po nieskuteczności MET +/- SUL/leków z grupy DPP-4/glinidów										
EAGLE										
LIR, N=489	13 chorych nie otrzymało	481	33 (6,9)	na	na	24 (5)	14 (2,9)	18 (3,7)	**	**
GLA, N=489	żadnej dawki leku*	484	6 (1,2)	na	na	9 (1,9)	5 (1)	11 (2,3)	14 (2,9)	414 (86,1)

* 5 chorych w grupie insuliny glargine (4 - brak zgody na kontynuację badania; 1 - inne) oraz 8 pacjentów w grupie liraglutylu (3 - brak zgody na kontynuację badania; 4 - inne; 1 - niski stopień stosowania się do zaleceń); ** Podana w publikacji liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie w grupie liraglutylu nie zgadza się z liczbą pacjentów którzy przerwali badanie zgodnie z informacjami zawartymi w suplemencie do publikacji D'Alessio 2015 (72 - wyniki zbiorcze podane w suplemencie *Figure S1*; 104 - suma pacjentów, którzy nie ukończyli badania z przyczyn wyszczególnionych w suplemencie *Figure S1*), jednak zgadza się z liczbą pacjentów, którzy przerwali badanie podaną w publikacji.

5 Ocena skuteczności – badania randomizowane

Skuteczność stosowania liraglutynu w leczeniu cukrzycy typu 2 po niepowodzeniu 2 doustnych leków przeciw cukrzycowych oceniono w oparciu o porównanie bezpośrednie z insuliną glargine (insuliną NPH).

Ocenę skuteczności liraglutynu przedstawiono na podstawie 2 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych: LEAD-5 i EAGLE. Do badania LEAD-5 włączano chorych zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia zdefiniowanymi dla populacji ogólnej (chorzy po nieskuteczności MET + SUL). Zaprezentowano również wyniki dla subpopulacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem ($HbA1c \geq 8\%$ i $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$; dane wewnętrzne dostarczone przez Wnioskodawcę). Do badania EAGLE włączano chorych reprezentujących szerszą populację chorych: leczonych MET w monoterapii lub terapii skojarzonej z SUL, glinidami lub lekami z grupy DPP-4, a prezentacja wyników uniemożliwia wyekstrahowanie danych dla subpopulacji pacjentów po nieskuteczności MET + SUL (zgodnej z wnioskowanym wskazaniem). Dodatkowo pacjenci w badaniu EAGLE stosowali wyższe dawki insuliny glargine niż pacjenci w badaniu LEAD-5, w którym zastosowano schemat dostosowywania dawki insuliny glargine zgodny z protokołem AT-LANTUS^{1B} (dawki insuliny glargine na koniec badań EAGLE i LEAD-5 wynosiły odpowiednio 52 IU i 24 IU). W związku z powyższym wyniki badania LEAD-5 reprezentują główne wyniki podstawowe przeglądu, a wyniki badania EAGLE przedstawiono dodatkowo i nie metaanalizowano ich z wynikami z badania LEAD-5.

We włączonych do analizy badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- kontrola glikemii:
 - poziom $HbA1c$ - zmiana w stosunku do wartości początkowej, wartość końcowa, odsetek chorych osiągających $HbA1c < 7\%$ oraz $HbA1c \leq 6,5\%$;
 - poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej, wartość końcowa, odsetek chorych osiągających FPG w zakresie 5-7,2 mmol/l;
 - poziom PPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii;
- masa ciała:
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej;
 - zmiana obwodu talii w stosunku do wartości początkowej;
- gospodarka lipidowa:
 - zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów w stosunku do wartości początkowych;
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy:
 - zmiana SBP, DBP oraz częstości rytmu serca w stosunku do wartości początkowych.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko dla badań, w których były raportowane.

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

5.1 Liraglutyd vs insulina NPH

Wyniki raportu HTA ocenionego przez AOTMiT w marcu 2013 r.⁴⁸ wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego liraglutylu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania liraglutylu i insuliny glargine jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Wyższość kliniczna liraglutylu nad insuliną glargine przedstawiona poniżej będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH.

5.2 Liraglutyd vs insulina glargine

5.2.1 Populacja pacjentów po nieskuteczności MET + SUL

5.2.1.1 Kontrola glikemii

W badaniu LEAD-5 w grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do GLA (MD=-0,24% [95% CI: -0,39; -0,08], $p<0,05$), uzyskując istotnie statystycznie niższe wartości końcowe (MD=-0,20% [95% CI: -0,37; -0,03], $p<0,05$).

W odniesieniu do poziomu FPG i PPG nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tab. 18. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – kontrola glikemii.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA, MD [95% CI] *
Zmiana HbA1c, %	LIR 1,8 mg	230	-1,33 (1,35)	-0,24 [-0,39; -0,08]
	GLA	232	-1,09 (1,35)	
Wartość końcowa HbA1c, %	LIR 1,8 mg	230	7,0 (1,0)	-0,20 [-0,37; -0,03]
	GLA	232	7,2 (0,9)	
Zmiana FPG, mmol/l	LIR 1,8 mg	230	-1,6 (bd)	0,20 [bd]; ns
	GLA	232	-1,8 (bd)	
Wartość końcowa FPG, mmol/l	LIR 1,8 mg	230	7,7 (2,2)	0,30 [-0,09; 0,69]
	GLA	232	7,4 (2,1)	

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA, MD [95% CI] *
Zmiana PPG, mmol/l	LIR 1,8 mg	230	-1,81 (bd)	ns
	GLA	232	-1,61 (bd)	

FPG - stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting plasma glucose*); HbA1c - hemoglobina glikowana; PPG - poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy (ang. *postprandial plasma glucose*).

*wyniki na podstawie analizy kowariancji (ANCOVA).

W grupie LIR 1,8 mg istotnie statystycznie większa liczba chorych osiągnęła poziom HbA1c $\leq 6,5\%$ (RR=1,56 [95% CI: 1,17; 2,07], p=0,002, RD=0,13 [95% CI: 0,05; 0,22], p=0,002, NNT_{26 tyg.}=8 [95% CI: 5; 21]).

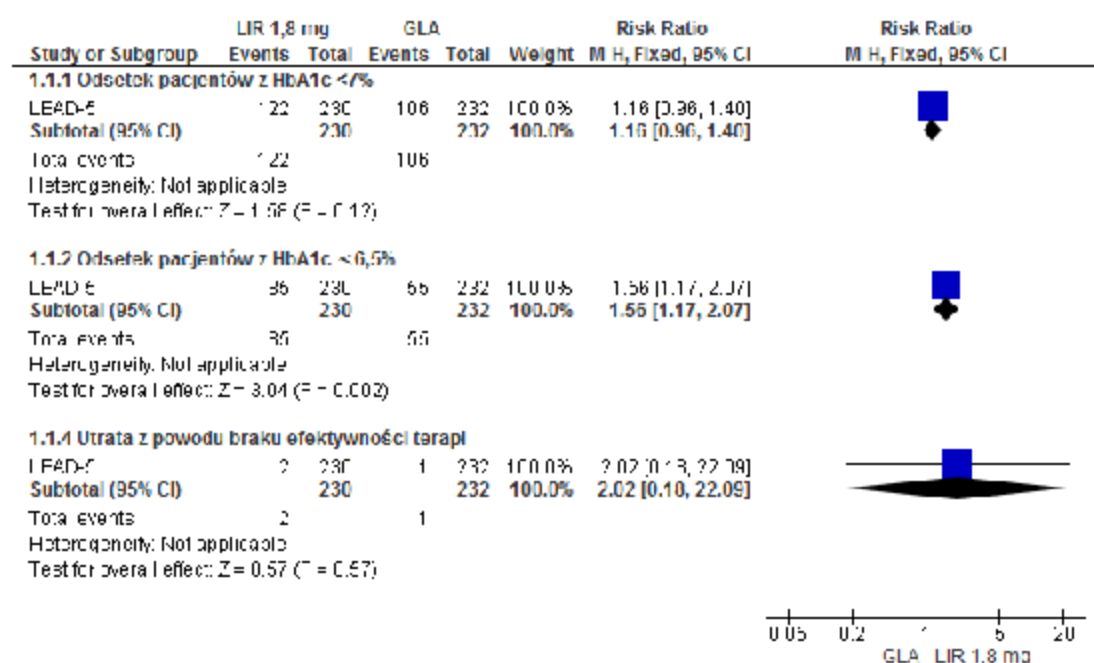
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów z HbA1c <7% oraz FPG w zakresie 5-7,2 mmol/l. Również utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii była porównywalna w obu grupach.

Tab. 19. Wyniki porównania skuteczności liraglutytu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL - kontrola glikemii c.d.

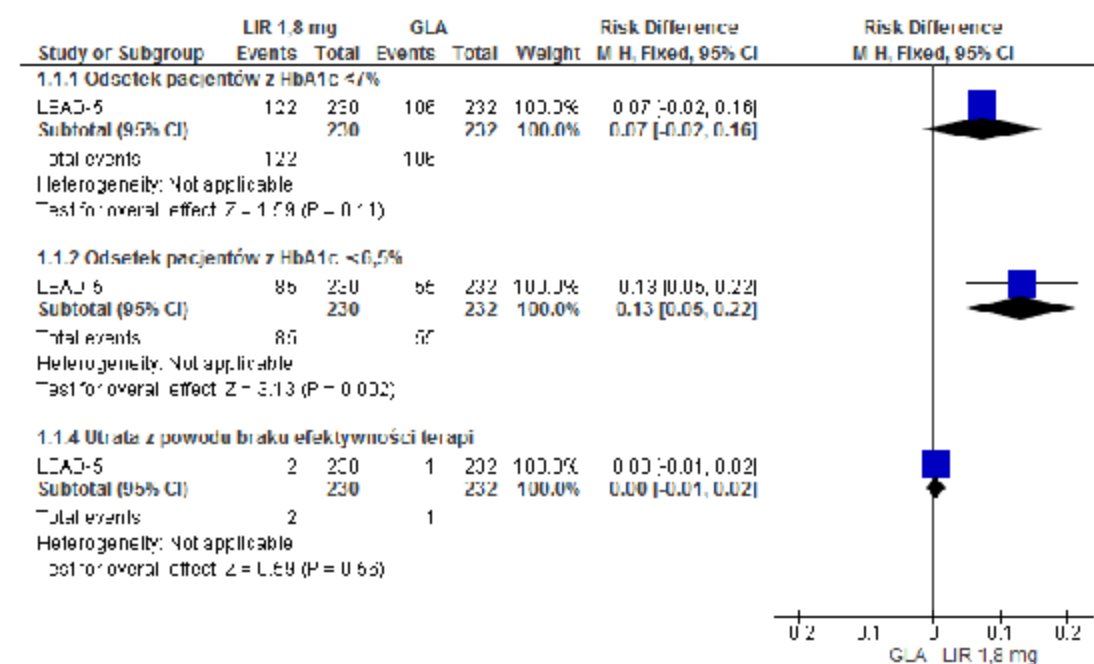
Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	LIR 1,8 mg vs GLA	
			RR [95%CI] RD [95%CI]	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%	LIR 1,8 mg	122/230 (53%)	1,16 [0,96; 1,40]	na
	GLA	106/232 (46%)	0,07 [-0,02; 0,16]	
Odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$	LIR 1,8 mg	85/230 (37%)	1,56 [1,17; 2,07]	8 [5; 21]
	GLA	55/232 (24%)	0,13 [0,05; 0,22]	
Odsetek pacjentów z FPG: 5-7,2 mmol/l	LIR 1,8 mg	bd	p=0,9490	na
	GLA	bd		
Utrata z powodu braku skuteczności terapii	LIR 1,8 mg	2/230 (0,9%)	2,02 [0,18; 22,10] 0,004 [-0,01; 0,02]	na
	GLA	1/232 (0,4%)		

FPG - stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting plasma glucose*); HbA1c - hemoglobina glikowana.

Rys. 2. Wyniki porównania skuteczności liraglutynu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – kontrola glikemii (RR).



Rys. 3. Wyniki porównania skuteczności liraglutynu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – kontrola glikemii (RD).



5.2.1.2 Masa ciała

Stosowanie LIR 1,8 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, BMI i obwodu talii w porównaniu do grupy przyjmującej GLA, ponieważ w grupie LIR 1,8 mg obserwowano redukcję masy ciała oraz obwodu talii w porównaniu do wartości

wyjściowej, natomiast w grupie GLA odnotowano wzrost wspomnianych parametrów w czasie trwania badania (odpowiednio: MD=-3,43 kg [95% CI: -4,34; -2,52], $p<0,05$; MD=-0,70 [95% CI: -0,96; -0,44], $p<0,05$ oraz MD=-2,40 cm [95% CI: -3,14; -1,65], $p<0,05$).

Tab. 20. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – masa ciała.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA, MD [95% CI]
Zmiana masy ciała, kg	LIR 1,8 mg	230	-1,81 (5,0)	-3,43 [-4,34; -2,52]*
	GLA	232	1,62 (5,0)	
Zmiana BMI, kg/m ²	LIR 1,8 mg	230	-0,644 (1,373)	-0,70 [-0,96; -0,44]**
	GLA	232	0,0577 (1,495)	
Zmiana obwodu talii, cm	LIR 1,8 mg	230	-1,5 (bd)	-2,40 [-3,14; -1,65]*
	GLA	232	0,89 (bd)	

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); *wyniki na podstawie analizy kowariancji (ANCOVA); **obliczenia własne.

5.2.1.3 Gospodarka lipidowa

Różnice zmian poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów w grupie LIR 1,8 mg oraz GLA nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 21. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – gospodarka lipidowa.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA, MD [95% CI]*
TC, mg/dl	LIR 1,8 mg	230	-2,36 (41,31)	-5,13 [-12,71; 2,45]
	GLA	232	2,77 (41,85)	
LDL, mg/dl	LIR 1,8 mg	230	4,19 (35,17)	-4,96 [-11,41; 1,49]
	GLA	232	9,15 (35,55)	
HDL, mg/dl	LIR 1,8 mg	230	-2,32 (9,58)	-0,25 [-2,01; 1,51]
	GLA	232	-2,07 (9,75)	
TG, mg/dl	LIR 1,8 mg	230	-21,79 (149,22)	-2,27 [-29,64; 25,1]
	GLA	232	-19,52 (150,90)	

HDL - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG - trójglicerydy; *obliczenia własne.

5.2.1.4 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

W grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP (wzrost SBP w grupie GLA) oraz istotnie statystycznie większy wzrost częstości rytmu serca w

porównaniu do grupy GLA (odpowiednio: MD=-4,51 mmHg [95% CI: -6,82; -2,20], $p < 0,05$ oraz MD=2,54 [95% CI: 1,10; 3,98], $p < 0,05$). Zmiany DBP były porównywalne w obu grupach.

Tab. 22. Wyniki porównania skuteczności liraglutynu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – w wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

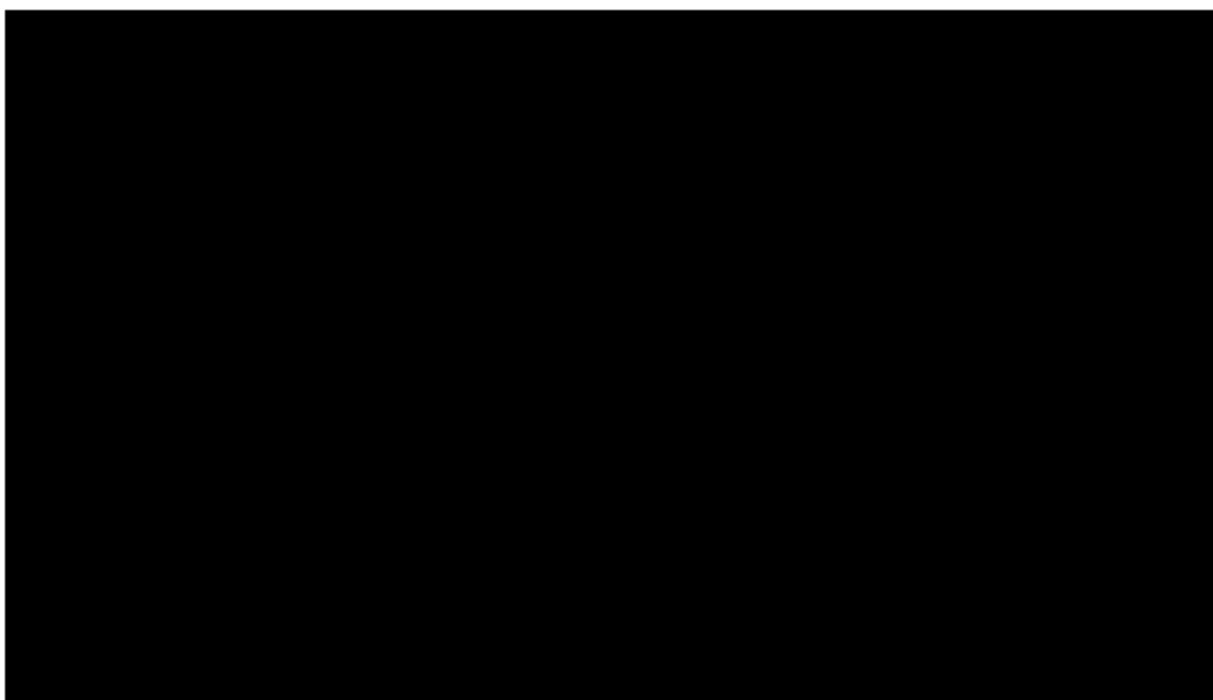
Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA, MD [95% CI]*
Zmiana SBP, mmHg	LIR 1,8 mg	230	-3,97 (19,61)	-4,51 [-6,82; -2,20]
	GLA	232	0,54 (19,95)	
Zmiana DBP, mmHg	LIR 1,8 mg	230	bd	ns
	GLA	232	bd	
Częstość rytmu serca, uderzenia/min	LIR 1,8 mg	230	2,62 (bd)	2,54 [1,10; 3,98]
	GLA	232	0,08 (bd)	

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

5.2.1.5 Subpopulacja chorych z BMI ≥ 35 kg/m²

Wyniki dla subpopulacji chorych z BMI ≥ 35 kg/m² (analiza *post hoc*) przyjęto na podstawie danych z raportu HTA złożonego w procesie oceny technologii medycznych przez NICE.¹⁹ Charakterystykę chorych z BMI ≥ 35 kg/m² przedstawiono w rozdz. 4.2.5 w oparciu o wewnętrzne dane dostarczone przez Wnioskodawcę.

5.2.1.5.1 Liraglutyd w dawce 1,8 mg/d



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.1.5.2 Liraglutyd w dawce 1,2 mg/d

[Redacted text block]



5.2.2 Populacja pacjentów po nieskuteczności MET +/- SUL/DPP-4/glinidy

5.2.2.1 Kontrola glikemii

W badaniu EAGLE w grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do GLA (MD=0,15% [95% CI: 0,01; 0,29], p=0,04), uzyskując istotnie statystycznie wyższe wartości końcowe (MD=0,20% [95% CI: 0,07; 0,33], p=0,003).

Obserwowano również istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu FPG i PPG w porównaniu do GLA (odpowiednio MD=1,50 mmol/l [95% CI: 1,27; 1,73], p<0,00001 i MD=0,40 mmol/l [95% CI: 0,19; 0,61], p=0,0002), uzyskując istotnie statystycznie wyższe wartości końcowe (MD=1,70 mmol/l [95% CI: 1,45; 1,95], p<0,00001 i MD=0,50 mmol/l [95% CI: 0,25; 0,75], p<0,00001).

Tab. 25. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/DPP-4/glinidów - kontrola glikemii.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA	
				MD [95% CI]*	p
Zmiana HbA1c, %	LIR 1,8 mg	470	-1,79 (1,1)*	<u>0,15 [0,01; 0,29]</u>	<u>0,04</u>
	GLA	474	-1,94 (1,1)*		
Wartość końcowa HbA1c, %	LIR 1,8 mg	470	7,3 (1,1)	<u>0,20 [0,07; 0,33]</u>	<u>0,003</u>
	GLA	474	7,1 (1,0)		
Zmiana FPG, mmol/l	LIR 1,8 mg	470	-2,1 (1,3)**	<u>1,50 [1,27; 1,73]</u>	<u>≤0,00001</u>
	GLA	474	-3,6 (2,2)**		
Wartość końcowa FPG, mmol/l	LIR 1,8 mg	470	7,9 (2,2)	<u>1,70 [1,45; 1,95]</u>	<u>≤0,00001</u>
	GLA	474	6,2 (1,6)		
Zmiana PPG, mmol/l	LIR 1,8 mg	470	-2,4 (1,1)**	<u>0,40 [0,19; 0,61]</u>	<u>0,0002</u>
	GLA	474	-2,8 (2,1)**		
Wartość końcowa PPG, mmol/l	LIR 1,8 mg	470	8,6 (2,2)	<u>0,50 [0,25; 0,75]</u>	<u>≤0,00001</u>
	GLA	474	8,1 (1,6)		

FPG - stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting plasma glucose*); HbA1c - hemoglobina glikowana; PPG - poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy (ang. *postprandial plasma glucose*).
*SD obliczone z SE; **wartości odczytane z wykresu.

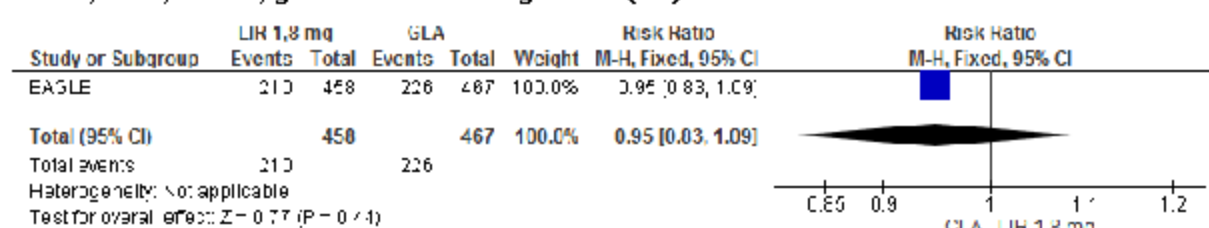
Odsetek pacjentów osiągający poziom HbA1c<7% był głównym punktem końcowym badania EAGLE. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów z HbA1c < 7%. Tym samym nie udowodniono hipotezy *superiority* zdefiniowanej w tym badaniu.

Tab. 26. Wyniki porównania skuteczności liraglutynu 1,8 mg vs insulina glargine – kontrola glikemii c.d.

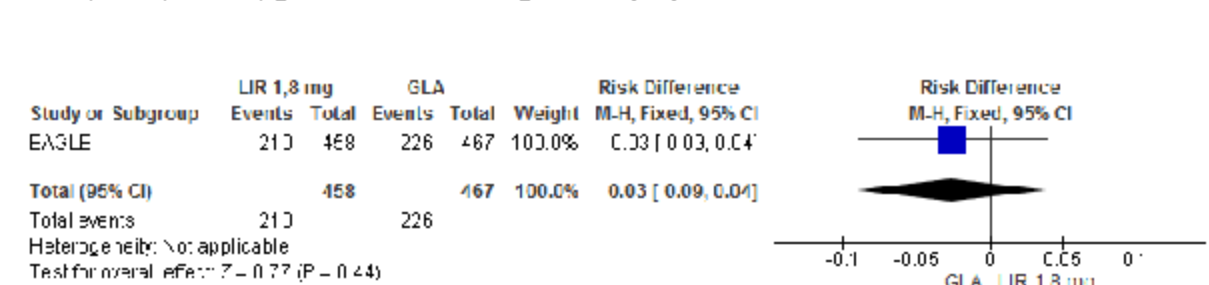
Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	LIR 1,8 mg vs GLA		
			RR [95%CI] RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%	LIR 1,8 mg	210/458 (46%)	0,94 [0,82; 1,08]	ns	na
	GLA	226/467 (46%)	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns	

FPG - stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting plasma glucose*); HbA1c - hemoglobina glikowana.

Rys. 4. Wyniki porównania skuteczności liraglutynu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/DPP-4/glinidów – kontrola glikemii (RR).



Rys. 5. Wyniki porównania skuteczności liraglutynu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/DPP-4/glinidów – kontrola glikemii (RD).



5.2.2.2 Masa ciała

Stosowanie LIR 1,8 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, ponieważ w grupie LIR 1,8 mg obserwowano redukcję masy ciała, natomiast w grupie GLA odnotowano wzrost tego parametru w czasie trwania badania (MD=-5,00 kg [-5,48; -4,52], $p < 0,00001$).

Tab. 27. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/DPP-4/glinidów - masa ciała.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA	
				MD [95% CI]	p
Zmiana masy ciała, kg	LIR 1,8 mg	481*	-3,0 (3,6)	-5,00 [-5,48; -4,52]	<0,00001**
	GLA	484*	2,0 (4,0)		

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); *liczebność populacji w analizie bezpieczeństwa (zmianę masy ciała analizowanego jako punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa porównywanych terapii); ** obliczenia własne.

5.2.2.3 Gospodarka lipidowa

W badaniu EAGLE w grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C w porównaniu do GLA (MD=-0,20 mmol/l [95% CI: -0,29; -0,11], p<0,0001), uzyskując istotnie statystycznie niższe wartości końcowe (MD=-0,20 mmol/l [95% CI: -0,31; -0,09], p=0,0005).

W grupie LIR 1,8 mg obserwowano również istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu triglicerydów w porównaniu do GLA (MD=0,20 mmol/l [95% CI: 0,03; 0,37], p=0,02), uzyskując istotnie statystycznie niższe wartości końcowe (MD=0,20 mmol/l [95% CI: 0,05; 0,35], p=0,009).

Różnice zmian poziomu cholesterolu całkowitego i HDL w grupie LIR 1,8 mg oraz GLA nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 28. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/DPP-4/glinidów - gospodarka lipidowa.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA	
				MD [95% CI]*	p*
Zmiana TC, mmol/l	LIR 1,8 mg	489	-0,3 (0,8)	-0,10 [-0,21; 0,01]	ns
	GLA	489	-0,2 (1,0)		
Wartość końcowa TC, mmol/l	LIR 1,8 mg	489	4,5 (1,1)	-0,10 [-0,24; 0,04]	ns
	GLA	489	4,6 (1,1)		
Zmiana LDL, mmol/l	LIR 1,8 mg	489	-0,2 (0,7)	-0,20 [-0,29; -0,11]	<0,0001
	GLA	489	-0,0 (0,8)		
Wartość końcowa LDL, mmol/l	LIR 1,8 mg	489	2,4 (0,9)	-0,20 [-0,31; -0,09]	0,0005
	GLA	489	2,6 (0,9)		
Zmiana HDL, mmol/l	LIR 1,8 mg	489	-0,0 (0,2)	0,00 [-0,03; 0,03]	ns
	GLA	489	0,0 (0,2)		

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA	
				MD [95% CI]*	p*
Wartość końcowa HDL, mmol/l	LIR 1,8 mg	489	1,2 (0,3)	0,00 [-0,04; 0,04]	ns
	GLA	489	1,2 (0,3)		
Zmiana TG, mmol/l	LIR 1,8 mg	489	-0,3 (1,2)	<u>0,20 [0,03; 0,37]</u>	<u>0,02</u>
	GLA	489	-0,5 (1,5)		
Wartość końcowa TG, mmol/l	LIR 1,8 mg	489	2,0 (1,2)	<u>0,20 [0,05; 0,35]</u>	<u>0,009</u>
	GLA	489	1,8 (1,2)		

HDL - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG - trójglicerydy; *obliczenia własne.

5.2.2.4 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

W grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP niż w grupie GLA (odpowiednio MD=-3,20 mmHg [95% CI: -4,99; -1,41], p=0,0005), uzyskując istotnie statystycznie niższe wartości końcowe (MD=-3,00 mmHg [95% CI: -4,75; -1,25], p=0,0008). Wartość końcowa DBP była istotnie statystycznie niższa w grupie LIR niż GLA (MD=-2,00 mmHg [95% CI: -3,13; -0,87], p=0,0005), jednak zmiany między punktem końcowym a początkowym nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

W grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję częstości rytmu serca niż w grupie GLA (odpowiednio MD=3,10 [95% CI: 1,91; 4,29], p<0,00001), uzyskując istotnie statystycznie niższe wartości końcowe (MD=-3,10 [95% CI: 1,75; 4,25], p<0,00001).

Tab. 29. Wyniki porównania skuteczności liraglutytu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/leków z grupy DPP-4/glinidów - wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA*	
				MD [95% CI]	p
Zmiana SBP, mmHg	LIR 1,8 mg	489	-3,1 (13,6)	-3,20 [-4,99; -1,41]	0,0005
	GLA	489	-0,1 (15,0)		
Wartość końcowa SBP, mmHg	LIR 1,8 mg	489	129 (14)	-3,00 [-4,75; -1,25]	0,0008
	GLA	489	132 (14)		
Zmiana DBP, mmHg	LIR 1,8 mg	489	-0,9 (8,8)	-0,60 [-1,79; 0,59]	ns
	GLA	489	-0,3 (10,2)		
Wartość końcowa DBP, mmHg	LIR 1,8 mg	489	78 (9)	-2,00 [-3,13; -0,87]	0,0005

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA*	
				MD [95% CI]	p
	GLA	489	80 (9)		
Częstość rytmu serca, uderzenia - zmiana/min	LIR 1,8 mg	489	2,6 (9,6)	<u>3,10 [1,91; 4,29]</u>	<u><0,00001</u>
	GLA	489	-0,5 (9,4)		
Częstość rytmu serca, uderzenia - wartość końcowa/min	LIR 1,8 mg	489	78 (10)	<u>3,00 [1,75; 4,25]</u>	<u><0,00001</u>
	GLA	489	75 (10)		

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

6 Ocena bezpieczeństwa – badania randomizowane

Bezpieczeństwo stosowania liraglutynu w leczeniu cukrzycy typu 2 po niepowodzeniu 2 doustnych leków przeciw cukrzycowych oceniono w oparciu o porównanie bezpośrednie z insuliną glargine (insuliną NPH) oraz z placebo.

Ocenę bezpieczeństwa liraglutynu przedstawiono na podstawie 2 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych: LEAD-5 i EAGLE. Do badania LEAD-5 włączano chorych zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia zdefiniowanymi dla populacji ogólnej (chorzy po nieskuteczności MET + SUL). Do badania EAGLE włączano chorych reprezentujących szerszą populację: leczonych MET w monoterapii lub terapii skojarzonej z SUL, glinidami lub lekami z grupy DPP-4, a prezentacja wyników uniemożliwia wyekstrahowanie danych dla subpopulacji pacjentów po nieskuteczności MET + SUL (zgodnej z wnioskowanym wskazaniem). Dodatkowo pacjenci w badaniu EAGLE stosowali wyższe dawki insuliny glargine niż pacjenci w badaniu LEAD-5, w którym zastosowano schemat dostosowywania dawki insuliny glargine zgodny z protokołem AT-LANTUS¹⁸ (dawki insuliny glargine na koniec badań EAGLE i LEAD-5 wynosiły odpowiednio 52 IU i 24 IU). W związku z powyższym wyniki badania LEAD-5 reprezentują główne wyniki podstawowe przeglądu, a wyniki badania EAGLE przedstawiono dodatkowo i nie metaanalizowano ich z wynikami z badania LEAD-5.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

[REDACTED] w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, czerwiec 2016).

Nie zidentyfikowano raportów i analiz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*) oraz Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency, EMA*) dotyczących bezpieczeństwa liraglutynu oraz komparatorów, z wyjątkiem insuliny glargine – patrz poniżej.^{20,21}

29 czerwca oraz 1 lipca 2009 roku na stronie internetowej odpowiednio EMA i FDA poinformowano o prowadzeniu prac dotyczących ponownej oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine, w związku z publikacją wyników 4 badań klinicznych, z których 3 wskazywały na zwiększenie ryzyka występowania nowotworów, w szczególności nowotworu piersi, podczas stosowania insuliny glargine.^{22,23} Zgodnie z komunikatem z dnia 31 maja 2013 r., na podstawie przeprowadzonej analizy CHMP uznał, że stosowanie insuliny glargine nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem występowania nowotworów.²⁴ Takie same wnioski z przeprowadzonej analizy opublikowano na stronie internetowej FDA 1 grudnia 2011 roku.²⁵

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu liraglutynu i wybranych komparatorów nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.²⁶

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- epizody hipoglikemii (ciężkiej, łagodnej, nocnej);
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, dyspepsja, zaparcia);
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem;
- utrata pacjentów z badania ogółem;
- utrata pacjentów z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane.

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

6.1 Liraglutyd vs insulina NPH

Wyniki raportu HTA ocenionego przez AOTMiT w marcu 2013 r.⁴⁸ wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego liraglutytu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania liraglutytu i insuliny glargine jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Wyższość kliniczna liraglutytu nad insuliną glargine przedstawiona poniżej będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH.

6.2 Liraglutyd vs insulina glargine

6.2.1 Populacja pacjentów po nieskuteczności MET + SUL

6.2.1.1 Epizody hipoglikemii

W grupie LIR 1,8 mg częściej lub jednakowo często w porównaniu do GLA występowała hipoglikemia ciężka (RR=11,10 [95% CI: 0,62; 199,52], p=ns, RD=0,02 [95% CI: 0,001; 0,04], p=0,04, NNH_{26 tyg.}=46 [95% CI: 23; 833]), jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Epizody hipoglikemii łagodnej oraz nocnej występowały z porównywalną częstością w obu grupach.

Tab. 30. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine – epizody hipoglikemii.

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	LIR 1,8 mg vs GLA	
			RR [95%CI] RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Hipoglikemia ciężka	LIR 1,8 mg	5/230 (2%)	11,10 [0,62; 199,52]	46 [23; 833]
	GLA	0/232 (0%)	0,02 [0,001; 0,04]	
Hipoglikemia łagodna	LIR 1,8 mg	63/230 (27%)	0,95 [0,71; 1,27]	na
	GLA	67/232 (29%)	-0,01 [-0,10; 0,07]	
Hipoglikemia nocna	LIR 1,8 mg	13/230 (6%)	0,69 [0,35; 1,36]	na
	GLA	19/232 (8%)	-0,03 [-0,07; 0,02]	

6.2.1.2 Pozostałe zdarzenia niepożądane

W grupie LIR 1,8 mg istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy GLA występowały zdarzenia niepożądane ogółem, nudności, biegunka oraz dyspepsja (odpowiednio: RR=1,20 [95% CI: 1,03; 1,39], p=0,02, RD=0,11 [95% CI: 0,02; 0,20], p=0,02, NNH_{26 tyg.}=9 [95% CI: 5; 49]; RR=10,76 [95% CI: 3,34; 34,64], p<0,0001, RD=0,13 [95% CI: 0,08; 0,17], p<0,00001, NNH_{26 tyg.}=7 [95% CI: 5; 12]; RR=7,73 [95% CI: 2,35; 25,40], p=0,0007, RD=0,09 [95% CI: 0,05; 0,13], p<0,0001, NNH_{26 tyg.}=11 [95% CI: 7; 21] oraz RR=6,30 [95% CI: 2,23; 17,83], p=0,02, RD=0,05 [95% CI: 0,01; 0,08], p=0,009, NNH_{26 tyg.}=20 [95% CI: 11; 83]).

Ciężkie zdarzenia niepożądane, wymioty, ból głowy, zapalenie nosogardła, utrata z badania ogółem oraz utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych występowały z porównywalną częstością w grupie LIR 1,8 mg oraz GLA.

Tab. 31. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – pozostałe zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	LIR 1,8 mg vs GLA		
			RR [95%CI] RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN ogółem	LIR 1,8 mg	151/230 (66%)	1,20 [1,03; 1,39]	0,02	9 [5; 49]
	GLA	127/232 (55%)	0,11 [0,02; 0,20]	0,02	
Ciężkie ZN	LIR 1,8 mg	9/230 (4%)	0,57 [0,26; 1,26]	ns	na
	GLA	16/232 (7%)	0,03 [-0,07; 0,01]	ns	
Nudności	LIR 1,8 mg	32/230 (14%)	10,76 [3,34; 34,64]	<0,0001	7 [5; 12]
	GLA	3/232 (1%)	0,13 [0,08; 0,17]	<0,00001	
Wymioty	LIR 1,8 mg	15/230 (7%)	1,38 [0,65; 2,93]	ns	na
	GLA	11/232 (0,4%)	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	LIR 1,8 mg vs GLA		
			RR [95%CI] RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Biegunka	LIR 1,8 mg	23/230 (10%)	7,73 [2,35; 25,40]	0,0007	11 [7; 21]
	GLA	3/232 (1%)	0,09 [0,05; 0,13]	<0,0001	
Dyspepsja	LIR 1,8 mg	15/230 (7%)	6,30 [2,23; 17,83]	0,02	20 [11; 83]
	GLA	4/232 (2%)	0,05 [0,01; 0,08]	0,009	
Ból głowy	LIR 1,8 mg	22/230 (10%)	1,71 [0,88; 3,31]	ns	na
	GLA	13/232 (6%)	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	
Zapalenie nosogardła	LIR 1,8 mg	21/230 (9%)	0,81 [0,47; 1,41]	ns	na
	GLA	26/232 (11%)	-0,02 [-0,08; 0,03]	ns	
Utrata z badania ogółem	LIR 1,8 mg	23/230 (10%)	1,78 [0,93; 3,44]	ns	na
	GLA	13/232 (6%)	0,04 [-0,005; 0,09]	ns	
Utrata z powodu ZN	LIR 1,8 mg	11/230 (5%)	2,22 [0,78; 6,29]	ns	na
	GLA	5/232 (2%)	0,03 [-0,01; 0,06]	ns	

ZN - zdarzenia niepożądane.

6.2.2 Populacja pacjentów po nieskuteczności MET +/- SUL/ DPP-4/glinidów

6.2.2.1 Epizody hipoglikemii

W grupie GLA mg częściej w porównaniu do LIR 1,8 mg występowały:

- hipoglikemia objawowa (RR=0,39 [95% CI: 0,31; 0,48], p<0,00001, RD=-0,28 [95% CI: -0,33; -0,22], p<0,00001, NNT_{24 tyg}=4 [95% CI: 4; 5]);
- hipoglikemia objawowa potwierdzona stężeniem glukozy w osoczu ≤3,9 mmol/l (RR=0,33 [95% CI: 0,26; 0,43], p<0,00001, RD=-0,28 [95% CI: -0,33; -0,22], p<0,00001, NNT_{24 tyg}=4 [95% CI: 4; 5]);
- nocna hipoglikemia objawowa (RR=0,17 [95% CI: 0,10; 0,29], p<0,00001, RD=-0,15 [95% CI: -0,19; -0,12], p<0,00001, NNT_{24 tyg}=7 [95% CI: 6; 9]);
- nocna hipoglikemia objawowa potwierdzona stężeniem glukozy w osoczu ≤3,9 mmol/l (RR=0,18 [95% CI: 0,10; 0,31], p<0,00001, RD=-0,14 [95% CI: -0,17; -0,10], p<0,00001, NNT_{24 tyg}=8 [95% CI: 6; 11]);
- hipoglikemia objawowa potwierdzona stężeniem glukozy w osoczu ≤3,1 mmol/l (RR=0,26 [95% CI: 0,17; 0,39], p<0,00001, RD=-0,15 [95% CI: -0,20; -0,11], p<0,00001, NNT_{24 tyg}=7 [95% CI: 6; 9]);
- nocna hipoglikemia objawowa potwierdzona stężeniem glukozy w osoczu ≤3,1 mmol/l (RR=0,12 [95% CI: 0,05; 0,31], p<0,00001, RD=-0,07 [95% CI: -0,10; -0,05], p<0,00001, NNT_{24 tyg}=14 [95% CI: 10; 21]).

Nie odnotowano różnic w zakresie występowania epizodów ciężkiej objawowej hipoglikemii nocnej i ciężkiej hipoglikemii objawowej.

Tab. 32. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutytu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/leków z grupy DPP-4/glinidów – epizody hipoglikemii.

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	LIR 1,8 mg vs GLA		
			RR [95%CI] RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Hipoglikemia objawowa	LIR 1,8 mg	85/481 (18%)	0,39 [0,31; 0,48]	<0,00001	4 [4; 5]
	GLA	219/484 (45%)			
Hipoglikemia objawowa z PG ≤ 3,9 mmol/l	LIR 1,8 mg	66/481 (14%)	0,33 [0,26; 0,43]	<0,00001	4 [4; 5]
	GLA	200/484 (41%)			
Nocna hipoglikemia objawowa	LIR 1,8 mg	15/481 (3%)	0,17 [0,10; 0,29]	<0,00001	7 [6; 9]
	GLA	90/484 (19%)			
Nocna hipoglikemia objawowa z PG ≤ 3,9 mmol/l	LIR 1,8 mg	14/481 (3%)	0,18 [0,10; 0,31]	<0,00001	8 [6; 11]
	GLA	80/484 (17%)			
Ciężka hipoglikemia objawowa	LIR 1,8 mg	2/481 (<1%)	5,03 [0,24; 104,52]	ns	na
	GLA	0/484 (0%)	0,00 [-0,00; 0,01]	ns	
Ciężka objawowa hipoglikemia nocna	LIR 1,8 mg	0/481 (0%)	na	na	na
	GLA	0/484 (0%)	0,00 [-0,00; 0,00]	ns	
Hipoglikemia objawowa z PG ≤ 3,1 mmol/l	LIR 1,8 mg	26/481 (5%)	0,26 [0,17; 0,39]	<0,00001	7 [6; 9]
	GLA	101/484 (21%)			
Nocna hipoglikemia objawowa z PG ≤ 3,1 mmol/l	LIR 1,8 mg	5/481 (1%)	0,12 [0,05; 0,31]	<0,00001	14 [10; 21]
	GLA	41/484 (9%)			

PG - stężenie glukozy w osoczu (ang. *plasma glucose*).

6.2.2.2 Pozostałe zdarzenia niepożądane

W grupie LIR 1,8 mg istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy GLA występowały:

- zdarzenia niepożądane ogółem (RR=1,31 [95% CI: 1,18; 1,46], p<0,00001, RD=0,16 [95% CI: 0,10; 0,22], p<0,00001, NNH_{24 tyg.}=6 [95% CI: 4; 11]);
- nudności (RR=11,30 [95% CI: 6,50; 19,65], p<0,00001, RD=0,28 [95% CI: 0,23; 0,32], p<0,00001, NNH_{24 tyg.}=3 [95% CI: 3; 4]);

- wymioty (RR=5,79 [95% CI: 2,76; 12,13], $p<0,00001$, RD=0,08 [95% CI: 0,05; 0,11], $p<0,00001$, NNH_{24 tyg}=12 [95% CI: 9; 19]);
- biegunka (RR=3,47 [95% CI: 2,08; 5,77], $p<0,00001$ RD=0,09 [95% CI: 0,02; 0,07], $p<0,00001$, NNH_{24 tyg}= 10 [95% CI: 7; 17]);
- dyspepsja (RR=6,29 [95% CI: 2,21; 17,93], $p=0,0006$, RD=0,04 [95% CI: 0,06; 0,13], $p<0,00001$, NNH_{24 tyg}=22 [95% CI: 15; 44]);
- zaparcia (RR=4,36 [95% CI: 1,81; 10,50], $p=0,001$, RD=0,04 [95% CI: 0,02; 0,06], $p=0,0003$, NNH_{24 tyg}=24 [95% CI: 15; 52]);
- zmniejszenia apetytu (RR=45,28 [95% CI: 6,27; 327,17], $p=0,0002$, RD=0,09 [95% CI: 0,07; 0,12], $p<0,00001$, NNH_{24 tyg}=10 [95% CI: 8; 15]);
- utrata z badania ogółem (RR=1,82 [95% CI: 1,24; 2,67], $p=0,002$, RD=0,06 [95% CI: 0,02; 0,10], $p=0,002$, NNH_{24 tyg}=15 [95% CI: 9; 41]);
- utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=5,70 [95% CI: 2,42; 13,46], $p<0,0001$, RD=0,06 [95% CI: 0,03; 0,08], $p<0,00001$, NNH_{24 tyg}=17 [95% CI: 12; 29]).

Ciężkie zdarzenia niepożądane, ból głowy oraz zapalenie nosogardła występowały z porównywalną częstością w grupie LIR 1,8 mg oraz GLA.

Tab. 33. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutytu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/leków z grupy DPP-4/glinidów – pozostałe zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	LIR 1,8 mg vs GLA		
			RR [95%CI] RD [95%CI]		NNH [95%CI]
ZN ogółem	LIR 1,8 mg	317/481 (66%)	<u>1,31 [1,18; 1,46]</u>	<u>≤0,00001</u>	<u>6 [4; 11]</u>
	GLA	243/484 (50%)	<u>0,16 [0,10; 0,22]</u>	<u>≤0,00001</u>	
Ciężkie ZN	LIR 1,8 mg	15/481 (3%)	1,37 [0,64; 2,96]	ns	na
	GLA	11/484 (2%)	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	
Nudności	LIR 1,8 mg	146/481 (30%)	<u>11,30 [6,50; 19,65]</u>	<u>≤0,00001</u>	<u>3 [3; 4]</u>
	GLA	13/484 (3%)	<u>0,28 [0,23; 0,32]</u>	<u>≤0,00001</u>	
Wymioty	LIR 1,8 mg	46/481 (10%)	<u>5,79 [2,76; 12,13]</u>	<u>≤0,00001</u>	<u>12 [9; 19]</u>
	GLA	8/484 (2%)	<u>0,08 [0,05; 0,11]</u>	<u>≤0,00001</u>	
Biegunka	LIR 1,8 mg	62/481 (13%)	<u>3,47 [2,08; 5,77]</u>	<u>≤0,00001</u>	<u>10 [7; 17]</u>
	GLA	18/484 (4%)	<u>0,09 [0,06; 0,13]</u>	<u>≤0,00001</u>	
Dyspepsja	LIR 1,8 mg	25/481 (5%)	<u>6,29 [2,21; 17,93]</u>	<u>0,0006</u>	<u>22 [15; 44]</u>
	GLA	4/484 (1%)	<u>0,04 [0,02; 0,07]</u>	<u>≤0,00001</u>	
Ból głowy	LIR 1,8 mg	29/481 (6%)	1,22 [0,72; 2,06]	ns	na
	GLA	24/484 (5%)	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	LIR 1,8 mg vs GLA		
			RR [95%CI] RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie nosogardła	LIR 1,8 mg	35/481 (7%)	0,93 [0,60; 1,44]	ns	na
	GLA	38/484 (8%)	-0,01 [-0,04; 0,03]	ns	
Zaparcia	LIR 1,8 mg	26/481 (5%)	<u>4,36 [1,81; 10,50]</u>	<u>0,001</u>	<u>24 [1,5; 52]</u>
	GLA	6/484 (1%)	<u>0,04 [0,02; 0,06]</u>	<u>0,0003</u>	
Zmniejszenie apetytu	LIR 1,8 mg	45/481 (9%)	<u>45,28 [6,27; 327,17]</u>	<u>0,0002</u>	<u>10 [8; 15]</u>
	GLA	1/484 (<1%)	<u>0,09 [0,07; 0,12]</u>	<u><0,00001</u>	
Utrata z badania ogółem	LIR 1,8 mg	67/481 (14%)	<u>1,82 [1,24; 2,67]</u>	<u>0,002</u>	<u>15 [9; 41]</u>
	GLA	37/484 (8%)	<u>0,06 [0,02; 0,10]</u>	<u>0,002</u>	
Utrata z powodu ZN	LIR 1,8 mg	34/481 (7%)	<u>5,70 [2,42; 13,46]</u>	<u><0,0001</u>	<u>17 [1,2; 29]</u>
	GLA	6/484 (1%)	<u>0,06 [0,03; 0,08]</u>	<u><0,00001</u>	

ZN - zdarzenia niepożądane.

6.3 Liraglutyd vs placebo

6.3.1 Populacja pacjentów po nieskuteczności MET + SUL

6.3.1.1 Epizody hipoglikemii

W grupie LIR 1,8 mg częściej w porównaniu do PLA występowała hipoglikemia łagodna (RR=1,64 [95% CI: 1,04; 2,61], p=0,03, RD=0,02 [95% CI: 0,001; 0,04], p=0,02, NNH_{26 tyg.}=9 [95% CI: 5; 56]). Epizody hipoglikemii łagodnej oraz nocnej występowały z porównywalną częstością w obu grupach.

Tab. 34. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina placebo po nieskuteczności MET + SUL – epizody hipoglikemii.

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	LIR 1,8 mg vs PLA		
			RR [95%CI] RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Hipoglikemia ciężka	LIR 1,8 mg	5/230 (2%)	5,48 [0,31; 98,18]	ns	na
	PLA	0/114 (0,0)	0,02 [-0,00; 0,04]	ns	
Hipoglikemia łagodna	LIR 1,8 mg	63/230 (27%)	<u>1,64 [1,04; 2,61]</u>	<u>0,03</u>	<u>9 [5; 56]</u>
	PLA	19/114 (17%)	<u>0,11 [0,02; 0,20]</u>	<u>0,02</u>	
Hipoglikemia nocna	LIR 1,8 mg	13/230 (6%)	0,92 [0,38; 2,24]	ns	na
	PLA	7/114 (6%)	-0,00 [-0,06; 0,05]	ns	

6.3.1.2 Pozostałe zdarzenia niepożądane

W grupie LIR 1,8 mg istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy PLA występowały nudności (RR=3,97 [95% CI: 1,44; 10,94], p=0,008, RD=0,10 [95% CI: 0,05; 0,16], p=0,0003, NNH_{25 tyg.}=9 [95% CI: 6; 20]). Dyspepsja oraz utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych również występowały istotnie statystycznie częściej w grupie LIR 1,8 mg niż PLA, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (odpowiednio: RR=7,43 [95% CI: 0,99; 55,59], p=ns, RD=0,06 [95% CI: 0,02; 0,09], p=0,002, NNH_{25 tyg.}=17 [95% CI: 10; 49]; RR=5,45 [95% CI: 0,71; 41,71], p=ns, RD=5,45 [95% CI: 0,01; 0,07], p=0,02, NNH_{25 tyg.}=25 [95% CI: 13; 151]).

Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, wymioty, biegunka, ból głowy, zapalenie nosogardła i utrata z badania ogółem występowały z porównywalną częstością w grupie LIR 1,8 mg oraz PLA.

Tab. 35. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – pozostałe zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	LIR 1,8 mg vs PLA		
			RR [95%CI] RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN ogółem	LIR 1,8 mg	151/230 (66%)	1,17 [0,97; 1,41]	ns	na
	PLA	64/114 (56%)	0,10 [-0,01; 0,20]	ns	
Ciężkie ZN	LIR 1,8 mg	9/230 (4%)	0,56 [0,22; 1,41]	ns	na
	PLA	8/114 (7,0)	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	
Nudności	LIR 1,8 mg	32/230 (14%)	<u>3,97 [1,44; 10,94]</u>	<u>0,008</u>	<u>9 [6; 20]</u>
	PLA	4/114 (3,5)	<u>0,10 [0,05; 0,16]</u>	<u>0,0003</u>	
Wymioty	LIR 1,8 mg	15/230 (7%)	1,86 [0,63; 5,47]	ns	na
	PLA	4/114 (3,5)	0,03 [-0,02; 0,08]	ns	
Biegunka	LIR 1,8 mg	23/230 (10%)	1,90 [0,80; 4,54]	ns	na
	PLA	6/114 (5,3)	0,05 [-0,01; 0,10]	ns	
Dyspepsja	LIR 1,8 mg	15/230 (7%)	7,43 [0,99; 55,59]	ns	<u>17 [10; 49]</u>
	PLA	1/114 (1%)	<u>0,06 [0,02; 0,09]</u>	<u>0,002</u>	
Ból głowy	LIR 1,8 mg	22/230 (10%)	1,21 [0,58; 2,55]	ns	na
	PLA	9/114 (7,9)	0,02 [-0,05; 0,08]	ns	
Zapalenie nosogardła	LIR 1,8 mg	21/230 (9%)	1,04 [0,51; 2,14]	ns	na
	PLA	10/114 (8,8)	0,00 [-0,06; 0,07]	ns	
Utrata z badania ogółem	LIR 1,8 mg	23/230 (10%)	0,63 [0,36; 1,12]	ns	na
	PLA	18/114 (16,0)	-0,06 [-0,14; 0,02]	ns	

Punkt końcowy	Interwencja	n/ N (%)	LIR 1,8 mg vs PLA		
			RR [95%CI] RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Utrata z powodu ZN	LIR 1,8 mg	11/230 (5%)	5,45 [0,71; 41,71]	ns	<u>25 [13; 151]</u>
	PLA	1/114 (0,9)	<u>0,04 [0,01; 0,07]</u>	<u>0,02</u>	

ZN - zdarzenia niepożądane.

7 Przegląd badań nierandomizowanych

W niniejszym rozdziale przedstawiono kluczowe wyniki badań nierandomizowanych włączonych do niniejszego przeglądu (patrz rozdz. 7.1. i 7.2) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu stosowanego w leczeniu cukrzyicy typu 2.

7.1 Metody wykonania przeglądu

W celu wzmocnienia dowodów naukowych do przeglądu włączono również badania nierandomizowane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu. Do tej części przeglądu włączono duże badania nierandomizowane z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne) oraz badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów, opisy przypadków; poziom IV klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTMiT).

Kryteria włączenia

Poszukiwano dowodów naukowych opublikowanych od 2013 r. oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liraglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liraglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz wybranych komparatorów.

Populacja (P):

- docelowa: dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m²;
- ogólna: ze względu na ograniczoną ilość danych w tak ściśle określonej docelowej populacji chorych, kryteria rozszerzono na populację ogólną zgodnie z kryteriami włączenia zapisanymi w protokołach badań, na podstawie których dokonywano rejestracji leków, a więc bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c oraz BMI. Ponieważ do większości dużych badaniach opisowych odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną włączano wszystkich chorych bez względu na stosowane terapie dodatkowe, nie zastosowano kryterium przyjmowania dwóch leków z grupy OAD.

Interwencja (I):

- liraglutyd w dawkach wskazanych w ChPL.

Komparatory (C):

- insuliny bazowe (insulina NPH, insulina glargine) w dawkach dostosowywanych do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Punkty końcowe (O):

- zgodnie z tab. 1 w rozdz. 2.2.

Rodzaj badań (S):

- **badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne) oraz badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów, opisy przypadków; poziom IV klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTMiT) o liczebnościach pacjentów $N \geq 500$ w grupie liraglutynu lub komparatora;**
- w ramach kryterium włączenia przyjęto horyzont czasowy obserwacji w badaniach klinicznych wynoszący co najmniej 12 tyg.; kryterium wyniku z oceny parametru HbA1c, który odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie.²⁷

Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- populacja chorych stosujących liraglutyn w skojarzeniu z insuliną (dopuszczano możliwość przyjmowania insuliny przez część pacjentów celem włączenia badań odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną);
- specyficzne subpopulacje chorych, m.in. z niewydolnością nerek,
- horyzont czasowy badania krótszy niż 12 tyg.,
- badania kliniczne z grupami naprzemiennymi (ang. *crossover*), w których zmiana terapii nastąpiła po okresie krótszym niż 12 tyg. podawania leku;
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów,
- badania mające na celu ocenę grupy leków (np. leków z grupy GLP-1),
- abstrakty konferencyjne.

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

Źródła danych

Celem wyszukania badań spełniających kryterium włączenia do analizy przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz opublikowanych od dnia 1 stycznia 2013 r.:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 27 marca 2017 r.,
- EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) z datą odcięcia 27 marca 2017 r.,

- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 27 marca 2017 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 27 marca 2017 r.,

Wyniki z odszukanych badań nierandomizowanych przedstawiono w rozdziale 7.2.

Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*) przeszukiwano z datą odcięcia 27 marca 2017 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 2-4, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) oraz *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Bazę *Centre for Reviews and Dissemination* przeszukiwano z użyciem następujących słów kluczowych: „liraglutide”, „victoza”).

Strategię opracowano bez uwzględnienia filtrów ograniczających wyszukiwanie do konkretnej jednostki chorobowej oraz typów badań, co minimalizuje błąd selekcji. Do niniejszej analizy nie włączano badań nieopublikowanych w formie publikacji pełnotekstowych, w związku z czym z wyników wyszukiwania w bazie EMBASE wykluczono abstrakty konferencyjne.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań nierandomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	„liraglutide”[Supplementary Concept]	919
#2	liraglutide[TW]	1 648
#3	Victoza[TW]	52
#4	Saxenda[TW]	19
#5	NN 2211[TW] or NN2211 [TW] or NN-2211[TW]	31
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	1 658
#7	animals[MH]	20 621
		136
#8	humans[MH]	16 310
		907
#9	<u>#7 NOT #8</u>	4 310 229
#10	#6 NOT #9	1 475
#11	#10 Filters: Publication date from 2013/01/01	985

Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań nierandomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutidu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 27.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	liraglutide'/exp	5 367
#2	liraglutide	5 367
#3	Victoza	488
#4	Saxenda	65
#5	'NN 2211' OR 'NN2211' OR 'NN-2211'	167
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	<u>5 381</u>
#7	'conference abstract'/it	2 484 108
#8	<u>#6 NOT #7</u>	<u>4 045</u>
#9	'animal'/exp	22 795 985
#10	'human'/exp	<u>17 995</u> <u>073</u>
#11	<u>#9 NOT #10</u>	4 800 912
#12	<u>#8 NOT #11</u>	3 770
#13	<u>#12 AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py)</u>	<u>2 110</u>

Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań nierandomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutidu w systemie bazy the Cochrane Library do dnia 27.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	liraglutide	663
#2	Victoza	13
#3	Saxenda	2
#4	NN 2211 OR NN2211 OR NN-2211	16
#5	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4</u>	<u>663</u>
#6	<u>#5 Publication Year from 2013 to 2016</u>	513
	#6 in Cochrane Reviews	6
	#6 in Other Reviews	5
	#6 in Technology Assessments	6
	#6 in Economic Evaluations	7

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	#6 in Methods Studies	0
	#6 in Cochrane Groups	0
	#6 in Trials	489

Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań nierandomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* do dnia 27.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(liraglutide) OR (victoza) OR (saxenda)	56

Selekcja informacji

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

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. 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.

Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków (M.S., W.W.).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali NICE^{2B} w przypadku badań prowadzonych bez grupy kontrolnej lub skali NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*)²⁹ w przypadku badań z grupą kontrolną – patrz aneks 13.2 i 13.3.

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).

7.2 Wyniki wyszukiwania badań nierandomizowanych

Badania zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie zweryfikowane pod kątem eliminacji powtórzeń w programie EndNote. Następnie prace były wstępnie

oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego 27 marca 2017 r. zidentyfikowano 36 publikacji dotyczących badań nierandomizowanych (IV lub wyższym według AOTMiT) oraz 11 dodatkowych dowodów naukowych. Szukano badań z opublikowanych od 1 stycznia 2013 r.

Do analizy badań o nierandomizowanych włączono 9 badań (11 publikacji).

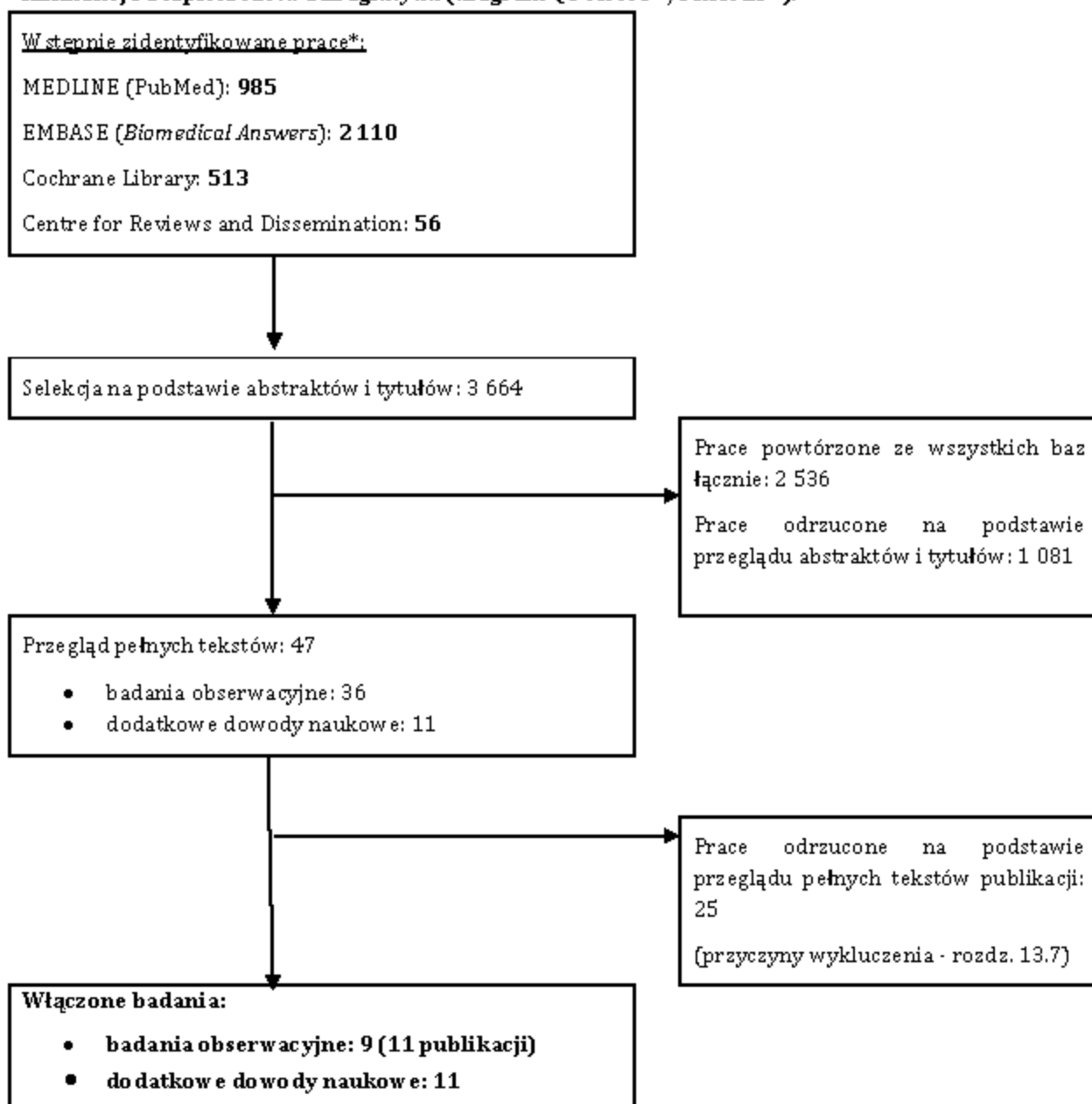
Diagram wg QUOROM¹⁶/PRISMA¹⁷, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych, przedstawiono na rysunku poniżej.

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

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 13.6. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 13.7.

Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa a liraglutylu (diagram QUOROM¹⁶/PRISMA¹⁷).



Charakterystyka badań

Do przeglądu badań nierandomizowanych włączono 9 badań (11 publikacji) oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania liraglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 7 badań prowadzonych bez grup kontrolnych (Buysman 2015, Chitnis 2014, EVIDENCE, Heymann 2014, Mezquita-Raya 2015, Ryder 2013, Thong 2015 i Wangnoo 2017), natomiast w jednym (badanie INITIATOR) porównywano liraglutyd z insuliną glargine.

Odnalezione badania były wielośrodkowymi, retrospektywnymi (8 badań) i prospektywnymi (badanie EVIDENCE) badaniami opisowymi prowadzonymi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Liczba pacjentów włączonych do poszczególnych badań wynosiła od 933 (badanie Heymann 2014) do 6 010 (badanie Ryder 2013).

Badania prowadzono w populacji pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (3 badania), Wielkiej Brytanii (2 badania), Francji, Izraela, Hiszpanii i Indiach (po 1 badaniu).

Średni wiek pacjentów był podobny we wszystkich badaniach włączonych do opracowania i wynosił od 46 lat (badanie Wangnoo 2017) do 58,7 lat (badanie EVIDENCE).

Okres obserwacji we wszystkich badaniach wynosił ≥ 3 mies. poza badaniem Ryder, w którym nie określono czasu obserwacji (wykorzystano dane z rejestru liraglutylu od listopada 2009 r. do czerwca 2013 r. – założono, że kryterium okresu obserwacji jest spełnione) oraz poza badaniem Wangnoo 2017.

W większości badań przedstawiono dokładny opis stosowanego wcześniej leczenia. Opisu tego nie przedstawiono w publikacji do badania Ryder 2013, jednak w badaniu tym dane zaczerpnięto z tego samego rejestru pacjentów, co w przypadku badania Thong 2015 (zastosowano różne kryteria włączenia i wykluczenia do badań, ale dostępna charakterystyka pacjentów włączonych do obu badań jest spójna).

Większość pacjentów w badaniach nierandomizowanych włączonych do przeglądu przed rozpoczęciem terapii liraglutylem stosowała metforminę – od 69,6% w badaniu Buysmann 2015 do 98,4% w badaniu Heymann 2014 (brak danych dla badania Ryder 2013).

Od 35,8% pacjentów w badaniu Buysman 2015 do 76,3% pacjentów w badaniu Heymann 2014 przed rozpoczęciem terapii liraglutylem stosowało pochodne sulfonilomocznika (brak danych dla badania Ryder 2013). Dane odnośnie liczby stosowanych leków przeciwcukrzycowych przed rozpoczęciem terapii liraglutylem odnaleziono w badaniach: Buysman 2015 (liczba przyjmowanych OAD wynosiła średnio 1,68 [SD=1,10]), EVIDENCE (79,7% pacjentów stosowało ≥ 2 leki przeciwcukrzycowe), Heymann 2014 (80,7% pacjentów stosowało > 2 OAD), INITIATOR (pacjenci leczeni liraglutylem stosowali średnio 1,98 [SD=0,88] leków OAD, a pacjenci leczeni insuliną glargine 2,10 [SD=0,89] leków OAD) i Mezquita-Raya 2015 (42,8% pacjentów stosowało ≥ 2 OAD). Nie odnaleziono danych dotyczących stosowania liraglutylu w badaniach Ryder 2012 i Thong 2015, jednak w latach 2010-2013 stosowanie liraglutylu 1,2 mg/d było zalecane w III linii leczenia cukrzycy typu 2 po leczeniu metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika (u pacjentów z BMI > 35 kg/m² i HbA1c $\geq 7,5$; rekomendacja NICE 2010 TA 203³⁰).

W niektórych badaniach część pacjentów stosowała insulinę przed rozpoczęciem terapii liraglutylem. Odsetki pacjentów leczonych insuliną wynosiły od 15,6% w badaniu

EVIDENCE do 41,2% w badaniu Thong 2015 (brak danych odnośnie badań Heymann 2014 i Ryder 2013). Do badań Chitnis 2014 i INITIATOR nie włączano chorych, którzy stosowali insulinę przed rozpoczęciem terapii liraglutydem lub insuliną glargine (badanie INITIATOR).

Średni poziom HbA1c w badaniach nierandomizowanych wynosił od 7,8% w grupie osób leczonych liraglutydem w badaniu INITIATOR do 9,4% w badaniach Ryder 2013 i Thong 2015, a średnie BMI od 34,1 kg/m² w badaniu EVIDENCE do 38,9 kg/m² w badaniu Thong 2015 (brak danych dla badań Buysman 2015 i INITIATOR).

Charakterystykę badań nierandomizowanych oraz populacji włączonych do nich chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 40 Charakterystyka badań nierandomizowanych włączonych po przeglądu, cz. 1.

Badanie	N	Rodzaj badania	Cel badania	Kraj	Populacja	Okres obserwacji
INITIATOR (badanie pilotażowe)	2 570	wieloośrodkowe, retrospektywne, obserwacyjne, prowadzone z grupą kontrolną	ocena klinicznych i ekonomicznych efektów leczenia u pacjentów z T2DM rozpoczynających terapię iniekcyjną (LIR lub GLA) w praktyce klinicznej	Stany Zjednoczone	dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z T2DM (dane zaczerpnięto z 2 rejestrów: OI i HC) otrzymujący ≥ 1 OAD 6 mies. przed włączeniem do badania i rozpoczynający leczenie LIR lub GLA pomiędzy styczniem 2010 r. a czerwcem 2010 r. (baza HC) lub pomiędzy styczniem 2010 r. a lipcem 2010 r. (baza OI)	9 mies. (OI) lub 12 mies. (HC)
INITIATOR (badanie pełne, Wei 2017)	4 490	wieloośrodkowe, retrospektywne, obserwacyjne, prowadzone z grupą kontrolną	ocena klinicznych i ekonomicznych efektów leczenia u pacjentów z T2DM rozpoczynających terapię iniekcyjną (LIR lub GLA) w praktyce klinicznej	Stany Zjednoczone	dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z T2DM (dane zaczerpnięto z 2 rejestrów: OI i HC) otrzymujący ≥ 1 OAD 6 mies. przed włączeniem do badania i rozpoczynający leczenie LIR lub GLA pomiędzy styczniem 2010 r. a czerwcem 2010 r. (baza HC) lub pomiędzy styczniem 2010 r. a lipcem 2010 r. (baza OI)	12 mies.
Buysman 2015	1 321	wieloośrodkowe, retrospektywne, bez grupy kontrolnej	ocena wpływu przestrzegania sposobu stosowania LIR i ciągłości jego przyjmowania na efekty kliniczne i ekonomiczne terapii	Stany Zjednoczone	dorośli (≥ 18 lat) członkowie komercyjnego planu opieki zdrowotnej z T2DM (rejestr pacjentów), którzy rozpoczęli leczenie LIR od stycznia 2010 r. do sierpnia 2012 r. z co najmniej 1 pomiarem HbA1c 45 dni przed przepisaniem LIR lub 7 dni po jego przepisaniu oraz co najmniej 1 pomiarem w okresie 365 +/-90 dni od przepisania pierwszej dawki LIR	365 dni
Chitnis 2014	3 005	wieloośrodkowe, retrospektywne, bez grupy kontrolnej	ocena skuteczności LIR w zależności od BMI pacjenta w rzeczywistej praktyce klinicznej	Stany Zjednoczone	dorośli pacjenci z T2DM (≥ 18 lat oraz BMI ≥ 25 kg/m ^{2*}) i A1C > 7%, którym przepisano LIR w okresie od 1 stycznia 2009 r. do 31 stycznia 2013 r. (rejestr GE Centricity EMR), nieleczeni insuliną i lekami z grupy GLP-1 przed przepisaniem pierwszej dawki LIR i z co najmniej 1 pomiarem HbA1c 45 dni przed przepisaniem LIR lub 7 dni po jego przepisaniu oraz co	6 mies.

Badanie	N	Rodzaj badania	Cel badania	Kraj	Populacja	Okres obserwacji
EVIDENCE 2015	3 152	wieloośrodkowe, prospektywne, bez grupy kontrolnej	porównanie oceny skuteczności LIR w populacji francuskiej podczas rutynowego badania ze skutecznością LIR w badaniach RCT	Francja	najmniej 1 pomiarem w okresie 6 mies. +/-45 dni od przepisania pierwszej dawki LIR dorośli pacjenci (≥18 lat) z T2DM, którzy niedawno rozpoczęli (≤ 1 tydz.) lub rozpoczynają (przepisanie leku podczas 1. wizyty) terapię LIR (pomiędzy wrześniem 2010 r. a listopadem 2013 r.)	2 lata
EVIDENCE 2017	3 152	wieloośrodkowe, prospektywne, bez grupy kontrolnej	porównanie oceny skuteczności LIR w populacji pacjentów leczonych u lekarzy POZ i lekarzy specjalistów	Francja	dorośli pacjenci (≥18 lat) z T2DM, którzy niedawno rozpoczęli (≤ 1 tydz.) lub rozpoczynają (przepisanie leku podczas 1. wizyty) terapię LIR (pomiędzy wrześniem 2010 r. a listopadem 2013 r.)	2 lata
Heymann 2014	933	wieloośrodkowe, retrospektywne, bez grupy kontrolnej	analiza wpływu stosowania LIR u pacjentów z T2DM w praktyce klinicznej	Izrael	pacjenci z T2DM leczeni LIR ≥6 mies. w okresie 2011-2012 z rejestru <i>Maccabi Healthcare Services</i> **	6 mies.***
Mezquita-Raya 2015	740 [#]	wieloośrodkowe, retrospektywne, bez grupy kontrolnej	ocena skuteczności LIR w rzeczywistej praktyce klinicznej	Hiszpania	dorośli pacjenci (≥18 lat) z T2DM leczeni LIR między czerwcem 2011 r. a lutym 2014 r. - dane zbierano z bazy eDiabetes-Monitor z wynikami co najmniej 2 wizyt ^{††}	3-6 mies. [#]
Ryder 2013	6 010	wieloośrodkowe, retrospektywne, bez grupy kontrolnej	ocena wpływu stosowania LIR na występowanie zapalenia trzustki w rzeczywistej praktyce lekarskiej	Wielka Brytania	pacjenci z T2DM leczeni LIR ze 111 ośrodków (ABCD ogólnonarodowy rejestr LIR; listopad 2009 r. - czerwiec 2013 r.; dane dotyczące pacjentów zostały przesłane przez lekarzy w formie elektronicznej)	bd ^{**}
Thong	4 442	wieloośrodkowe, retrospektywne, bez	analiza czynników wpływających na	Wielka	pacjenci z T2DM leczeni LIR ze 117 ośrodków (ABCD ogólnonarodowy rejestr LIR; 2009 r. -2013 r.) z ≥1	≥13 tyg.

Badanie	N	Rodzaj badania	Cel badania	Kraj	Populacja	Okres obserwacji
2015		grupy kontrolnej	występowanie GISE u pacjentów leczonych LIR w rzeczywistej praktyce klinicznej	Brytania	dodanymi wynikami podczas obserwacji i okresem obserwacji/ dostarczeniem danych ≥ 13 tyg.	
Wangoo 2017	1 416	wieloośrodkowe, prospektywne, bez grupy kontrolnej	ocena bezpieczeństwa i skuteczności liraglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych w warunkach praktyki klinicznej w Indiach.	Indie	osoby dorosłe ≥ 18 ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, którzy przyjmowali wcześniej leki przeciwcukrzycowe, w tym także preparaty z grupy GLP-1.	13 tyg. i 26 tyg.

ABCD - Association of British Clinical Diabetologists; EMR - *electronic medical record*; GE - *General Electric*; GISE - działania niepożądane związane z układem pokarmowym (ang. *gastrointestinal side effects*); HC - HealthCore® (Wilmington, DE, USA); IQR - rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral anti-diabetic drugs*); OI - OptumInsight™ (EdenPrairie, MN, USA); T2DM - cukrzyca typu 2 (ang. *diabetes mellitus, type 2*).

* Z powodu niewielkiej liczebności pacjentów z BMI $< 25,0$ kg/m², pacjentów tych wykluczono z analizy.

** Do badania włączano pacjentów, którzy spełniali jeden z poniższych warunków: poziom HbA1c $\geq 55,7$ mmol/mol (ok. 7,2%), poziom glukozy we krwi $\geq 11,1$ mmol/l, stan przed diagnozą cukrzycy lub diagnoza cukrzycy zgodnie z kodem ICD-9 i poziom HbA1c ≥ 48 mmol/mol (ok. 6,5%) lub poziom glukozy we krwi $\geq 6,9$ mmol/l lub przyjęcie 2 leków hipoglikemizujących w ciągu ostatnich 2 mie.s. Dodatkowo, zgodnie z informacjami podanymi w publikacji, podczas okresu, który obejmowało badanie, LIR był refundowany wśród pacjentów z BMI > 30 kg/m² i HbA1c $> 63,9$ mmol/l (ok. 8,0%).

*** Pacjentów oceniano na początku badania (w ciągu 180 dni przed przepisaniem LIR po raz pierwszy) i po 6 mies. \pm 90 dniach.

Początkowo do badania włączono 753 pacjentów przyjmujących leki z grupy GLP-1 (liraglutyd i eksenatyd), jednak wykluczono z niego 13 pacjentów przyjmujących eksenatyd. Do analizy wybrano 684 pacjentów z co najmniej 2 wizytami zarejestrowanymi w bazie danych (przed rozpoczęciem leczenia LIR i 3-6 mie.s. po jego rozpoczęciu). ## Średnia liczba wizyt objętych obserwacją wyniosła 2 (IQR 2-3), zakres 0-15.

Tab. 30 Charakterystyka badań nierandomizowanych włączonych po przeglądzie, cz. 2.

Identyfikator badania	Interwencja	N	Wiek, lata, średnia (SD)	Dotychczasowa terapia, n (%)				Wyjściowy poziom HbA1c, % (SD)	Wyjściowe BMI, kg/m ²
				Metformina	Sulfonylomocznik	≥ 2 OAD	Insulina		

Identyfikator badania	Interwencja	N	Wiek, lata, średnia (SD)	Dotychczasowa terapia, n (%)		Wyjściowy poziom HbA1c, %		Wyjściowe BMI, kg/m ²	
Buysman 2015	LIR	1 321	53,0 (8,6)	920 (69,6)	473 (35,8)	bd*	271 (20,5)	8,2 (1,7)	bd
Chitnis 2014	LIR	3 005	54,7 (10,9)	2 398 (79,8)**	1 590 (52,9)**	bd	0 (0,0)***	8,65 (1,4)	38,3 (7,7)
EVIDENCE 2015 i 2017	LIR	3 152#	58,7 (10,5)	2561 (82,1)	1780 (57,1)	bd**	488 (15,6)	8,5 (1,5)	34,1 (6,9)
Heymann 2014	LIR	933	59,7 (9,0)	918 (98,4)	712 (76,3)	bd***	bd	8,7 (1,6)****	34,7 (5,0)
INITIATOR†	LIR	884	53,0 (8,7)	745 (84,3)	380 (43,0)	bd††	0 (0,0)***	7,8 (1,5)	bd
	GLA	1 686	55,8 (11,3)	1 296 (76,9)	1 071 (63,5)	bd†††	0 (0,0)***	9,3 (2,0)	bd
Wei 2017 (INITIATOR)	LIR	2 374	52,3 (8,78)	1969 (82,9)	1115 (47,0)	bd	bd	8,19 (1,7)	37,9 (7,5)
	GLA	2 116	53,2 (8,86)	1680 (79,4)	1289 (60,9)	bd	bd	9,72 (2,1)	34,6 (7,4)
Mezquita-Raya 2015	GLA	740	55,6 (10,8)	644 (87,0)**	148 (20,0)**	317 (42,8)	201 (27,2)	8,4 (1,4)†	38,6 (5,4)**
Ryder 2013	LIR	6 010	55,6 (11,0)	bd	bd	bd	bd	9,4 (1,7)	38,8 (7,2)
Thong 2015**	LIR	4 442	55 (11)	3 588 (80,8)	1 935 (43,6)	bd	1 831 (41,2)	9,4 (1,7)	38,9 (7,2)
Wangnoo 2017	LIR	1 416	46,8 (9,7)	bd	bd	bd	bd	bd	34,4 (5,5)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); GISE - działania niepożądane związane z układem pokarmowym (ang. *gastrointestinal side effects*); HbA1c - hemoglobina glikowana; OAD - doustne leki przeciw cukrzycowe (ang. *oral anti-diabetic drugs*).

* Liczba przyjmowanych OAD wynosiła średnio 1,68 (SD=1,10).

** n obliczono z N i %.

*** Z kryteriów wykluczenia.

Populacja analizowana FAS - 3 145 pacjentów.

2511 (79,7%)/3152 pacjentów stosowało ≥ 2 leki przeciw cukrzycowe przed rozpoczęciem terapii LIR.

80,7% pacjentów przyjmowało > 2 OAD przed rozpoczęciem terapii LIR.

Obliczono z 72 (SD=14) mmol/mol. † W publikacji podano osobno dane zebrane z bazy OI i HC. W tabeli zaprezentowano wyniki - obliczenia własne.

†† Średnia liczba przyjmowanych OAD wynosiła 1,98 (0,88).

††† Średnia liczba przyjmowanych OAD wynosiła 2,10 (0,89).

‡ N=725.

‡‡ N=682.

‡‡‡ W publikacji przedstawiono osobno charakterystykę pacjentów bez objawów GISE, pacjentów z GISE, którzy przerwali leczenie i pacjentów z GISE, którzy kontynuowali leczenie LIR. W tabeli zaprezentowano wyniki łączne – obliczenia własne. W przypadku zmiennych ciągłych w obliczeniach założono liczebność pełnej populacji: 3905 pacjentów, którzy nie raportowali GISE i 297 oraz 240 pacjentów, którzy raportowali GISE i kontynuowali lub przerwali terapię LIR.

Ocena jakości badań

Badanie INITIATOR (badanie obserwacyjne z grupą kontrolną - tj. kohortą, w której chorzy byli leczeni insuliną glargine) oceniano w skali NOS²⁹ (patrz aneks 13.3). Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 9. Badania odznaczały się umiarkowanie wysoką jakością (6 punktów), przy czym istotnym czynnikiem zakłócającym była różnica w poziomie HbA1C i BMI chorych leczonych liraglutydem i insuliną glargine.

Badania prowadzone bez grupy kontrolnej oceniano w skali NICE²⁸ (patrz aneks 13.2). Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 8.

Wszystkie badania bez grupy kontrolnej poza badaniem Ryder 2013 (3 punkty) charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością (5-6 punktów), przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych. Badania te odpowiadają stosowanej praktyce klinicznej w kraju prowadzenia obserwacji, natomiast ze względu na ograniczenia proponowanego wskazania refundacyjnego w Polsce ich wyniki powinny być interpretowane ostrożnie.

Zestawienie oceny jakości badań wg skali NOS oraz NICE wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawiają tabele poniżej.

Tab. 41. Ocena jakości badania INITIATOR w g skali NOS²⁹ oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
INITIATOR (badanie pilotażowe)	pacjenci z T2DM otrzymujący ≥ 1 OAD i rozpoczynający leczenie LIR lub GLA (a*) z 2 rejestrów w Stanach Zjednoczonych (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	dane z narodowych baz danych pacjentów (a*)	tak (a*)	różnice między grupami w zakresie wyjściowego poziomu HbA1c i BMI	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak, okres obserwacji 9 mies. (OI) lub 12 mies. (HC) (a*)	oceniano pacjentów z wynikami w odpowiednich odstępach czasu (redukcję HbA1c dla 21,5% pacjentów włączonych do badania) (c)	IVB
INITIATOR (badanie pełne, Wei 2017)	pacjenci z T2DM otrzymujący ≥ 1 OAD i rozpoczynający leczenie LIR lub GLA (a*) z 2 rejestrów w Stanach Zjednoczonych (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	dane z narodowych baz danych pacjentów (a*)	tak (a*)	różnice między grupami w zakresie wyjściowego poziomu HbA1c i BMI	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak, okres obserwacji 12 mies. (a*)	oceniano pacjentów z wynikami w odpowiednich odstępach czasu (c)	IVB

HbA1c - hemoglobina glikowana; HC - HealthCore® (Wilmington, DE, USA); OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral anti-diabetic drugs*); OI - OptumInsight™ (EdenPrairie, MN, USA).

* Z powodu niewielkiej liczebności pacjentów z BMI <25,0 kg/m², pacjentów tych wykluczono z analizy.

Tab. 42. Ocena jakości badań niekontrolowanych w g skali NICE²⁸ oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	> 1 ośrodek	Hipoteza/cel badania	Kryteria włączenia/wykluczenia	Definicja punktów końcowych	Dane zbierane prospektywnie	Pacjenci rekrutowani kolejno	Główne wnioski z badania	Grupowanie wyników	Suma	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Buysman 2015	1	1	1	1	0	0	1	1*	6	IV B
Chitnis 2014	1	1	1	1	0	0	1	1**	6	IV B
EVIDENCE 2015	1	1	1	1	1	0	1	0	6	IV A
EVIDENCE 2017	1	1	1	1	1	0	1	0	6	IV A
Heymann 2014	1	1	1	1	0	0	1	1***	6	IV B
Mezquita-Raya 2015	1	1	1	1	0	0	1	1#	6	IV B
Ryder 2013	1	1	0	0	0	0	1	0	3	IV B
Thong 2015	1	1	0	1	0	0	1	1##	5	IV B
Wangnoo 2017	1	1	0	1	0	0	1	1†	5	IV B

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); HbA1c - hemoglobina glikowana; OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral anti-diabetic drugs*).

* m.in. ze względu na stopień przestrzegania i kontynuację leczenia;

** m.in. w zależności od BMI pacjentów;

*** m.in. w zależności od liczby przyjmowanych wcześniej leków OAD;
m.in. w zależności od wieku, płci, wyjściowego poziomu HbA1c i BMI;
m.in. w zależności od stosowania insuliny i wieku pacjentów;
†m.in. w zależności od okresu obserwacji

7.3 Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

7.3.1 INITIATOR

Badanie pilotażowe

Celem badania INITIATOR – badania pilotażowego (N=2 570) była ocena klinicznych i ekonomicznych efektów leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności ≥ 1 OAD, rozpoczynających terapię iniekcyjną liraglutydem lub insuliną glargine w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w Stanach Zjednoczonych.

Charakterystyka pacjentów na początku badania różniła się w grupie liraglutytu i insuliny glargine (wyższy poziom HbA1c i niższy odsetek otyłości w grupie insuliny glargine).

Wśród pacjentów, dla których dostępne były wyniki HbA1c na początku badania i na końcu okresu obserwacji, średnia redukcja poziomu HbA1c u pacjentów stosujących insulinę glargine po 9 mies. wyniosła 1,11% (baza OI; n=253; średnie wyjściowe HbA1c 9,65%) i 0,75% po 12 mies. (baza HC; n=86; średnie wyjściowe HbA1c 8,97%). Średnia redukcja poziomu HbA1c u pacjentów stosujących liraglutyd po 9 mies. wyniosła 0,58% (baza OI; n=174; średnie wyjściowe HbA1c 8,00%) i 0,38% po 12 mies. obserwacji (baza HC; n=40; średnie wyjściowe HbA1c 7,61%).

Wśród pacjentów z poziomem HbA1c $\geq 7,0\%$ na początku badania (OI: insulina glargine n=229 ze średnim wyjściowym poziomem HbA1c 9,98% i liraglutyd n=125 ze średnim wyjściowym poziomem HbA1c 8,66%; HC: insulina glargine n=79 ze średnim wyjściowym poziomem HbA1c 9,20% i liraglutyd n=26 ze średnim wyjściowym poziomem HbA1c 8,31%) 21% (OI) i 15% (HC) pacjentów stosujących insulinę glargine oraz 34% (OI) i 38% (HC) pacjentów stosujących liraglutyd osiągnęło poziom HbA1c $< 7,0\%$.

Stopień kontynuacji leczenia wśród pacjentów stosujących insulinę glargine wyniósł 61% w bazie OI i 60% w bazie HC. U pacjentów stosujących liraglutyd odsetki te wyniosły odpowiednio 52% i 51%.

Zgodnie z wynikami z bazy OI u 4,4% pacjentów stosujących insulinę glargine i u 3,0% pacjentów stosujących liraglutyd po 9 mies. leczenia zaobserwowano incydent hipoglikemii. W przypadku bazy HC odsetki te wynosiły 6,2% dla insuliny glargine i 2,3% dla liraglutytu po 12 mies. leczenia.

Średnia długość leczenia bez jego przerwania wyniosła odpowiednio 233 dni i 305 dni dla insuliny glargine oraz 207 dni i 264 dni dla liraglutytu w bazie OI (okres obserwacji 270 dni) i HC (okres obserwacji 365 dni). Średnia dzienna konsumpcja insuliny glargine wyniosła 29,9 i 28,0 IU, a w przypadku liraglutytu 1,14 i 1,44 mg odpowiednio dla rejestru OI i HC.

Należy zaznaczyć, że średnia dawka dobowa insuliny była bardzo zbliżona do średniej dawki stosowanej przez pacjentów w głównym badaniu włączonym do przeglądu badań RCT (badanie LEAD-5), w którym chorzy po 26 tyg. obserwacji przyjmowali insulinę glargine w średniej dawce 24 IU.

Badanie pełne (Wei 2017)

Celem badania INITIATOR - pełnego badania (Wei 2017; N=4 490) była ocena rzeczywistych efektów leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności ≥ 1 OAD, rozpoczynających terapię iniekcyjną liraglutydem lub insuliną glargine w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w Stanach Zjednoczonych.

Na początku badania charakterystyka pacjentów różniła się w grupie liraglutylu i insuliny glargine (pacjenci w grupie GLA byli starsi oraz częściej byli to mężczyźni).

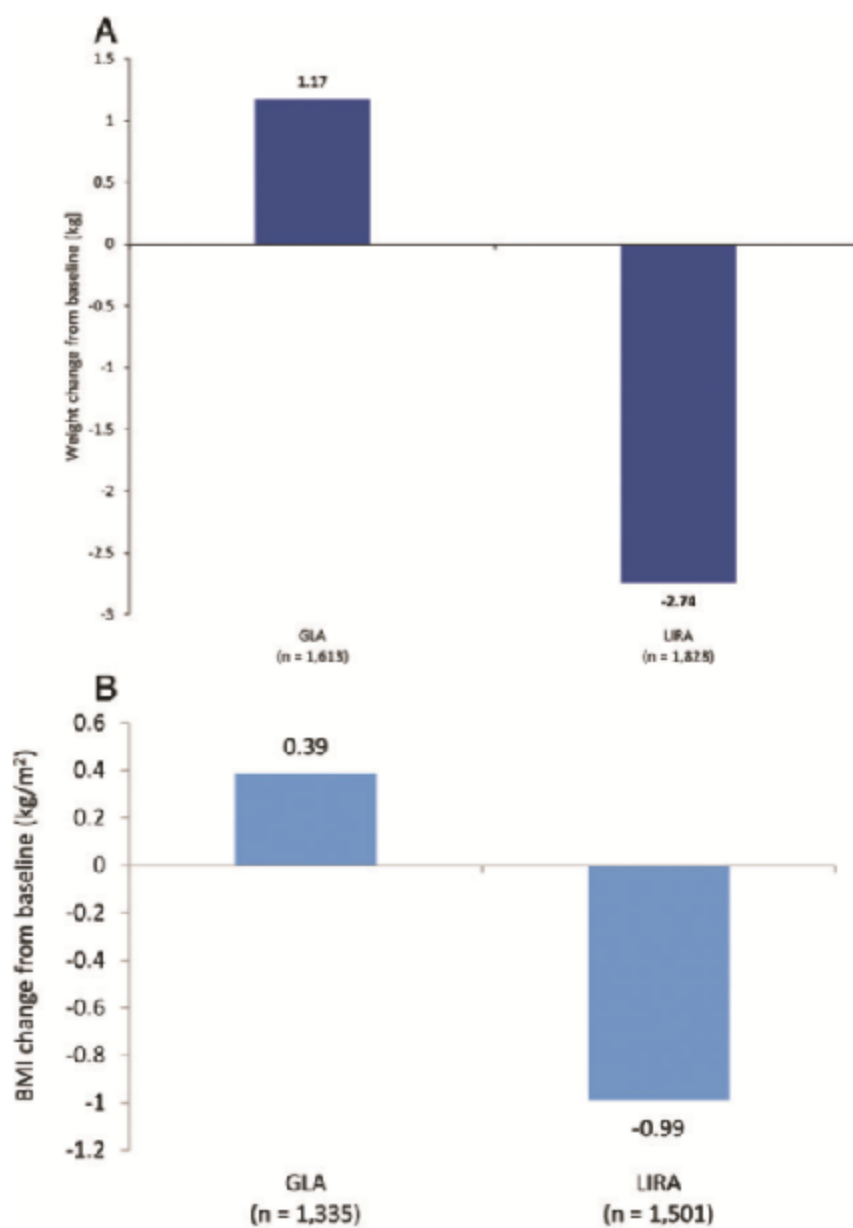
W okresie 12 miesięcy poprawę w zakresie redukcji HbA1c zaobserwowano w obu grupach, przy czym wyższą redukcję HbA1c odnotowano w grupie insuliny glargine (-1,24% vs -0,51%). Należy jednak podkreślić, iż średnie zużycie liraglutylu było mniejsze niż 1,2 mg na dzień i które jest mniejsze od dwóch rekomendowanych dawek (1,2 i 1,8 mg na dzień).

Natomiast w odniesieniu do masy ciała oraz poziomu BMI znaczną redukcję odnotowano w grupie liraglutylu. Odpowiednio masa ciała: -2,74 kg vs 1,17 kg oraz BMI: -0,99 kg/m² vs 0,39 kg/m² (Rys. 7).

W ciągu 12-miesięcznej obserwacji zgłaszano przypadki hipoglikemii u 16,3% pacjentów z grupy GLA. W przypadku pacjentów leczonych liraglutudem odsetek ten był niższy i wyniósł 9,4%.

W obu grupach najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: nudności, ból brzucha, biegunka i wymioty.

Rys. 7. Masa ciała (A), BMI (B) – zmiana w stosunku do wartości początkowej w grupie LIR i GLA w okresie 12 miesięcy w badaniu INITIATOR – pełnego badania (Wei 2017).



7.3.2 Buysman 2015

Celem badania Buysman 2015 (N=1 321) była ocena wpływu przestrzegania sposobu stosowania liraglutynu i ciągłości jego przyjmowania na efekty kliniczne i ekonomiczne terapii u pacjentów z cukrzycą typu 2 ze Stanów Zjednoczonych.

Średni PDC (odsetek dni objętych leczeniem, ang. *proportion of days covered*) w badaniu wyniósł 0,59 (SD=0,31). Spośród pacjentów włączonych do badania 34% (n=454) zaklasyfikowano do grupy przestrzegających schematu leczenia na podstawie PDC wynoszącego co najmniej 80%. Do grupy pacjentów przerywających leczenie zaliczano chorych z przerwą w leczeniu >90 dni. Na tej podstawie stwierdzono, że 60% pacjentów kontynuowało leczenie liraglutynem przez cały okres obserwacji (365 dni). Średni czas kontynuacji terapii liraglutynem w grupie pacjentów zakwalifikowanych do badania wyniósł 263 (136) dni.

Redukcja poziomu HbA1c po roku stosowania liraglutynu wyniosła 0,55% (SD=1,66). Poziom HbA1c <7,0% odnotowano u 565 (43%) pacjentów, a HbA1c ≤6,5% u 29% pacjentów. U 34% pacjentów w okresie obserwacji nastąpiła redukcja HbA1c o > 1,0%. We wszystkich powyższych wynikach odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy przestrzegającej schematu leczenia w porównaniu z grupą nieprzestrzegającą leczenia i na korzyść grupy kontynuującej leczenie w porównaniu z grupą pacjentów, którzy przegrali leczenie. Zmiany wyników HbA1c u pacjentów w zależności od przestrzegania schematu leczenia i jego kontynuacji oraz wyniki łączne zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 43 Nieskorygowane wyniki dotyczące zmiany HbA1c zależności od przestrzegania schematu leczenia i jego kontynuacji oraz łącznie.

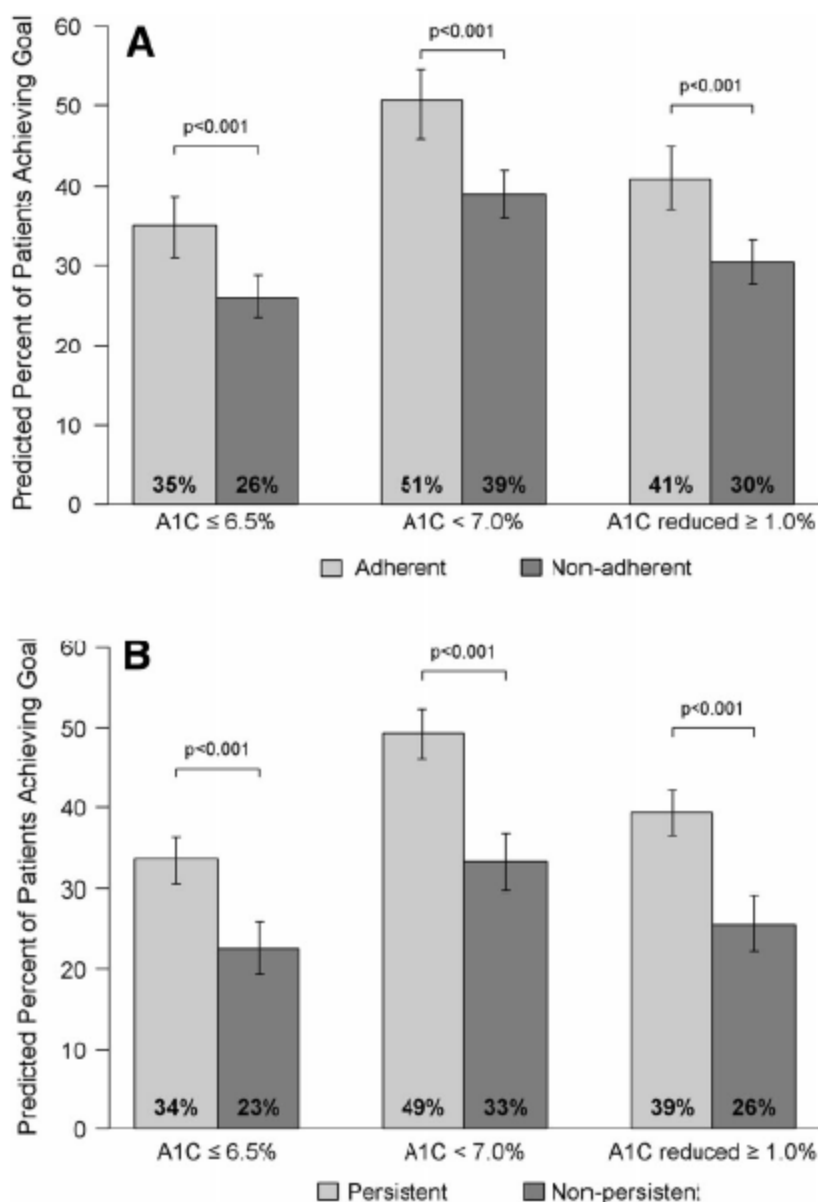
	Przestrzeganie schematu leczenia			Kontynuacja leczenia			W szczyty pacjenci*
	Grupa przestrzegająca	Grupa nieprzestrzegająca	p	Grupa kontynuująca	Grupa po przerwaniu	p	
Liczba pacjentów, N	454	867		795	526		1 321
Zmiana HbA1c względem wartości początkowej, %, średnia (SD)	-0,81 (1,54)	-0,42 (1,70)	<0,001	-0,78 (1,56)	-0,21 (1,74)	<0,001	-0,55 (1,66)
Osiągnięcie poziomu HbA1c < 7,0%, n (%)	227 (50)**	338 (39)**	<0,001	390 (49)**	184 (35)**	<0,001	565 (43)
Osiągnięcie poziomu HbA1c ≤ 6,5%, n (%)	159 (35)**	225 (26)**	0,001	262 (33)**	126 (24)**	<0,001	384 (29)
Redukcja HbA1c o ≥1,0%	173 (38)**	277 (32)**	0,022	310 (39)**	142 (27)**	<0,001	450 (34)

HbA1c - hemoglobina glikowana;

*obliczenia własne na podstawie kumulacji wyników dla grupy przestrzegającej i nieprzestrzegającej schematu leczenia; ** n obliczono z wartości procentowych.

Skorygowana analiza wielowymiarowa potwierdziła wyniki analizy nieskorygowanej - patrz wykres poniżej. U pacjentów w grupie przestrzegającej leczenia częściej obserwowano osiągnięcie celu leczenia HbA1c $\leq 6,5\%$ (OR=1,70, $p < 0,001$) i HbA1c $< 7,0\%$ (OR=1,84, $p < 0,001$) oraz redukcję poziomu HbA1c o $\geq 1\%$ (OR=1,86, $p < 0,001$). Pacjenci kontynuujący leczenie mieli ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia celu leczenia HbA1c $\leq 6,5\%$ (OR=2,01, $p < 0,001$) i HbA1c $< 7,0\%$ (OR=2,37, $p < 0,001$) oraz redukcji poziomu HbA1c o $\geq 1\%$ (OR=2,34, $p < 0,001$).

Rys. 8. Wyniki dotyczące redukcji poziomu HbA1c w zależności od przestrzegania schematu leczenia liraglutylem (A) i jego kontynuacji (B).



Adherent - pacjenci przestrzegający schematu leczenia; *non-adherent* - pacjenci nieprzestrzegający schematu leczenia; *persistent* - pacjenci kontynuujący leczenie; *non-persistent* - pacjenci po przerwaniu leczenia.

7.3.3 Chitnis 2014

Celem badania Chitnis 2014 (N=3 005) była ocena skuteczności liraglutylu w zależności od BMI pacjenta w rzeczywistej praktyce klinicznej u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 ze Stanów Zjednoczonych. Do badania włączano jedynie pacjentów, którzy nie stosowali insulinoterapii przed rozpoczęciem leczenia liraglutylem.

W badaniu analizowano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa liraglutylu w zależności od wyjściowego poziomu BMI pacjentów (przedziały: 25,0-29,9; 30,3-34,9; 35,0-39,9; >40 [kg/m²]) po 6 miesiącach stosowania liraglutylu u 3 005 pacjentów.

We wszystkich kategoriach BMI różnice między końcowym a początkowym poziomem HbA_{1c} osiągnęły wartość istotną statystycznie (p<0,01), podobnie jak różnice między końcowym a początkowym poziomem: masy ciała, cholesterolu całkowitego i ciśnienia rozkurczowego (p<0,05). W zakresie zmiany HDL-C i ciśnienia rozkurczowego istotne statystycznie zmiany odnotowywano jedynie w niektórych kategoriach BMI.

Średnia redukcja HbA_{1c} po 6 miesiącach liraglutylu wyniosła 0,94% (SD=1,57). Cel leczenia HbA_{1c} ≤6,5% osiągnęło 20,6% pacjentów, a HbA_{1c} <7,0% 39,5% pacjentów. Wyniki dotyczące poziomu HbA_{1c} były zbliżone w każdej kategorii BMI pacjentów (od 0,95% do 1,02%; p<0,01 względem wartości wyjściowych dla wszystkich kategorii BMI) poza odsetkiem pacjentów osiągającym HbA_{1c} <7,0%, gdzie wyniki były najwyższe w grupach pacjentów z najwyższym BMI (38,2%; 37,0%; 40,9% i 41,0% odpowiednio dla kategorii BMI: 25,0-29,9; 30,0-34,9; 35,0-39,9 i ≥40,0 kg/m²).

Redukcja masy ciała wyniosła średnio 2,9 (SD=5,7) kg (redukcja względna: 2,5% [SD=5,7] względem wagi początkowej). Największą redukcję wagi zauważono u pacjentów z BMI ≥40,0 kg/m² - 4,0 (SD=7,3) kg (redukcja względna: 3,0% [SD=6,1] wagi początkowej), a najmniejszą u pacjentów z najmniejszymi BMI 25,0-29,9 kg/m² - 1,5 (SD=4,8) kg (redukcja względna: 1,8% [SD=5,8] względem wagi początkowej).

Średnia redukcja stężenia TC we krwi wyniosła 10,4 (SD=36,5) mg/dl. Poza grupą pacjentów z BMI ≥40,0 mg/dl (spadek o 5,8 [SD=34,3] mg/dl) średnia redukcja cholesterolu kształtowała się na podobnym poziomie w grupach z niższym BMI (11,3-13,5%).

Stężenie HDL-C we krwi u pacjentów włączonych do badania zmniejszyło się średnio o 0,02 (SD=6,6) mg/dl, przy czym w grupach pacjentów z niższym BMI obserwowano wzrost stężenia HDL-C, a w grupach pacjentów z wyższym BMI jego redukcję.

Redukcja ciśnienia tętniczego skurczowego wyniosła średnio 2,9 (SD=16,5) mmHg, a redukcja ciśnienia rozkurczowego 1,26 (SD=10,3) mmHg. Nie stwierdzono zależności pomiędzy wysokością BMI a spadkiem ciśnienia podczas stosowania liraglutylu.

Różnice pomiędzy omawianymi wynikami dotyczącymi skuteczności leczenia liraglutylem dla różnych grup BMI nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej poza wynikami w zakresie zmiany masy ciała (p <0,01) - patrz tabela poniżej.

Wyniki kliniczne, średnia (SD)	Wszyscy pacjenci	Wyjściowe BMI, kg/m ²				p [#]
		25,0-29,9	30,0-34,9	35,0-39,9	≥40,0	
HbA1C (N)	1 649	186	454	440	569	
Wyjściowe HbA1C	8,59 (1,36)	8,58 (1,30)	8,71 (1,47)	8,58 (1,38)	8,51 (1,26)	0,12
HbA1C po 6 mies.	7,65 (1,43)*	7,63 (1,29)*	7,70 (1,40)*	7,59 (1,46)*	7,67 (1,48)*	0,71
Bezwzględna zmiana HbA1c	-0,94 (1,57)*	-0,95 (1,56)*	-1,02 (1,61)*	-0,99 (1,55)*	-0,84 (1,55)*	0,3
HbA1C ≤6,5% po 6 mies.	20,6	18,3	20,9	21,1	20,6	0,87
HbA1C <7,0% po 6 mies.	39,5	38,2	37	40,9	41	0,54
Waga (N)	1 554	173	433	416	532	
Wyjściowa masa ciała, kg	109,6 (23,8)	82,5 (10,2)	95,0 (11,9)	108,8 (13,9)	131,0 (22,1)	≤0,01
Masa ciała po 6 mies., kg	106,7 (23,5)*	80,9 (10,8)*	93,1 (12,8)*	105,8 (14,5)*	126,9 (22,4)*	≤0,01
Bezwzględna zmiana masy ciała, kg	-2,9 (5,7)*	-1,5 (4,8)*	-1,9 (4,2)*	-3,0 (4,8)*	-4,0 (7,3)*	≤0,01
Względna zmiana masy ciała, %	-2,5 (5,7)*	-1,8 (5,8)*	-2,1 (4,4)*	-2,7 (4,4)*	-3,0 (6,1)*	≤0,01
TC (N)	700	84	206	188	222	
Wyjściowe TC, mg/dL	175,7 (43,0)	176,7 (44,3)	175,6 (43,7)	177,9 (45,6)	173,5 (39,8)	0,75
TC po 6 mies., mg/dL	165,2 (40,1)*	165,4 (39,5)*	162,1 (40,3)*	165,6 (42,4)*	167,7 (38,3)*	0,49
Bezwzględna zmiana TC, mg/dL	-10,4 (36,5)*	-11,3 (40,1)*	-13,5 (38,6)*	-12,2 (34,6)*	-5,8 (34,3)*	0,14
HDL (N)	692	82	202	191	217	
Wyjściowe HDL, mg/dl	41,8 (11,0)	43,4 (12,8)	42,1 (10,2)	40,7 (10,9)	41,9 (11,2)	0,34
HDL po 6 mies., mg/dl	41,8 (11,3)	44,9 (14,3)*	42,2 (10,5)	40,2 (10,9)	41,7 (10,8)	<0,01
Bezwzględna zmiana HDL, mg/dL	-0,02 (6,6)	1,5 (5,7)*	0,07 (6,6)	-0,6 (6,5)	-0,2 (6,5)	0,11
SBP (N)	1 549	172	430	411	536	

Wyniki kliniczne, średnia (SD)	Wszyscy pacjenci	Wyjściowe BMI, kg/m ²				p [#]
		25,0-29,9	30,0-34,9	35,0-39,9	≥40,0	
Wyjściowe SBP, mmHg	129,9 (15,6)	126,4 (14,7)	128,9 (16,3)	130,8 (15,5)	131,2 (15,3)	<0,01
SBP po 6 mies., mmHg	127,0 (14,5)*	123,8 (13,8)*	126,5 (15,1)*	127,0 (14,1)*	128,4 (14,2)*	<0,01
Bezwzględna zmiana SBP, mmHg	-2,9 (16,5)*	-2,6 (15,6)*	-2,4 (16,8)*	-3,7 (15,8)*	-2,9 (17,1)*	0,67
DBP (N)	1 548	172	430	410	536	
Wyjściowe DBP, mmHg	77,7 (9,8)	76,2 (9,5)	76,6 (9,9)	77,9 (9,7)	79,0 (9,7)	≤0,01
DBP po 6 mies., mmHg	76,5 (9,6)*	73,9 (8,7)*	75,9 (9,9)	77,0 (9,7)	77,4 (9,4)*	≤0,01
Bezwzględna zmiana DBP, mmHg	-1,26 (10,3)*	-2,3 (9,1)*	-0,7 (10,5)	-0,9 (9,9)	-1,6 (10,7)*	0,28

Uwzględniono pacjentów z ocenami wykonanymi na początku i na końcu badania.

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); DBP - ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); HDL - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*);

*Różnice między wynikami końcowymi i osiągniętymi na początku badania są istotne statystycznie ($p < 0,05$). # Poziom istotności statystycznej między poszczególnymi kategoriami BMI badano przy zastosowaniu analizy kowariancji (ANOVA) dla zmiennych ciągłych i testu Chi-kwadrat dla zmiennych dychotomicznych.

Odsetki pacjentów, którzy doświadczyli epizodów ciężkiej hipoglikemii (zdefiniowanej na podstawie kodów ICD-9M i/lub odnotowaniem poziomu glukozy ≤ 40 mg/dl) podczas 6-miesięcznej obserwacji były niewielkie: 0,0%; 0,7%; 0,0% i 0,2% odpowiednio w kategoriach BMI: 25,0–29,9; 30,0–34,9; 35,0–39,9 i $\geq 40,0$ kg/m².

7.3.4 EVIDENCE 2015/2017

Celem publikacji EVIDENCE 2015 (N=3 152) było porównanie oceny skuteczności liraglutynu w populacji francuskiej podczas rutynowego badania ze skutecznością liraglutynu w badaniach RCT. Natomiast celem publikacji EVIDENCE 2017 (N=3 152) była analiza skuteczności liraglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i lekarzy specjalistów.

Populację FAS (pełna analiza, ang. *full analysis set*) w badaniu EVIDENCE stanowili pacjenci, którzy przeszli wizytę wstępną i którym przepisano liraglutyn. Dla populacji tej podano charakterystykę, badano podtrzymanie dawki i analizowano bezpieczeństwo terapii. Skuteczność liraglutynu w badaniu EVIDENCE 2015 badano w populacji EAS (analiza skuteczności, ang. *effectiveness analysis set*) złożonej z pacjentów zaliczonych do populacji FAS, którzy ukończyli wizytę po 2 latach przyjmowania liraglutynu i mieli przynajmniej jeden pomiar HbA1c, FPG, masy ciała lub hipoglikemii na koniec badania, w tym 20 pacjentów, którzy ukończyli 2-letni okres obserwacji, chociaż lekarz wypełnił dla nich formularz końca badania z podaniem powodu jego przerwania. Pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano w populacji PEA (analiza pierwszorzędowego punktu końcowego, ang. *population for the primary endpoint*) złożonej z populacji EAS i pacjentów, którzy przegrali stosowanie liraglutynu, ale pozostali w badaniu. Punkty końcowe raportowane przez pacjentów oceniano w populacji PROAS (analiza wyników raportowanych przez pacjentów, ang. *population for the patient-reported outcomes set*). Do populacji włączono pacjentów z populacji FAS, którzy wypełnili co najmniej jeden podpunkt w kwestionariuszu na wizycie wstępnej i co najmniej 1 wizycie podczas okresu obserwacji.

Wyniki z publikacji EVIDENCE 2015

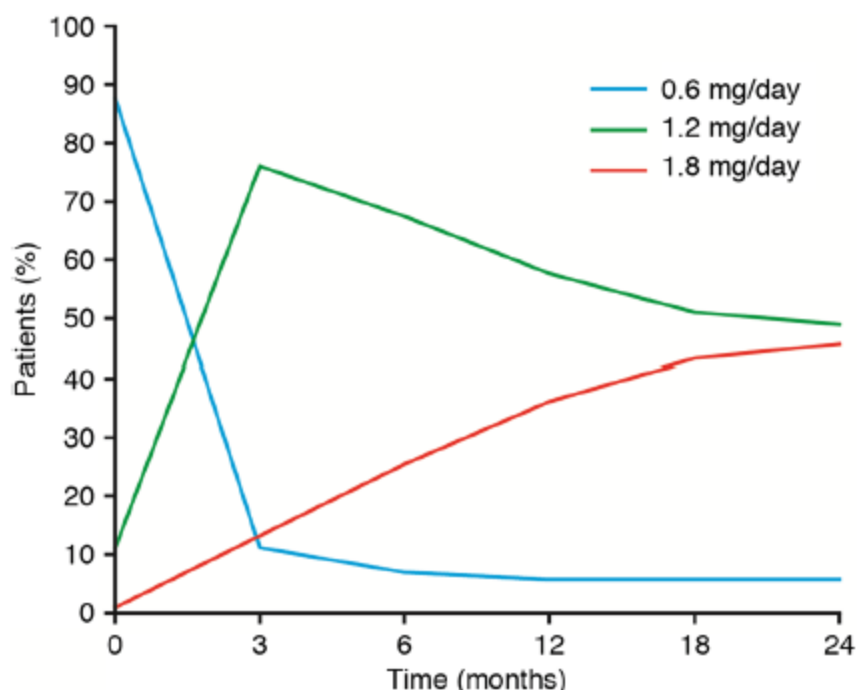
W publikacji EVIDENCE 2015 po 2 latach obserwacji 769 (29,5%) z 2 607 pacjentów osiągnęło cel leczenia zdefiniowany jako poziom HbA1c $< 7,0\%$ (pierwszorzędowy punkt końcowy; 95% CI: 27,7; 31,2), co dodatkowo potwierdzają wyniki analizy dla populacji FAS (3 152 pacjentów): 24,4% (95% CI: 22,9; 25,9).

Dawkowanie liraglutynu rozpoczynano od dawki 0,6 mg/d, a przez 3 mies., odsetek pacjentów, którym przepisano dawkę liraglutynu 1,2 mg/d wzrósł z 11,1% do 75,9%. Pacjentom z niedostateczną kontrolą glikemii zwiększano dawkę liraglutynu do 1,8 mg/d. Na koniec badania 49,1% pacjentów przyjmowało liraglutyn w dawce 1,2 mg/d, a 45,5% pacjentów liraglutyn w dawce 1,8 mg/d. W związku z obawami dotyczącymi toksyczności wysokich dawek leku 5,4% pozostałych pacjentów otrzymywało liraglutyn w dawce 0,6 mg/d – patrz wykres poniżej.

Liraglutyd był dodawany do istniejącej terapii OAD. Z czasem stwierdzono redukcję w zakresie stosowania monoterapii OAD i wzrost liczby pacjentów stosującej kombinację >3 terapii. Stopień przepisywania większości leków OAD (w tym pochodnych sulfonilomocznika) utrzymywał się na podobnym poziomie podczas trwania badania, jednak zużycie insuliny rośnie.

Na koniec badania zaobserwowano istotną statystycznie redukcję poziomu HbA1c względem wartości początkowej o 1,01% (SD=1,54), z 8,46% (SD=1,46) do 7,44% (SD=1,20) ($p < 0,0001$). Po 2 latach 39,4% pacjentów, którzy wciąż stosowali liraglutyd uzyskało poziom HbA1c <7,0%. Odnotowano również istotne statystycznie redukcje ($p < 0,0001$) w zakresie: średniego stężenia FPG (ze 180 [SD=60] do 146 [SD=44] mg/dl), średniej masy ciała pacjenta (z 95,2 [SD=20,0] do 91,1 [SD=19,6] kg) i średniego BMI (z 34,0 [SD=7,2] do 32,5 [SD=6,9] kg/m²).

Rys. 9 Zmiany dawki ani a liraglutylu podczas badania EVIDENCE 2015 – populacja EAS.



Pacjenci oceniali satysfakcję z leczenia na każdej wizycie przy pomocy kwestionariusza DTSQs (wynik najwyższy: 0, najniższy: 36) oraz zmianę w satysfakcji z leczenia od włączenia do badania do 12 mies. po nim przy pomocy kwestionariusza DTSQc (wynik najwyższy: -18, najniższy: 18). Z analizy populacji PROAS (2432 pacjentów) wynika, że podczas trwania badania satysfakcja pacjentów z leczenia rosła (wynik DTSQc wzrósł z 22,17 [SD=7,64] na początku badania do 28,55 [SD=5,79] na jego koniec, $p < 0,0001$). Zmiana w zakresie zmiany satysfakcji z leczenia po 1 roku obserwacji mierzona przy pomocy kwestionariusza DTSQc wyniosła średnio 10,71 [SD=6,10] [95%CI: 10,39; 11,03]).

Odsetek pacjentów, u których występowały epizody hipoglikemii w ciągu 4 tyg. poprzedzających wizytę zmniejszył się z 7,4% po 3 mies. badania do 4,4% na koniec obserwacji. 9 (0,3%) pacjentów raportowało epizody ciężkiej hipoglikemii podczas 2-letniej obserwacji (populacja FAS).

Analiza bezpieczeństwa liraglutynu (patrz tabela poniżej) wykazała, że u 653 (20,7%) pacjentów z populacji FAS podczas okresu obserwacji występowały zdarzenia niepożądane, z czego 458 (14,5%) pacjentów raportowało zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z liraglutynem. 17 (<0,01%) osób zmarło podczas badania, jednak związek zgonów ze stosowaniem liraglutynu został uznany przez lekarzy za mało prawdopodobny poza jednym pacjentem, który zmarł na raka trzustki 4 mies. po rozpoczęciu terapii liraglutynem i innym pacjentem, który zmarł z powodu wieloogniskowego raka wątroby po 23 mies. od włączenia do badania. Jedynie w tych 2 przypadkach lekarze uważali, że mógł istnieć ewentualny związek między stosowaniem liraglutynu a zgonem.

Tab. 44 Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu EVIDENCE 2015 – populacja FAS.

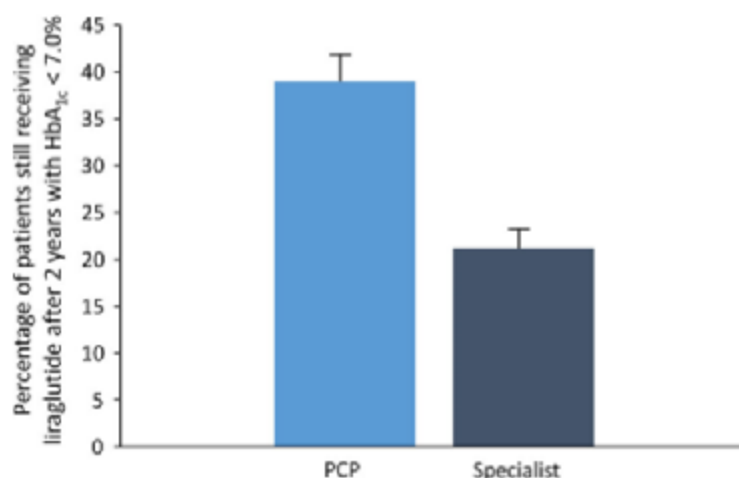
Zdarzenie niepożądane	n (%)
zdarzenia niepożądane ogółem	653 (20,7)
zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z liraglutynem	458 (14,5)
zgony	17 (<0,01)
nudności	144 (4,6)
biegunka	63 (2,0)
wymioty	54 (1,7)
dyspepsja	51 (1,6)
ból brzucha	30 (1,0)

Populację FAS stanowili pacjenci, którzy przeszli wizytę wstępną i którym przepisano liraglutyn (N=3 152).

FAS - pełna analiza, ang. *full analysis set*.

Wyniki z publikacji EVIDENCE 2017

Po 2 latach obserwacji 472 (39,0%) z 1 209 pacjentów leczonych przez lekarzy POZ (populacja PEA) osiągnęło cel leczenia zdefiniowany jako poziom HbA1c <7,0%, w porównaniu z 297 (21,2%) z 1398 grupy pacjentów, którzy byli leczeni przez lekarzy specjalistów, Ryc 1. Natomiast w populacji FAS 75,4% pacjentów leczonych przez lekarzy POZ ukończyło badanie i 55,6% osób leczonych przez lekarzy specjalistów.

Rys. 10. Odsetek pacjentów leczonych liraglutylem u lekarzy POZ i specjalistów, którzy osiągnęli cel leczenia zdefiniowany jako poziom HbA_{1c} <7,0% (populacja PEA) w badaniu EVIDENCE 2017.

W badaniu EVIDENCE 2017 w okresie 2 lat zmiany wartości HbA_{1c}, FPG, masy ciała i BMI od początku badania były analizowane na podstawie danych z populacji EAS. Istotną statystycznie redukcję HbA_{1c} i FPG (stężenie glukozy we krwi po 8 h po posiłku) zaobserwowano zarówno u pacjentów leczonych przez lekarzy POZ jak i specjalistów, (HbA_{1c}: -1,22% vs -0,80%; p<0,0001; FPG: -39 mg/dL vs -23 mg/dL; p<0,0001). Redukcja HbA_{1c} i FPG była istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W odniesieniu do masy ciała i BMI zaobserwowano istotną statystycznie redukcję tylko w grupie pacjentów lekarzy POZ, (masa ciała: -4,4 vs -3,8 kg; BMI: -1,5 vs -1,4 kg/m²; p<0,0001) – patrz Tab. 45.

Tab. 45. Drugorzędowe punkty końcowe (HbA_{1c}, FPG, masa ciała, BMI – zmian w stosunku do wartości początkowej) w badaniu EVIDENCE 2017.

Drugorzędowe punkty końcowe	Pacjenci leczeni przez lekarzy POZ (n=1398)	Pacjenci leczeni przez lekarzy specjalistów (n=1754)	Różnice pomiędzy grupami, p-value
Zmiana HbA _{1c} , % [95% CI]	-1,22 [-1,31; -1,12], p<0,0001	-0,80 [-0,90; -0,71], p<0,0001	<0,0001
Zmiana FPG, % [95% CI]	-39 [-44; -34], p<0,0001	-23 [-29; -17], p<0,0001	<0,0001
Zmiana masy ciała, kg [95% CI]	-4,4 [-4,8; -3,9], p<0,0001	-3,8 [-4,2; -3,4], p<0,0001	0,09
Zmiana masy ciała, kg/m ² [95% CI]	-1,5 [-1,7; -1,38], p<0,0001	-1,4 [-1,52; 1,23], p<0,0001	0,15

7.3.5 Heymann 2014

Celem badania Heymann 2014 (N=933) była analiza wpływu stosowania liraglutylu u pacjentów z Izraela, z cukrzycą typu 2 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Do badania początkowo zakwalifikowano 1 101 pacjentów. Po 6 mies. od rozpoczęcia terapii liraglutylem, u 933 pacjentów, którzy mieli 2 pomiary HbA1c w odpowiedniej ramie czasowej (na początku badania i po ok. 6 mies.) zaobserwowano redukcję HbA1c o średnio 9 (SD=13) mmol/mol ($p<0,0001$; ok. 0,8% [SD=1,2]). Masa ciała pacjentów zmniejszyła się średnio o 2,55 (SD=4,26) kg, a BMI o 0,90 (SD=1,49) kg/m². Również SBP uległo istotnej statystycznie redukcji o 3,50 (SD=17,13) mmHg podczas gdy LDL zmniejszyło się o 0,09 (SD=0,69) mmol/l, a poziom triglicerydów o 0,1 (SD=1,30) mmol/l. Stężenie HDL utrzymało się na podobnym poziomie co na początku badania. Skuteczność leczenia w zakresie zmiany HbA1c i redukcji BMI pozostała na poziomie istotnym statystycznie bez względu na liczbę przyjmowanych wcześniej OAD, choć była nieco niższa w grupie osób przyjmujących więcej niż 2 OAD niż w grupie osób przyjmującej 2 lub mniej OAD - patrz tabela poniżej.

Tab. 46 Skuteczność stosowania liraglutynu – wyniki badania Heymann 2014

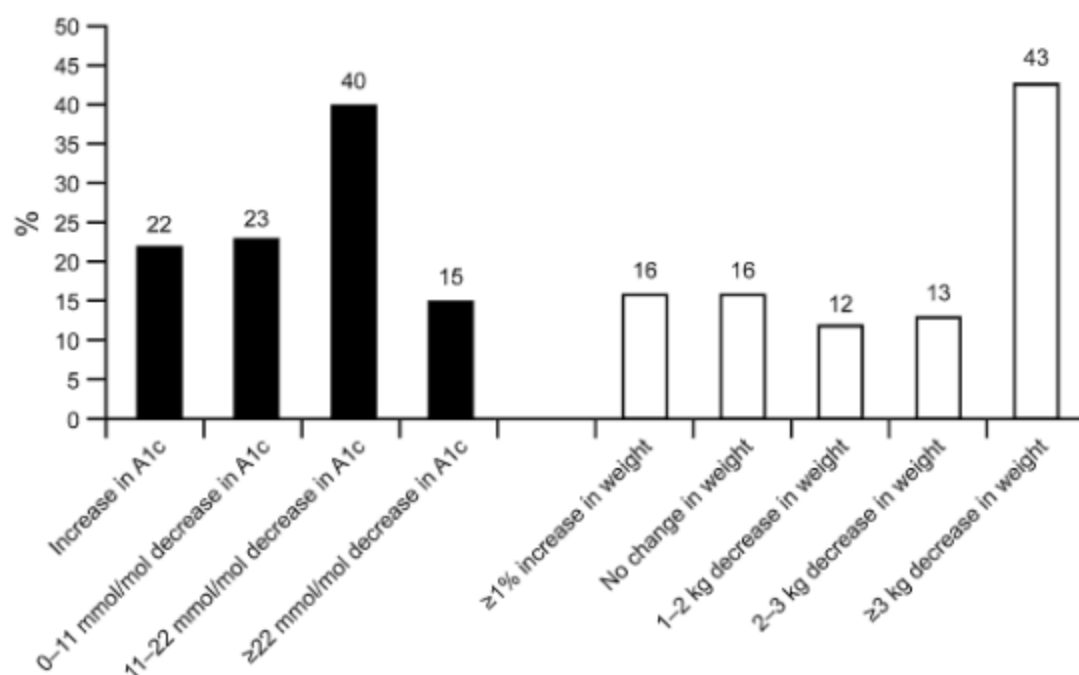
	N	Wyjściowe, średnia (SD)	Po 6 mies., średnia (SD)	Różnica, średnia (SD)	p	95%CI
Skuteczność liraglutynu po 6 mies. leczenia						
HbA1c, mmol/mol	933	72 (14)	63 (14)	-9 (13)	<0,0001	8; 10
masa ciała, kg	453	98,03 (17,57)	95,48 (17,32)	-2,55 (4,26)	<0,0001	2,15; 2,94
BMI, kg/m ²	453	34,65 (5,00)	33,76 (5,05)	-0,90 (1,49)	<0,0001	0,76; 1,03
SBP, mmHg	691	135,40 (16,21)	131,90 (14,64)	-3,50 (17,13)	<0,0001	2,22; 4,78
DBP, mmHg	691	78,15 (8,62)	77,05 (8,40)	-1,10 (9,96)	<0,0001	0,35; 1,84
LDL, mmol/L	606	2,27 (0,68)	2,18 (0,69)	-0,09 (0,69)	0,002	0,03; 0,14
HDL, mmol/L	798	1,10 (0,26)	1,11 (0,26)	0,01 (0,14)	0,24	-0,0; 0,02
triglicerydy, mmol/L	808	2,41 (1,44)	2,30 (1,74)	-0,10 (1,30)	0,02	0,01; 0,19
Wcześniejsze stosowanie innych leków przeciwcukrzycowych, n						
HbA1c, mmol/mol						
≤2 dodatkowe leki	180	70 (14)	57 (10)	-12 (14)	<0,0001	10; 14
>2 dodatkowe leki	753	72 (14)	64 (14)	-8 (13)	<0,0001	7; 9
masa ciała, kg						
≤2 dodatkowe leki	92	102,36 (16,24)	99,33 (16,94)	-3,03 (4,52)	<0,0001	2,10; 3,97
>2 dodatkowe leki	410	97,59 (17,65)	95,08 (17,29)	-2,51 (4,35)	<0,0001	2,09; 4,07
BMI, kg/m ²						
≤2 dodatkowe leki	77	35,68 (4,13)	34,73 (4,54)	-0,95 (1,47)	<0,0001	0,62; 1,29
>2 dodatkowe leki	376	34,44 (5,14)	33,56 (5,14)	-0,88 (1,50)	<0,0001	0,73; 1,04

	N	Wyjściowe, średnia (SD)	Po 6 mies., średnia (SD)	Różnica, średnia (SD)	p	95%CI
Wcześniejsze stosowanie leków z grupy inhibitorów DPP-4						
HbA1c, mmol/mol						
nie	227	73 (16)	63 (15)	-10 (16)	<0,0001	8; 12
tak	706	71 (13)	63 (13)	-8 (12)	<0,0001	8; 8
masa ciała, kg						
nie	104	98,90 (17,65)	96,33 (18,30)	-2,57 (4,28)	<0,0001	1,73; 3,40
tak	349	97,77 (17,57)	95,23 (17,04)	-2,54 (4,26)	<0,0001	2,09; 2,99
BMI, kg/m ²						
nie	104	35,08 (4,82)	34,14 (5,01)	-0,94 (1,60)	<0,0001	0,63; 1,25
tak	349	34,53 (5,06)	33,64 (5,07)	-0,88 (1,46)	<0,0001	0,73; 1,04

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); DBP - ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); HbA1c - hemoglobina glikowana; HDL - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL); SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG - trójglicerydy.

U 78% pacjentów stwierdzono redukcję poziomu HbA1c w odpowiedzi na leczenie liraglutydem. Łącznie u 55% pacjentów wystąpiła redukcja poziomu HbA1c o co najmniej 11 mmol/mol (ok. 1,0%), z czego u 15% pacjentów redukcja ta wyniosła co najmniej 22 mmol/mol (ok. 2,0%). U 56% pacjentów nastąpiła redukcja masy ciała o 2 kg lub więcej, a u 43% pacjentów redukcja ta wyniosła 3 kg lub więcej - patrz wykres poniżej.

Rys. 11 Wpływ stosowania liraglutylu na HbA1c i masę ciała pacjentów po 6 mies. leczenia.

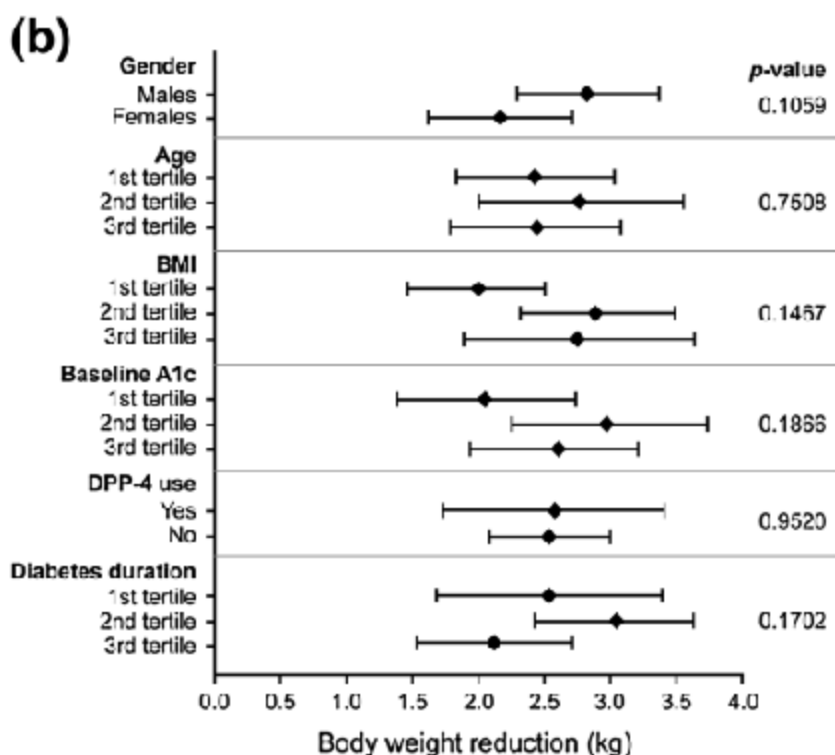
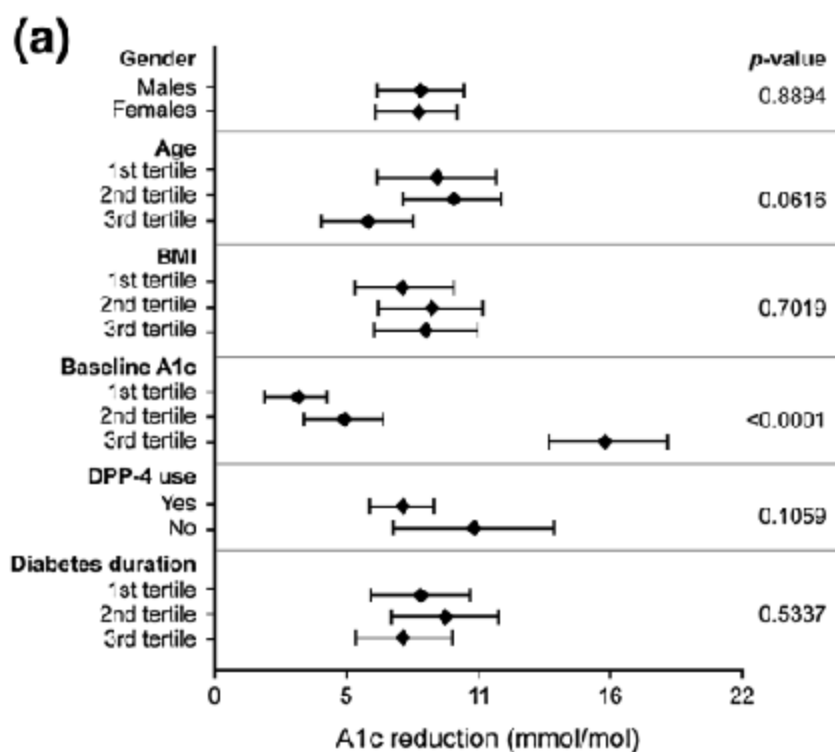


A1c - hemoglobina glikowana.

Analizie poddano 933 pacjentów z wynikami dla HbA1c i 453 pacjentów z wynikami masy ciała.

Analiza subpopulacji wykazała brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności liraglutylu w zależności od płci, masy ciała, wieku i czasu trwania cukrzycy. Zaobserwowano jednak istotną statystycznie zależność między wyjściowym poziomem HbA1c i redukcją poziomu HbA1c ($p < 0,0001$). Wyższe wyjściowe wartości HbA1c wiązały się z większą redukcją HbA1c. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między płcią, wiekiem, BMI, wyjściowym poziomem HbA1c i długością trwania choroby a redukcją masy ciała - patrz wykres poniżej.

Rys. 12 Wykresy forest-plot raportujące redukcję HbA1c (a) i masy ciała pacjentów (b) po 6 mies. badania Heymann 2014 w różnych subpopulacjach.



Wartości p obliczono na podstawie testu t-studenta, jeśli występowały 2 przypadki lub na podstawie analizy wariancji ANOVA, jeśli występowały 3 tercyle.

BMI - w skażnik masy ciała (ang. *body mass index*); A1c - hemoglobina glikowana.

7.3.6 Mezquita-Raya 2015

Celem badania Mezquita-Raya 2015 (N=740) była ocena skuteczności stosowania liraglutylu u hiszpańskich pacjentów z cukrzycą typu 2 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

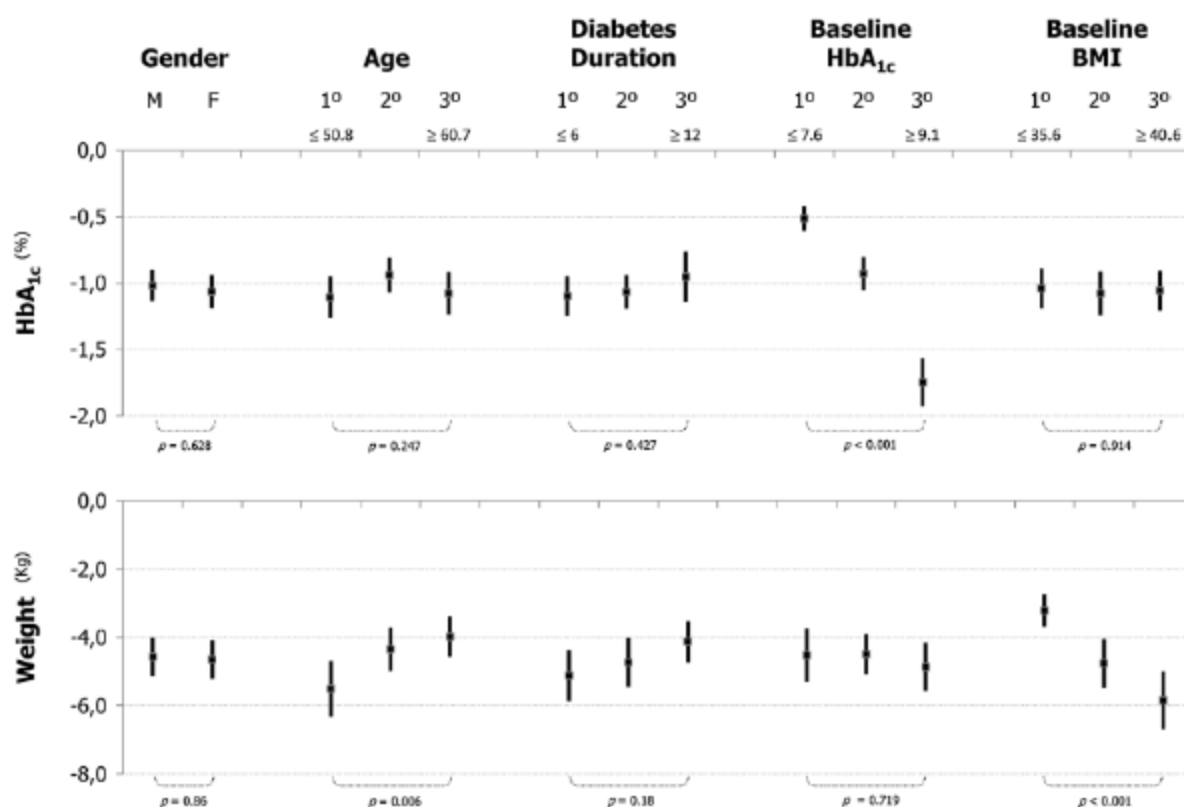
Po rozpoczęciu leczenia liraglutylu 753 pacjentów i wzroście dawki 26,5% pacjentów było leczonych liraglutylu w dawce 1,8 mg/d, a pozostałe 73,5% pacjentów stosowało dawkę 1,2 mg/d. Po 3-6 mies. leczenia liraglutylu zaobserwowano redukcję poziomu HbA1c o 1,1% (SD=1,2), masy ciała o 4,6 (SD=5,3) kg, BMI o 1,7 (SD=2,0) kg/m², SBP o 5,9 (SD=14,7) mmHg i DBP o 3,2 (SD=10,7) mmHg (p <0,001 dla wszystkich zmian). Stosowanie liraglutylu wiązało się również z istotną statystycznie redukcją cholesterolu LDL o -0,2 (SD=0,8) mmol/l (p <0,001) i triglicerydów o 0,09 (SD=0,08) mmol/l (p=0,021) - patrz tabela poniżej.

Tab. 47 Wyniki dotyczące skuteczności liraglutylu w badaniu Mezquita-Raya 2015.

	N	Początkowe, średnia (SD)	Końcowe, średnia (SD)	p
HbA1c (%)	648	8,4 (1,4)	7,3 (1,3)	<0,001
glukoza na czczo (mmol/l)	597	10,00 (3,26)	8,26 (2,81)	<0,001
masa ciała (kg)	684	104,7 (18,7)	100,1 (18,2)	<0,001
BMI (kg/m ²)	653	38,6 (5,4)	36,9 (5,3)	<0,001
SBP (mmHg)	520	140,0 (16,6)	134,1 (15,2)	<0,001
DBP (mmHg)	508	82,5 (10,8)	79,3 (9,5)	<0,001
cholesterol HDL (mmol/l)	527	1,15 (0,32)	1,13 (0,31)	ns
cholesterol LDL (mmol/l)	512	2,71 (0,86)	2,53 (0,76)	<0,001
triglicerydy (mmol/l)	539	2,10 (1,04)	2,01 (1,04)	0,021

U 80% pacjentów stwierdzono redukcję poziomu HbA1c i masy ciała w efekcie leczenia liraglutylu. Nie stwierdzono zależności pomiędzy kategoriami BMI pacjentów i redukcją HbA1c. Nie wykazano również zależności pomiędzy płcią lub długością trwania cukrzycy a redukcją HbA1c i masy ciała pacjenta. Redukcja HbA1c była jednak największa u pacjentów w najwyższym tercylu HbA1c ($\geq 9,1\%$). Z kolei u pacjentów w najniższym tercylu wieku ($\leq 50,8$ lat) lub najwyższym tercylu BMI ($\geq 40,6$ kg/m²) stwierdzano największą redukcję masy - patrz wykres poniżej.

Rys. 13 Zmiany HbA_{1c} i masy ciała pacjentów stosujących liraglutyd w różnych subpopulacjach pacjentów w badaniu Mezquita-Raya 2015.

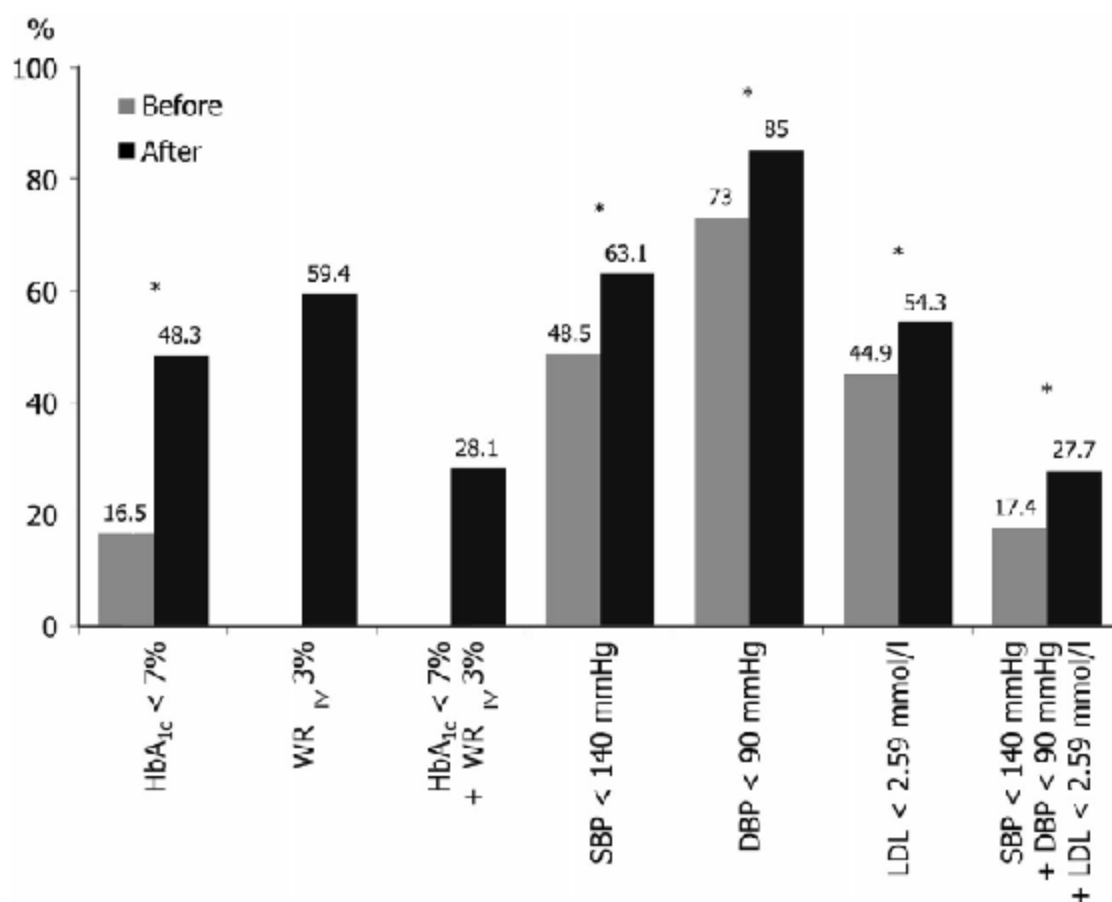


Wyniki przedstawiono jako średnie i 95% przedziały ufności. Wiek i czas trwania cukrzycy podano w latach. 1° - pierwszy tercyl; 2° - drugi tercyl; 3° - trzeci tercyl;

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*; kg/m²); F - kobiety (ang. *female*); HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; m - mężczyźni (ang. *male*). Wartości p obliczono na podstawie testu t-studenta, jeśli występowały 2 przypadki lub na podstawie analizy wariancji ANOVA, jeśli występowały 3 tercyłe.

U 48,3% pacjentów stwierdzono poziom HbA_{1c} 7% lub niższy (16,5% pacjentów na początku badania; p < 0,001), 59,4% pacjentów osiągnęło spadek masy ciała o ponad 3%, a u 28,1% pacjentów osiągnięto oba parametry. Ponadto u 36,3% pacjentów masa ciała uległa redukcji o >5%, a u 9,2% pacjentów redukcja ta wyniosła >10% wagi początkowej. Odnotowano również istotne statystycznie poprawy w zakresie stężenia cholesterolu LDL we krwi, SBP i LDL (p < 0,001) - patrz wykres poniżej.

Rys. 14 Odstęki pacjentów osiągające kontrolę glikemii, redukcję masy ciała i kontrolę czynników w ryzyka sercowo-naczyniowego po leczeniu liraglutydem – badanie Mezquita-Raya 2015.



DBP - ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL); SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); WR - redukcja masy ciała (ang. *weight reduction*); p < 0,001 dla porównania wartości początkowej i po zakończeniu badania.

U 7 pacjentów odnotowano istotne kliniczne zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym. Tylko 1 (0,1%) pacjent przerwał leczenie liraglutydem, a u 6 (0,8%) pacjentów zmniejszono dawkę leku. Dodatkowo 68 pacjentów (10%), którzy rozpoczęli leczenie liraglutydem nie ukończyło dwóch wizyt (brak danych dotyczących powodów przerwania badania). Hipoglikemię raportowano u 7,8% pacjentów. Żaden przypadek hipoglikemii nie był ciężki.

7.3.7 Ryder 2013

Celem badania Ryder 2013 (N=6 010) była ocena wpływu stosowania liraglutylu na występowanie zapalenia trzustki w Wielkiej Brytanii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu szukano osób z „możliwym zapaleniem” trzustki w elektronicznej bazie danych 6 010 pacjentów leczonych liraglutydem (dane uzyskane od lekarzy ze 111 ośrodków w Wielkiej Brytanii). W tym celu przeprowadzono wyszukiwanie ciągu

znaków „pan”, aby odnaleźć wszystkie wystąpienia słowa „pancreatics”. Wstępnie uzyskano 17 wystąpień „pan”, z czego 11 przypadków wykluczono z dalszej oceny, ponieważ nie dotyczyły zapalenia trzustki. Pozostałe 6 wystąpień ciągu znaków „pan” dotyczyło 4 pacjentów (dwóch z nich miało ten sam epizod zapalenia trzustki opisany dwukrotnie). Po skontaktowaniu się z lekarzami w wyszukanych ośrodkach okazało się, że 3 z 4 odnalezionych przypadków zapalenia trzustki miały prawdopodobne inne wytłumaczenia schorzenia (zaburzenia pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki spowodowane kamicią żółciową przed zastosowaniem liraglutynu i ostre choroby jamy brzusznej bez pewniej przyczyny). Odnaleziono tylko 1 przypadek, dla którego nie zidentyfikowano innej przyczyny zapalenia trzustki. Przypadek ten według autorów badania może być związany z terapią liraglutynem, reprezentując zapadalność 0,027/100 pacjentolat ekspozycji na liraglutyn (przeszukiwana baza danych zawierała informacje z 3720 lat ekspozycji na liraglutyn). Biorąc pod uwagę przypadki z innymi przyczynami zapalenia trzustki zapadalność wynosi 0,108/100 pacjentolat ekspozycji na liraglutyn.

7.3.8 Thong 2015

Celem badania Thong 2015 (N=4 442) była analiza czynników wpływających na występowanie działania niepożądane związane z układem pokarmowym (ang. *gastrointestinal side effects*, GISE) u pacjentów leczonych liraglutynem w Wielkiej Brytanii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Do objawów GISE w badaniu zaliczano: nudności, biegunkę, wymioty, bolesne skurcze brzucha, zaparcie, odbijanie się, refluks, wzdęcia i podobne symptomy. Pacjentów w badaniu podzielono na 3 grupy: (a) pacjentów, u których nie raportowano GISE, (b) pacjentów, u których raportowano GISE, którzy kontynuowali leczenie liraglutynem i (c) pacjentów, u których raportowano GISE i którzy przerywali stosowanie liraglutynu z tego powodu w ciągu 26 tyg. (grupy te zakodowano jako 0, 1, 2).

Spośród 4 422 pacjentów 537 (12,1%) raportowało GISE, z czego 2 97 pacjentów (6,7%) kontynuowało leczenie liraglutynem, a 240 (5,4%) pacjentów przerwało je w związku z GISE. Całkowita liczba pacjentów, którzy przerywali stosowanie liraglutynu w ciągu 26 tyg. leczenia wyniosła 606 (13,6%).

Wyniki analiz jednowymiarowych wskazują, że do czynników wpływających na częstsze występowanie GISE należały: starszy wiek pacjentów, niższa masa ciała, zaburzenia czynności nerek, stosowanie insuliny lub brak stosowania metforminy (p <0,05 dla wszystkich) – patrz tabela poniżej.

Tab. 48 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (zmienne ciągłe) i ich związek z raportowanymi GISE i przerwaniem leczenia liraglutylem z powodu GISE

	N	Występowania GISE			p
		brak	tak, przerwanie stosowania LIR	tak, kontynuacja stosowania LIR	
Wiek (lata)	4 213	55 (11)	55 (11)	59 (12)	<0,001
Czas trwania cukrzycy (lata)	3 410	9 [6-13]	9 [6-14]	10 [6-14]	0,17
HbA1c (%; mmol/mol)	4 153	9,4 (1,7)	9,3 (1,6)	9,4 (1,7)	0,85
Masa ciała (kg)	4 262	110,0 (22,4)	110,0 (24,0)	106,7 (21,0)	0,029
BMI (kg/m ²)	4 173	38, (7,2)	38, (7,4)	38, (7,3)	0,41
eGFR* (ml/min/1,73 m²)	3 474	83 (21)	84 (21)	77 (23)	<0,001
ALT (U/L)	2 727	28 [21-42]	30 [22-43]	29 [20-44]	0,47
TC (mmol/L)	3 486	4,3 (1,2)	4,2 (1,1)	4,3 (1,0)	0,68
HDL-C (mmol/L)	3 073	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	0,80
TG (mmol/L)	2 684	2,1 [1,5-2,9]	2,0 [1,4-2,9]	2,2 [1,5-3,0]	0,58
SBP (mmHg)	3 483	138 (18)	139 (19)	141 (19)	0,15
DBP (mmHg)	3 483	79 (11)	79 (11)	78 (11)	0,37

Wyniki podawano jako średnie (SD) lub średnie [zakres międzykwartylowy].

ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine transaminotransferase*); BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); eGFR - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); HDL - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG - trójglicerydy; DBP - ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*).

Tab. 49 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (zmienne dichotomiczne) i ich związek z raportowanymi GISE i przerwaniem leczenia liraglutylem z powodu GISE.

		Występowania GISE			p
		brak	tak, przerwanie stosowania LIR	tak, kontynuacja stosowania LIR	
Płeć					
mężczyźni	4 434	2 076 (88,9)	144 (6,2)	116 (5,0)	0,13
kobiety		1 823 (86,9)	152 (7,2)	123 (5,9)	
Rasa					
kaukaska	3 673	2 926 (88,1)	224 (6,8)	170 (5,1)	0,88
południowo-azjatycka		211 (87,9)	15 (6,3)	14 (5,8)	
afrykańsko-karaibska		100 (88,5)	9 (8,0)	4 (3,5)	
grupa CKD*					
1	3 452	1 297 (89,5)	92 (6,3)	61 (4,2)	0,004
2		1 296 (87,8)	88 (6,0)	92 (6,2)	
3		444 (84,4)	37 (7,0)	45 (8,6)	
Stosowanie metforminy					
nie	4 442	739 (86,5)	49 (5,7)	66 (7,7)	0,003
tak		3 166 (88,2)	248 (6,9)	174 (4,9)	
Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika					
nie	4 442	2 199 (87,7)	160 (6,4)	148 (5,9)	0,17
tak		1 706 (88,2)	137 (7,1)	92 (4,8)	
Stosowanie tiazolidynodionów					
nie	4 442	3 141 (87,8)	239 (6,7)	197 (5,5)	0,82

		Występowania GISE			p
		brak	tak, przerwanie stosowania LIR	tak, kontynuacja stosowania LIR	
tak		764 (88,3)	58 (6,7)	43 (5,0)	
Stosowanie insuliny					
nie	4 442	2 313 (88,6)	179 (6,9)	119 (4,6)	0,012
tak		1 592 (87,0)	118 (6,4)	121 (6,6)	

Wyniki dla grup CKD podano dla eGFR obliczonego z równania CKDEPI. Wyróżniono 3 grupy CKD: grupa 1: eGFR >90 ml/min/1,73 m², grupa 2: eGFR 60-89 ml/min/1,73 m², grupa 3: eGFR 30-59 ml/min/1,73 m². Z analizy wykluczono 22 pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² z powodu małej liczebności w każdej kategorii GISE. Analizy z zastosowaniem równania Cockcroft Gault skorygowane równaniem MDRD wykazały różnice istotne statystycznie (odpowiednio: p <0,001 i p=0,031).

CKD - przewlekła Choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); eGFR - wielkość filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); MDRD - *Modified Diet for Renal Disease*.

Wyniki uporządkowanej regresji logistycznej (N=4 123 w modelu ostatecznym), wzrost wieku o 10 lat (skorygowany OR 1,15 [95% CI: 1,05; 1,27], p=0,002) i brak stosowania metforminy (skorygowany OR dla metforminy vs brak metforminy 0,76 [95% CI: 0,60; 0,96], p=0,020) były związane z częstszym występowaniem GISE – patrz tabela poniżej.

Tab. 50 Uporządkowana regresja liniowa czynników związanych z występowaniem GISE lub przerywaniem stosowania liraglutynu z powodu GISE – badanie Thong 2015.

	Model 1		Ostateczny model	
	skorygowane OR [95%CI]	p	skorygowane OR [95%CI]	p
Stosowanie insuliny	1,26 [1,02; 1,55]	0,035	-	-
Stosowanie metforminy	0,76 [0,59; 0,99]	0,043	0,76 [0,60;0,96]	0,02
Wiek	1,11 [0,99; 1,25]	0,083	1,15 [1,05;1,26]	0,002
Masa ciała	0,96 [0,86; 1,06]	0,38	-	-
eGFR	0,98 [0,87; 1,10]	0,68	-	-

Wyniki OR przedstawiają wzrost o 1-SD dla zmiennych ciągłych (wiek, masa ciała, eGFR) i zmianę jednej kategorii dla zmiennych kategoriycznych (stosowanie metforminy i stosowanie insuliny). Model 1: wszystkie istotne zmienne w analizie jednoczynnikowej; ostateczny model: model, w którym kolejno usunięto zmienne o najwyższych nieistotnych wartościach p.

eGFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*).

7.3.9 Wangnoo 2017

Celem badania Wangnoo 2017 (N=1 416) była ocena bezpieczeństwa i skuteczności liraglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych w warunkach praktyki klinicznej w Indiach.

Do badania zostały włączone osoby dorosłe ≥ 18 ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, którzy przyjmowali wcześniej leki przeciwcukrzycowe, w tym także preparaty z grupy GLP-1.

Pierwszorzędowe punkty końcowe (zdarzenia niepożądane, w tym m.in. hipoglikemia) oraz drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia (m.in. poziom HbA1c, masa ciała, profil lipidowy i wpływ na układ sercowo-naczyniowy) zostały ocenione w okresie 13 i 26 tygodni.

Epizody hipoglikemii zaobserwowano u 7,3% uczestników na początku badania i u 0,7% po 26 tygodniach obserwacji. Wyniki dotyczące epizodów hipoglikemii zaprezentowano w Tab. 51. Poziom HbA1c po 26 tygodniach został zredukowany w stosunku do wartości początkowej ($8,8 \pm 1,3\%$) o $1,6 \pm 1,1\%$ p <0,0001. Zaobserwowano także zmniejszenie masy ciała o $8,1 \pm 6,5$ kg z wyjściowych $92,5 \pm 14,6$ kg; p <0,0001.

Tab. 51. Epizody hipoglikemii – o dsetek pacjentów w badaniu Wangnoo 2017.

	Wartość początkowa (n=1416)	Horyzont 13-tyg. (n=1322)	Horyzont 26-tyg. (n=1262)
Hipoglikemia w ciągu ostatnich 4-tyg.			
Tak	104 (7,3)	64 (4,8)	9 (0,7)
Nie	1139 (80,4)	1177 (89,0)	1149 (91,0)
Niewiadomo	173 (12,2)	81 (6,1)	104 (8,2)
Hipoglikemia w ciągu ostatnich 13-tyg.			
Tak	5 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nie	1247 (88,1)	1243 (94,0)	1158 (91,8)
Niewiadomo	164 (11,6)	79 (6,0)	104 (8,2)

7.3.10 Przegląd badań obserwacyjnych (Ostwal 2016)

W publikacji Ostwal 2016 (N=7 413) dokonano oceny skuteczności liraglutynu na podstawie przeglądu literatury dotyczącej rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badania obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności praktycznej liraglutynu przeszukiwano w bazach Medline (1979-2016), EMBASE (1974-2016) i Cochrane Library (1992-2016). Dokonano również przeszukiwania baz danych tj:

Cochrane Database of Systematic Reviews [CDSR]; Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE]; Cochrane Methodology Register [CMR]; Health Technology Assessments Database [HTA]; The National Health Services [NHS]; Economic Evaluation Database [EED]; health technology assessment websites; conference proceedings (International Society for Pharmacoeconomics i Outcomes Research [ISPOR], ADA, EASD, World Diabetes Congress-IDF [WDC-IDF]).

Kryteria włączenia były następujące:

- populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;
- interwencja: schematy leczenia łącznie z liraglutynem;
- komparator: nieinsulinowe leki przeciw cukrzycowe, w tym: TZD, DPP-4, SGLT-2, GLP-1, MET, SU i inne leki przeciw cukrzycowe;
- wyniki: Skuteczność i bezpieczeństwo LIR, oraz porównanie w tym zakresie LIR z innymi lekami.

Przegląd badań został przeprowadzony zgodnie z wytycznymi NICE.

Zidentyfikowano 124 publikacje w tym 43 publikacje pełnotekstowe.

W przeglądzie systematycznym wykazano, iż liraglutyd znacząco zmniejsza poziom HbA1c (z -0,9% do -2,2%). Ponadto terapia liraglutydem prowadzi do zmniejszenia masy ciała (z 1,3 do -8,65 kg). Hipoglikemia występowała częściej u pacjentów przyjmujących liraglutyd w połączeniu z innymi lekami przeciw cukrzycowymi (0,0-15,2%). Częstość występowania hipoglikemii w monoterapii liraglutydem wynosiła 0,8%. Mimo to, liraglutyd był dobrze tolerowany u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Dowody pochodzące z badań obserwacyjnych przeprowadzonych w praktyce klinicznej (Ostwal 2016) wskazują, że leczenie liraglutydem poprawia kontrolę glikemii przy niskim ryzyku hipoglikemii i jest związane z istotną utratą masy ciała u pacjentów z cukrzycą typu 2. Obserwacje te są zgodne z wynikami badań klinicznych niniejszej analizy.

7.4 Podsumowanie wyników i wnioski

Zidentyfikowane badania nierandomizowane dostarczają wyników dotyczących skuteczności stosowania liraglutytu

Kluczowe wyniki badań nierandomizowanych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej włączonych do przeglądu wskazują na redukcję poziomu HbA1c po 3-24 mies. stosowania liraglutytu na poziomie 0,38-1,1%. Od 29,5% pacjentów do 48,3% pacjentów na koniec obserwacji osiągnęło cel leczenia zdefiniowany jako poziom HbA1c <7,0% lub ≤7,0%.

Redukcja poziomu HbA1c w badaniu pilotażowym INITIATOR w grupie pacjentów leczonych insuliną glargine była wyższa niż w grupie liraglutytu (1,11% vs 0,58% po 9 mies. i 0,75% vs 0,38% po 12 mies.), jednak mogło to wynikać z wyższych wartości początkowych HbA1c dla grupy insuliny glargine. Dodatkowo w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem HbA1c ≥7,0% pacjenci z grupy liraglutytu częściej osiągnęli cel leczenia HbA1c <7,0% (34% vs 21% po 9 mies. i 38% vs 15% po 12 mies. stosowania leków).

W pełnym badaniu INITIATOR w okresie 12 miesięcy poprawę w zakresie redukcji HbA1c zaobserwowano w zarówno w grupie liraglutytu jak i insuliny glargine, przy czym wyższą redukcję HbA1c odnotowano w grupie insuliny glargine (-1,24% vs 0,51%). Należy jednak podkreślić, iż średnie zużycie liraglutytu było mniejsze niż 1,2 mg na dzień i które jest mniejsze od dwóch rekomendowanych dawek (1,2 i 1,8 mg na dzień). Ponadto pacjentów w obydwu grupach charakteryzowała klinicznie istotna różnica w charakterystykach bazowych (m.in. wyższy poziom HbA1c i niższa masa ciała w grupie insuliny glargine). W odniesieniu do masy ciała oraz poziomu BMI znaczną redukcję odnotowano w grupie liraglutyd. LIR vs GLA: zmiana masy ciała: -2,74 kg vs 1,17 kg oraz zmiana BMI: -0,99 kg/m² vs 0,39 kg/m².

Stosowanie liraglutytu wiązało się również z redukcją masy ciała lub BMI we wszystkich badaniach, w których raportowano wyniki w tym zakresie. W dwóch

badaniach raportowano wyniki w zakresie względnej redukcji masy ciała pacjentów. W badaniu Chitnis 2014 po 6 mies. stosowania liraglutylu wynosiła ona średnio 2,5% względem początkowej masy ciała. W badaniu Mezquita-Raya 2015 redukcję masy ciała o >5% względem wartości początkowej odnotowano u 36,3% pacjentów stosujących liraglutyd przez 3-6 mies., a u 9,2% pacjentów redukcja ta wyniosła >10% wartości początkowej.

Z wyników badania EVIDENCE (patrz rozdz., 7.3.1) wynika, że stosowanie liraglutylu przez 1 rok wiąże się z istotną statystycznie poprawą satysfakcji z leczenia (wynik oceny satysfakcji z leczenia według kwestionariusza DTSQ [wynik najwyższy: 0, najwyższy: 36] wzrósł z 22,17 [SD=7,64] na początku badania do 28,55 [SD=5,79] na jego koniec, $p < 0,0001$; zmiana oceny według kwestionariusza DTSQc [wynik najniższy: -18, najwyższy: 18] wyniosła średnio 10,71 [SD=6,10] [95%CI: 10,39; 11,03]), (publikacja EVIDENCE 2015).

Raportowane w badaniach odsetki hipoglikemii kształtują się na niskim lub bardzo niskim poziomie. Hipoglikemia najczęściej występowała w badaniu Mezquita-Raya 2015 - u 7,8% pacjentów. Ciężka hipoglikemia występowała sporadycznie lub nie raportowano jej wcale. W badaniu pilotażowym INITIATOR hipoglikemię obserwowano częściej w grupie osób leczonych insuliną glargine niż w przypadku osób leczonych liraglutylem (odpowiednio u 4,4% i 3,0% chorych po 9 mies. obserwacji i u 6,2% i 2,3% chorych po 12 mies. obserwacji), natomiast w pełnym badaniu INITIATOR w ciągu 12-miesięcznej obserwacji raportowano przypadki hipoglikemii u 16,3% pacjentów leczonych GLA i u 9,4% leczonych LIR. W badaniu Wangnoo 2017 epizody hipoglikemii zaobserwowano u 7,3% uczestników na początku badania i u 0,7% po 26 tygodniach leczenia LIR.

W badaniu Ryder 2013, na podstawie przeszukania elektronicznej bazy danych 6 010 pacjentów leczonych liraglutylem, ustalono zapadalność na zapalenie trzustki na poziomie 0,108/100 pacjentolat, a po wyeliminowaniu przypadków schorzenia, dla których zidentyfikowano inne przyczyny wystąpienia schorzenia niż stosowanie liraglutylu, zapadalność ta wynosiła 0,027/100 pacjentolat.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach nierandomizowanych zaliczały się zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym. W badaniu Thong 2015 spośród 4422 pacjentów leczonych liraglutylem przez ≥ 13 tyg. 12,1% raportowało objawy GISE.

Podstawowe wyniki tej części przeglądu dotyczące redukcji poziomu HbA1c zmiany masy ciała i BMI oraz bezpieczeństwa zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 52 Kluczowe wyniki badań nierandomizowanych

Badanie	Wyniki
Redukcja poziomu HbA1c	
INITIATOR (badanie pilotażowe)	<p>Poniżej podano wyniki w zakresie redukcji poziomu HbA1c u pacjentów stosujących liraglutyd i insulinę glarginę (w nawiasach kwadratowych znajdują się średnie wyjściowe wartości HbA1c):</p> <ul style="list-style-type: none"> • liraglutyd po 9 mies. - 0,58% (N=174; [8,00%]) • insulina glargine po 9 mies. - 1,11% (N=253; [9,65%]) • liraglutyd po 12 mies.- 0,38% (N=40; [7,61%]) • insulina glargine po 12 mies.- 0,75% (N=86; [8,97%]) <p>Poniżej przedstawiono odsetki chorych, którzy osiągnęli poziom HbA1c <7,0% (spośród pacjentów z poziomem HbA1c ≥7,0% na początku badania; w nawiasach kwadratowych podano średnie wyjściowe wartości HbA1c):</p> <ul style="list-style-type: none"> • liraglutyd po 9 mies. - 34% (N=125; [8,66%]) • insulina glargine po 9 mies. - 21% (N=229; [9,98%]) • liraglutyd po 12 mies.- 38% (N=26; [8,31%]) • insulina glargine po 12 mies.- 15% (N=79; [9,20%])
INITIATOR (badanie pełne)	<p>Poniżej podano wyniki w zakresie redukcji poziomu HbA1c u pacjentów stosujących liraglutyd i insulinę glarginę</p> <ul style="list-style-type: none"> • liraglutyd po 12 mies. -0,51% (N= 1 713) • insulin glargine po 12 mies. -1,24% (N= 1 467)
Buyzman 2015	<p>Stosowanie liraglutylu u 1 321 pacjentów przez 1 rok wiązało się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcją HbA1c o 0,55% (SD=1,66) względem wartości początkowej • osiągnięciem poziomu HbA1c < 7,0% u 43% pacjentów • osiągnięciem poziomu HbA1c ≤ 6,5% u 29% pacjentów • redukcją HbA1c o ≥1,0% u 34% pacjentów
Chitnis 2014	<p>Stosowanie liraglutylu u 3 005 pacjentów przez 6 mies. wiązało się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcją HbA1c o 0,94% (SD=1,57) względem wartości początkowej • osiągnięciem poziomu HbA1c < 7,0% u 39,5% pacjentów • osiągnięciem poziomu HbA1c < 6,5% u 20,6% pacjentów
EVIDENCE (2015/2017)	<p>Dodanie liraglutylu do istniejącej terapii OAD u 2 607 pacjentów po 2 latach obserwacji skutkowało:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osiągnięciem poziomu HbA1c <7,0% u 29,5% chorych • redukcją poziomu HbA1c o 1,01% (SD=1,54) (p <0,0001) • redukcją FPG ze 180 [60] do 146 [44] mg/dl (p<0,0001) • istotną statystycznie redukcję HbA1ci FPG (stężenie glukozy we krwi po 8 h po posiłku) zaobserwowano zarówno u pacjentów leczonych przez lekarzy POZ jak i specjalistów, (HbA1c: -1,22% vs -0,80%; p<0,0001; FPG: -39 mg/dL vs -23 mg/dL; p<0,0001)

Badanie	Wyniki
Heymann 2014	Stosowanie liraglutynu u 933 pacjentów przez 6 mies. wiązało się z: <ul style="list-style-type: none"> • redukcją poziomu HbA1c o średnio ok. 0,8% (SD=1,2) * • redukcją poziomu HbA1c o co najmniej 1,0%* u 55% pacjentów
Mezquita-Raya 2015	Stosowanie liraglutynu u 753 pacjentów przez 3-6 mies. wiązało się z: <ul style="list-style-type: none"> • redukcją poziomu HbA1c o średnio 1,1% (SD=1,2); • osiągnięciem poziomu HbA1c $\leq 7,0\%$ u 48,3% chorych (w porównaniu z 16,5% na początku badania; $p < 0,001$);
Wangnoo 2017	Poziom HbA1c po 26 tygodniach został zredukowany w stosunku do wartości początkowej ($8,8 \pm 1,3\%$) o $1,6 \pm 1,1\%$ $p < 0,0001$, (N=1 416)
Redukcja masy ciała i BMI	
INITIATOR (badanie pełne)	Poniżej podano wyniki w zakresie redukcji masy ciała i BMI u pacjentów stosujących liraglutyd i insulinę glarginę <ul style="list-style-type: none"> • liraglutyd po 12 mies. Masa ciała: -2,74 kg (N=1 828); BMI: -0,99 kg/m² (N= 1 501) • insulin glargine po 12 mies. Masa ciała: 1,17 kg (N=1 613); BMI: 0,39 kg/m² (N= 1 335)
Chitnis 2014	Stosowanie liraglutynu u 3 005 pacjentów przez 6 mies. wiązało się ze średnią redukcją masy ciała pacjenta o 2,9 (SD=5,7) kg (średnio 2,5% [SD=5,7% względem wagi początkowej])
EVIDENCE 2015/2017	Dodanie liraglutynu do istniejącej terapii OAD u 2 607 pacjentów po 2 latach obserwacji skutkowało: <ul style="list-style-type: none"> • redukcją średniej masy ciała z 95,2 (SD=20,0) kg do 91,1 (SD=19,6) kg ($p < 0,0001$) • redukcją średniego BMI z 34,0 (SD=7,2) do 32,5 (SD=6,9) kg/m² ($p < 0,0001$) • istotną statystycznie redukcję masy ciała i BMI zaobserwowano tylko w grupie pacjentów lekarzy POZ, (masa ciała: -4,4 vs -3,8 kg; BMI: -1,5 vs -1,4 kg/m²; $p < 0,0001$) w porównaniu do pacjentów leczonych przez lekarzy specjalistów
Heymann 2014	Stosowanie liraglutynu u 933 pacjentów przez 6 mies. wiązało się ze: <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszeniem masy ciała o średnio 2,55 (SD=4,26) kg • redukcją BMI o średnio 0,90 (1,49) kg/m² • zmniejszeniem masy ciała o ≥ 2 kg u 56% pacjentów, a o ≥ 3 kg u 43% pacjentów
Mezquita-Raya 2015	Stosowanie liraglutynu u 753 pacjentów przez 3-6 mies. wiązało się z: <ul style="list-style-type: none"> • redukcją masy ciała o średnio 4,6 (5,3) kg • redukcją BMI o średnio 1,7 (2,0) kg/m² • redukcją masy ciała o $>5\%$ wartości początkowej u 36,3% pacjentów • redukcją masy ciała o $>10\%$ wartości początkowej u 9,2% pacjentów

Badanie	Wyniki
Wangnoo 2017	Zaobserwowano zmniejszenie masy ciała o $8,1 \pm 6,5$ kg z wyjściowcy $92,5 \pm 14,6$ kg; $p < 0,0001$ (N=1 416).
Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania liraglutynu	
INITIATOR (badanie pilotażowe)	<p>Odsetki pacjentów, u których zaobserwowano epizod hipoglikemii wyniosły:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po 9 mies. stosowania liraglutynu u 363 osób 3,0% • po 9 mies. stosowania insuliny glargine u 498 osób 4,4% • po 12 mies. stosowania liraglutynu u 521 osób 2,3% • po 12 mies. stosowania insuliny glargine u 1 188 osób 6,2%
INITIATOR (badanie pełne)	W ciągu 12-miesięcznej obserwacji zgłaszano przypadki hipoglikemii u 16,3% pacjentów z grupy GLA i 9,4% w grupie chorych leczonych LIR.
Buysman 2015	Spośród 1 321 pacjentów, którym przepisano liraglutyn, terapię w ciągu 1 roku przerwało 40% chorych
Chitnis 2014	Odsetki pacjentów, którzy doświadczyli epizodów ciężkiej hipoglikemii podczas 6-miesięcznej obserwacji (N= 3 005) były niewielkie: 0,0%; 0,7%; 0,0% i 0,2% odpowiednio w kategorii BMI: 25,0–29,9; 30,0–34,9; 35,0–39,9 i $\geq 40,0$ kg/m ²
EVIDENCE 2015/2017	<p>Dodanie liraglutynu do istniejącej terapii OAD u 3 152 pacjentów (populacja FAS) po 2 latach obserwacji skutkowało:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszeniem się odsetka pacjentów, u których występowały epizody hipoglikemii w ciągu 4 tyg. poprzedzających wizytę z 7,4% po 3 mies. badania do 4,4% na koniec obserwacji • raportowaniem epizodów ciężkiej hipoglikemii przez 9 (0,3%) pacjentów • u 20,7% pacjentów występowały ZN, a 14,5% pacjentów raportowało ZN prawdopodobnie związane z liraglutynem • do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: nudności (4,6% pacjentów), biegunka (2,0% pacjentów) i wymioty (1,7% pacjentów) <p>zgon nastąpił u 0,54% pacjentów, w tym zgon, który mógł mieć związek z leczeniem u 0,06% pacjentów</p>
Mezquita-Raya 2015	<p>Stosowanie liraglutynu u 753 pacjentów przez 3-6 mies. wiązało się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipoglikemią raportowaną przez 7,8% pacjentów • brakiem raportowania ciężkich epizodów hipoglikemii
Ryder 2013	Na podstawie przeszukania elektronicznej bazy danych 6 010 pacjentów leczonych liraglutynem uzyskano zapadalność na zapalenie trzustki wynoszącą 0,108/100 pacjentolat, a po wyeliminowaniu przypadków schorzenia, dla których zidentyfikowano inne przyczyny wystąpienia schorzenia niż stosowanie liraglutynu, zapadalność ta wynosiła 0,027/100 pacjentolat
Thong 2015	Spośród 4422 pacjentów leczonych liraglutynem przez ≥ 13 tyg. 12,1% raportowało objawy GISE

Badanie	Wyniki
Wangnoo 2017	Epizody hipoglikemii zaobserwowano u 7,3% uczestników na początku badania (N=1 416) i u 0,7% po 26 tygodniach obserwacji, (N=1 262)

Do objawów GISE w badaniu Thong 2015 zaliczano: nudności, biegunkę, wymioty, bolesne skurcze brzucha, zaparcie, odbijanie się, refluks, wzdęcia i podobne symptomy.

GISE - skutki uboczne związane z przewodem pokarmowym (ang. *gastrointestinal side effects*); HbA1c - hemoglobina glikowana.

*Wartości obliczone z mmol/mol.

8 Dodatkowe dowody naukowe – badanie LEADER

Mając na uwadze przewlekły i postępujący charakter cukrzycy typu 2 oraz stosunkowo krótkie okresy obserwacji w badaniach randomizowanych oraz niską jakością badań nierandomizowanych, a także wpływ cukrzycy na podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe, do analizy dodatkowo włączono badanie LEADER – długofalowe badanie RCT o dużej liczbie pacjentów, mające na celu ocenę wpływu stosowania liraglutynu dodanego do opieki standardowej na wyniki w zakresie układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo. Ze względu na charakterystykę populacji (pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) badania LEADER nie włączono do głównej części przeglądu, jednak uznano, że stanowi ono istotny dowód naukowy dotyczący skuteczności liraglutynu w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Cukrzyca typu 2 jest bezpośrednio związana z prawie dwukrotnym wzrostem ryzyka wielu niekorzystnych wyników sercowo-naczyniowych, włączając w to chorobę wieńcową, udar i śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych. Subpopulacje pacjentów z niskim bezwzględny ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (kobiety, osoby młode, osoby niepalące papierosów i ze średnim ciśnieniem krwi poniżej średniej) również mają podwyższone ryzyko powikłań mikroangiopatycznych i makroangiopatycznych (włączając w to chorobę niedokrwienną serca) w porównaniu z osobami bez cukrzycy.^{31,32}

Należy zaznaczyć, że choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie i w Polsce. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) szacuje, że w roku 2012 przyczyniły się one do ok. 17,5 mln (31%) zgonów na świecie,³³ a w 2014 r. do ok. 183 tys. (49%) zgonów w Polsce.³⁴

8.1 Charakterystyka badania LEADER

Badanie LEADER jest wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem fazy 3B z długim czasem obserwacji, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Do badania włączano pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako spełnienie jednego z następujących warunków:

- 1) wiek ≥ 50 lat w połączeniu z ≥ 1 następujących chorób współistniejących: choroba sercowo-naczyniowa, choroba mózgowo-naczyniowa, choroba naczyń obwodowych, przewlekła niewydolność nerek lub przewlekła niewydolność serca albo
- 2) wiek ≥ 60 lat w połączeniu z brakiem wcześniejszej choroby układu sercowo-naczyniowego i z ≥ 1 czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (mikroalbuminuria, białkomocz, nadciśnienie i przerost lewej komory w EKG lub badaniu obrazowym, dysfunkcja skurczowa lub rozkurczowa lewej komory

widoczna w badaniu obrazowym, *ankle-brachial index* [stosunek SBP mierzonego na kostce do SBP na ramieniu pacjenta] <0,9).

Pacjentom w fazie wstępnej badania podawano placebo w formie zastrzyków podskórnych przez okres 2 tyg, a następnie chorych wykazujących $\geq 50\%$ przestrzeganie zaleceń lekarskich i chcących kontynuować badanie randomizowano w stosunku 1:1 do grupy liraglutylu 1,8 mg (lub maksymalnej tolerowanej dawki leku) lub placebo i poddawano obserwacji przez okres od 3,5 do 5 lat. Pacjentów randomizowano warstwowo w zależności od wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) przy włączaniu do badania (<30 lub ≥ 30 ml/min/1,73 m²). Początkowa dawka liraglutylu wynosiła 0,6 mg/d, a następnie zwiększano ją o 0,6 mg/d po pierwszym i drugim tygodniu badania.

Głównym celem badania LEADER była ocena wpływu stosowania liraglutylu w porównaniu z placebo na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych - pierwszorzędowy punkt końcowy badania zdefiniowany jako pierwsze wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem. Zgodnie z protokołem badania podstawowa analiza bazowała na hipotezie *non-inferiority*, a jeżeli zostałaby spełniona, badacze mieli testować hipotezę *superiority*. Wszyscy pacjenci, którzy przeszli proces randomizacji byli włączeni do analizy pierwszorzędowego oraz eksploracyjnych punktów końcowych, a u pacjentów, którzy przegrali badania, wykorzystano dane z ostatniej wizyty. Zdarzenia występujące po ostatniej wizycie nie były włączane do analizy.

Do badania włączano chorych, którzy nie stosowali wcześniej leków przeciwcukrzycowych, stosowali OAD lub insulinę w określonych schematach leczenia (ludzką insulinę NPH, długodziałające analogi insuliny lub mieszanki insulinowe) jako monoterapię lub w połączeniu z OAD z poziomem HbA1c $\geq 7,0\%$. U pacjentów z brakiem odpowiedniej kontroli poziomu glukozy (HbA1c $\leq 7\%$) po randomizacji dozwolone było stosowanie dodatkowo insuliny, pochodnych sulfonilomocznika, glimepirydu, tiazolidynodionów i inhibitorów α -glukozydazy za zgodą badacza, niedozwolone było dodatkowe stosowanie leków z grupy GLP-1 i DPP-4 oraz pramlintydu.

Badanie LEADER rozpoczęto we wrześniu 2010 r., a rekrutacja pacjentów zakończyła się w kwietniu 2012 r. Do fazy wstępnej włączono 9 618 chorych, a do jego zasadniczej części 9 340 pacjentów z 410 ośrodków w 32 krajach. 4 668 pacjentów randomizowano do grupy liraglutylu, a 4 672 pacjentów do grupy placebo.

Spośród 9 340 pacjentów włączonych do badania, większość (7 598 [81,3%]) doświadczyła wcześniej choroby sercowo-naczyniowej. Średnia długość trwania cukrzycy u pacjentów na początku badania wynosiła 12,8 lat, średni poziom HbA1c wynosił 8,7%, a średnie BMI 32,5 kg/m². Na początku badania 76,4% pacjentów przyjmowało metforminę, a 50,5 sulfonilomocznik. Insulinę stosowało 45,5% chorych.

Podczas zaplanowanego okresu zakończenia obserwacji (sierpień 2014 r. - grudzień 2015 r.) kluczowe informacje były dostępne dla 99,7% chorych. Łącznie 96,8% pacjentów ukończyło ostatnią wizytę, zmarło lub osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy. Mediana czasu ekspozycji na liraglutyd wyniosła 3,5 roku. Średni odsetek czasu, w którym pacjenci otrzymywali zaplanowane leczenie wynosił 84% dla liraglutynu i 83% dla placebo z medianą czasu obserwacji 3,8 roku w każdej z grup. Mediana dawki dobowej liraglutynu wynosiła 1,78 mg (zakres międzykwartylowy: 1,54-1,79), włączając okresy, w których pacjenci nie otrzymywali leczenia.

Tab. 53. Charakterystyka badania LEADER – dodatkowe dowody naukowe włączone do opracowania.

Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji, lata, mediana (zakres)	Populacja	Porównywane interwencje, N
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	410 ośrodków w 32 krajach	9 340	3,8 (3,5-5)	chorzy z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	<ul style="list-style-type: none"> • LIR 1,8 mg/d, N=4 668 • PLA, N=4 672

Tab. 54. Charakterystyka badania LEADER – dodatkowe dowody naukowe włączone do opracowania – cd.

Sponsor badania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
Novo Nordisk	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2 • brak stosowania leków przeciwcukrzycowych, stosowanie ≥ 1 OAD lub ludzkiej insuliny NPH, długodziałających analogów insuliny albo mieszanek insulinowych jako monoterapii lub w połączeniu z OAD • HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ • wysokie ryzyko SN: <ul style="list-style-type: none"> o wiek ≥ 50 lat w połączeniu z ≥ 1 następujących chorób współistniejących: choroba SN, choroba mózgowo-naczyniowa, choroba naczyń obwodowych, przewlekła 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy SN: zgon SN, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (włączając cięży) lub udar niezakończony zgonem** • <u>Predefiniowane eksploracyjne punkty końcowe:</u> • rozszerzony złożony punkt końcowy SN: zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem, rewerskularyzacja wieńcowa, hospitalizacja związana z niestabilną 	randomizacja warstwowa***	podstawowa <i>non-inferiority</i> , w razie potwierdzenia <i>superiority</i>	139 (3,0%) w grupie LIR i 159 (3,4%) w grupie PLA

Sponsor badania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
	<p>niewydolność nerek lub przewlekła niewydolność serca ALBO</p> <ul style="list-style-type: none"> o wiek ≥ 60 lat w połączeniu z brakiem wcześniejszej choroby układu sercowo-naczyniowego i z ≥ 1 czynnikiem ryzyka SN* <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1 • poziom kalcytoniny ≥ 50 ng/l • stosowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania • stosowanie insulin innych niż dozwolone w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania (krótkotrwałe użycie innych insulin w połączeniu z chorobami współistniejącymi było dozwolone zgodnie z decyzją badacza) • ostra dekompensacja kontroli glikemii • ostre zdarzenie wieńcowe lub mózgowo-naczyniowe w ciągu poprzednich 14 dni • planowana rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych • przewlekła niewydolność serca (NYHA klasa IV) • ciągłe leczenie nerkozastępcze • schyłkowa choroba wątroby 	<p>dusznicą piersiową lub niewydolnością serca</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon z dowolnej przyczyny • złożony punkt końcowy związany z nerkami i mikrokrążeniem siatkówki: nefropatia, trwałe leczenie nerkozastępcze, zgon związany z chorobą nerek • retinopatia 			

Sponsor badania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
	<ul style="list-style-type: none"> historia przeszczepu narządu litego lub oczekiwanie na przeszczep nowotwór złośliwy historia gruczolakowatości mnogiej typu 2 lub rodzinnego rdzeniastego raka tarczycy u pacjenta lub w jego rodzinie historia nierodzinnego raka tarczycy u pacjenta 				

ABI - *ankle-brachial index*; eGFR - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); GLP-1 - glukagonopodobny peptyd 1 (ang. *glucagon-like peptide-1*); HbA1c - hemoglobina glikowana; NPH - insulina izofanowa (ang. *neutral protamine Hagedorn*); OAD - doustne leki przeciw cukrzycowe (ang. *oral anti-diabetic drugs*); SN - sercowo-naczyniowy;

*mikroalbuminuria, białkomocz, nadciśnienie i przerost lewej komory w EKG lub badaniu obrazowym, dysfunkcja skurczowa lub rozkurczowa lewej komory widoczna w badaniu obrazowym, ABI [stosunek SBP mierzonego na kostce do SBP na ramieniu pacjenta] <0,9;

** brano pod uwagę pierwsze z tych zdarzeń;

*** w zależności od eGFR przy włączaniu do badania (<30 lub ≥30 ml/min/1,73 m²).

Tab. 55. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w badaniu LEADER.

Badanie	Liczba chorych, N	Mężczyźni, n (%)	Wiek, lata, średnia (SD)	Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	Wyjściowy poziom HbA1c, % (SD)	Wyjściowe BMI, kg/m ²	Niewydolność serca*, n (%)	Historia zdarzeń SN, n (%)
LIR 1,8 mg/d	4 668	3 011 (64,5)	64,2 (7,2)	12,8 (8,0)	8,7 (1,6)	32,5 (6,3)	835 (17,9)	3 831 (82,1)
PLA	4 672	2 992 (64,0)	64,4 (7,2)	12,9 (8,1)	8,7 (1,5)	32,5 (6,3)	832 (17,8)	3 767 (80,6)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); HbA1c - hemoglobina glikowana; SN - sercowo-naczyniowy;

* niewydolność serca, n (%).

Tab. 56. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w badaniu LEADER, cz. 2.

Grupa	Liczba chorych, N	SBD, mm Hg, średnia (SD)	DBD, mm Hg, średnia (SD)	Dotychczasowa terapia, n (%) [*]					
				Metformina	Sulfonilomocznik	Insulina	Leki obniżające ciśnienie	Diuretyki	Leki obniżające poziom lipidów
LIR 1,8 mg/d	4 668	135,9 (17,8)	77,2 (10,3)	3 537 (75,8)	2 362 (50,6)	2 035 (43,6)	4 322 (92,6)	1 950 (41,8)	3 554 (76,1)
PLA	4 672	135,9 (17,7)	77,3 (10,1)	3 599 (77,0)	2 359 (50,5)	2 124 (45,5)	4 299 (92,0)	1 949 (41,7)	3 511 (75,1)

DBP - ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); ^{*} Łącznie 3 014 (32,3%) pacjentów stosowało ≥ 2 leki przeciwcukrzycowe z wyłączeniem insuliny.

8.2 Wyniki badania LEADER

W niniejszym rozdziale zebrano kluczowe wyniki badania LEADER w zakresie redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych i bezpieczeństwa stosowania terapii.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy - zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (włączając cichy) lub udar niezakończony zgonem - osiągnęło mniej osób w grupie liraglutylu (608 [13,0%]) niż w grupie placebo (694 [14,9%]) (HR=0,87 [95% CI: 0,78; 0,97], $p<0,001$ dla hipotezy *non-inferiority* i $p=0,01$ dla hipotezy *superiority*) - patrz tabela i wykres poniżej. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych obserwowano z mniejszą częstością w grupie liraglutylu (219 [4,7%] pacjentów) niż w grupie placebo (278 [6,0%] pacjentów) (HR=0,78 [95% CI: 0,66; 0,93], $p=0,007$), podobnie jak częstość zgonów z dowolnej przyczyny (381 [8,2%] pacjentów vs 447 [9,6%] pacjentów; HR=0,85 [95%CI: 0,74; 0,97], $p=0,02$). Częstości występowania zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem i udaru niezakończonego zgonem również były mniejsze w grupie liraglutylu niż placebo, jednak nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Złożony punkt końcowy zdarzeń związanych z mikrokrążeniem w nerkach i w siatkówce również występował z mniejszą częstością w grupie liraglutylu w porównaniu z placebo (HR=0,84 [95% CI: 0,73; 0,97]; $p=0,02$), co było związane z mniejszą częstością występowania nefropatii w grupie liraglutylu (1,5 vs 1,9 zdarzeń na 100 pacjentolat obserwacji). Częstość występowania retinopatii była nieistotnie statystycznie wyższa w grupie liraglutylu niż placebo (0,6 vs 0,5 zdarzeń na 100 pacjentolat obserwacji).

Tab. 57 Pierwszorzędowe i drugorzędowe wyniki badania LEADER.

Wynik	LIR (N= 4 668), n (%)	IR, liczba zdarzeń/ 100 pacjentolat	PLA (N= 4 672), n (%)	IR, liczba zdarzeń/ 100 pacjentolat	HR (95% CI)	P
pierwotny złożony punkt końcowy*	608 (13,0)	3,4	694 (14,9)	3,9	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
rozszerzony złożony punkt końcowy**	948 (20,3)	5,3	1 062 (22,7)	6,0	0,88 (0,81; 0,96)	0,005
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	381 (8,2)	2,1	447 (9,6)	2,5	0,85 (0,74; 0,97)	0,02
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	219 (4,7)	1,2	278 (6,0)	1,6	0,78 (0,66; 0,93)	0,007
zgon z innych przyczyn	162 (3,5)	0,9	169 (3,6)	1,0	0,95 (0,77; 1,18)	0,66
zawał serca***	292 (6,3)	1,6	339 (7,3)	1,9	0,86 (0,73; 1,00)	0,046
zakończony zgonem***	17 (0,4)	0,1	28 (0,6)	0,2	0,60 (0,33; 1,10)	0,10
niezakończony zgonem	281 (6,0)	1,6	317 (6,8)	1,8	0,88 (0,75; 1,03)	0,11
cichy***	62 (1,3)	0,3	76 (1,6)	0,4	0,86 (0,61; 1,20)	0,37
udar***	173 (3,7)	1,0	199 (4,3)	1,1	0,86 (0,71; 1,06)	0,16
zakończony zgonem***	16 (0,3)	0,1	25 (0,5)	0,1	0,64 (0,34; 1,19)	0,16
niezakończony zgonem	159 (3,4)	0,9	177 (3,8)	1,0	0,89 (0,72; 1,11)	0,30
przemijający napad niedokrwienny***	48 (1,0)	0,3	60 (1,3)	0,3	0,79 (0,54; 1,16)	0,23
rewaskularyzacja wieńcowa	405 (8,7)	2,3	441 (9,4)	2,5	0,91 (0,80; 1,04)	0,18
hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	122 (2,6)	0,7	124 (2,7)	0,7	0,98 (0,76; 1,26)	0,87
hospitalizacja z powodu niewydolności serca	218 (4,7)	1,2	248 (5,3)	1,4	0,87 (0,73; 1,05)	0,14

Wynik	LIR (N= 4 668), n (%)	IR, liczba zdarzeń/ 100 pacjentolat	PLA (N= 4 672), n (%)	IR, liczba zdarzeń/ 100 pacjentolat	HR (95% CI)	P
wydarzenie związane z mikrokrążeniem	355 (7,6)	2,0	416 (8,9)	2,3	0,84 (0,73; 0,97)	0,02
retinopatia	106 (2,3)	0,6	92 (2,0)	0,5	1,15 (0,87; 1,52)	0,33
nefropatia	268 (5,7)	1,5	337 (7,2)	1,9	0,78 (0,67; 0,92)	0,003

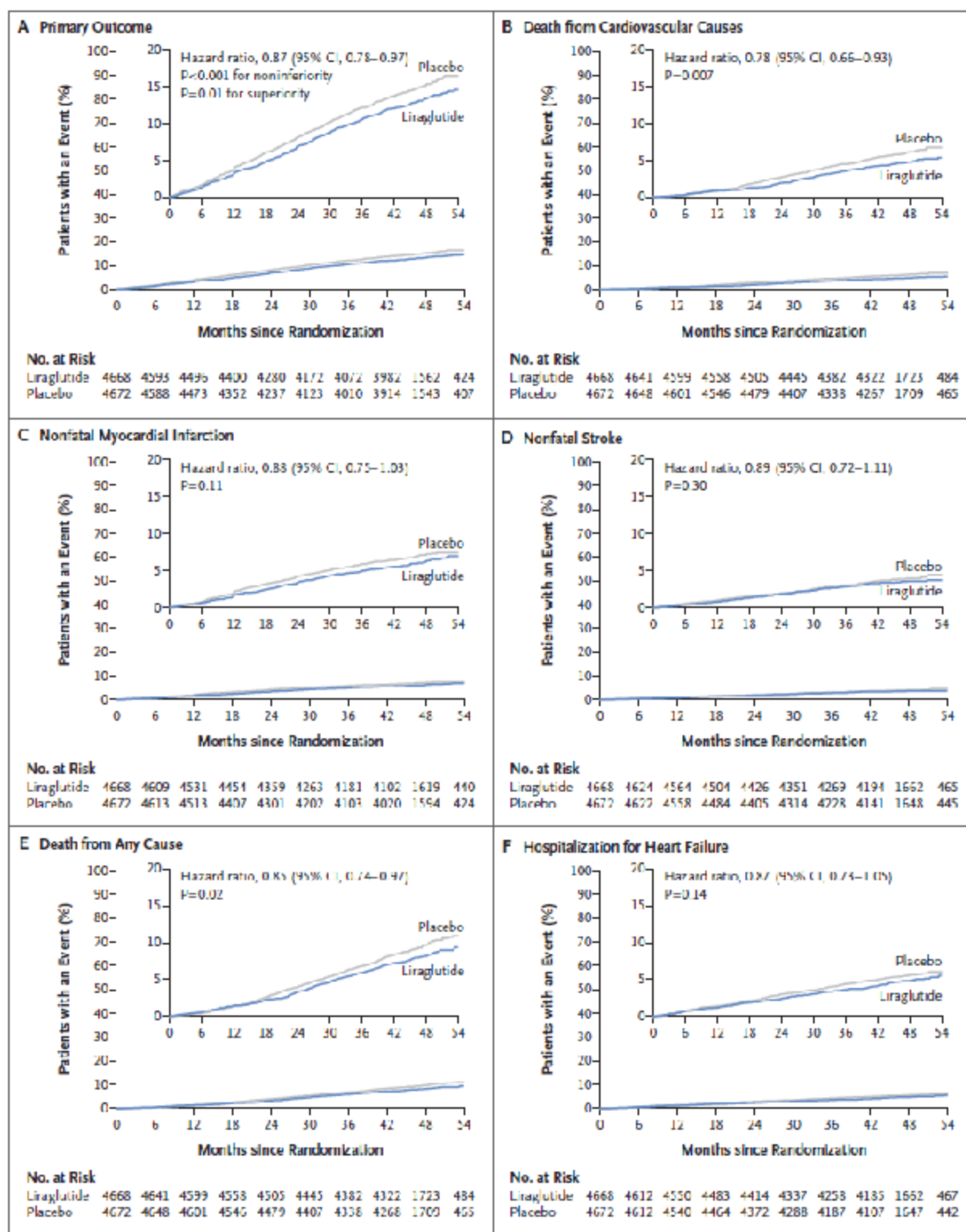
Wartości HR i p oszacowano z użyciem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa z terapią jako zmienną.

* złożony punkt końcowy zdefiniowano jako pierwsze z następujących zdarzeń: zgon sercowo-naczyniowy (181 pacjentów w grupie LIR vs 227 pacjentów w grupie PLA), zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (włączając cichy; 275 vs 304) lub udar niezakończony zgonem (152 vs 163); p dla hipotezy *superiority*;

** rozszerzony złożony punkt końcowy zdefiniowano jako pierwsze z następujących zdarzeń: zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem, rewaskularyzacja wieńcowa, hospitalizacja związana z niestabilną dusznicą piersiową lub niewydolnością serca;

*** analizy niezależne przed badaniem.

Rys. 15 Pierwszorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe.



U pacjentów w grupie placebo znacznie częściej stosowano intensyfikację leczenia w porównaniu z pacjentami leczonymi liraglutydem (wartości wyjściowe przedstawiono w Tab. 56), szczególnie w zakresie przyjmowania insuliny (43,2% pacjentów w grupie placebo vs 28,6% pacjentów w grupie liraglutylu rozpoczęło przyjmowanie insuliny podczas badania) - patrz tabela poniżej.

Tab. 58 Leki wprowadzane u pacjentów w trakcie badania LEADER,

Grupa	Metformina	Sulfonylomocznik	Insulina	Leki obniżające ciśnienie	Diuretyki	Leki obniżające poziom lipidów
LIR, N=4 668	250 (5,4)	353 (7,6)	1 336 (28,6)	160 (3,4)	516 (11,1)	417 (8,9)
PLA, N=4 672	301 (6,4)	505 (10,8)	2 018 (43,2)	163 (1,4)	647 (13,8)	481 (10,3)
p	0,026	<0,01	<0,01	ns	<0,01	0,026

Zdarzenia niepożądane łącznie występowały z podobną częstością w grupie liraglutylu i placebo, podobnie jak poważne zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane. Ciężka hipoglikemia występowała częściej w grupie placebo niż w grupie liraglutylu (3,3% vs 2,4%). W grupie liraglutylu częściej występowała ostra kamica żółciowa (3,2% vs 1,9% w grupie placebo) oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia (0,7% vs 0,3%). W grupie liraglutylu obserwowano również wyższe poziomy lipazy i amylazy niż w grupie placebo. Ostre zapalenie trzustki wystąpiło u 18 pacjentów w grupie liraglutylu i 23 pacjentów w grupie placebo.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania schematu leczenia stosowanego w badaniu (w tym nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, zmniejszenie apetytu i dyskomfort w jamie brzusznej) występowały częściej w grupie liraglutylu niż placebo (łącznie 9,5% vs 7,3%), jednak poważne zdarzenia niepożądane z tej kategorii występowały częściej w grupie placebo niż liraglutylu (5,2% vs 4,1%).

Częstość występowania nowotworów złośliwych i niezłośliwych była wyższa w grupie liraglutylu niż placebo, jednak różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Rak trzustki, nowotwór skóry oraz czerniak występowały częściej w grupie liraglutylu niż w grupie placebo (odpowiednio: 13 vs 5 pacjentów, 78 vs 62 pacjentów, 13 vs 5 pacjentów; p=ns dla wszystkich), ale nowotwór prostaty i białaczki występowały częściej w grupie placebo niż liraglutylu (odpowiednio: 47 vs 26 pacjentów, p<0,05 i 14 vs 5 pacjentów, p=ns) - patrz tabela poniżej i tabela S5 w suplemencie do publikacji Marso 2016.

Tab. 59 Wybrane zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu LEADER.*

Zdarzenie	LIR (N= 4668), n (%)	PLA (N= 4672), n (%)	p
Zdarzenie niepożądane			
łącznie	2909 (62,3)	2839 (60,8)	0,12
poważne zdarzenie niepożądane	2320 (49,7)	2354 (50,4)	0,51
potwierdzona hipoglikemia**	2039 (43,7)	2130 (45,6)	0,06
Ciężkie zdarzenie niepożądane			
ciężka hipoglikemia**	114 (2,4)	153 (3,3)	0,02
<u>ostra kamica żółciowa</u>	<u>145 (3,1)</u>	<u>90 (1,9)</u>	<u><0,001</u>
cholelithiasis	68 (1,5)	50 (1,1)	0,09
<u>ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego</u>	<u>36 (0,8)</u>	<u>21 (0,4)</u>	<u>0,046</u>
niedoczynność tarczycy	44 (0,9)	33 (0,7)	0,21
nadczynność tarczycy	13 (0,3)	8 (0,2)	0,27
owrzodzenie stopy	181 (3,9)	198 (4,2)	0,38
reakcja alergiczna	59 (1,3)	44 (0,9)	0,14
<u>reakcja w miejscu wstrzyknięcia</u>	<u>32 (0,7)</u>	<u>12 (0,3)</u>	<u>0,002</u>
Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania schematu leczenia stosowanego w badaniu			
<u>łącznie</u>	<u>444 (9,5)</u>	<u>339 (7,3)</u>	<u><0,001</u>
poważne zdarzenie niepożądane	192 (4,1)	245 (5,2)	0,01
ciężkie zdarzenie niepożądane	164 (3,5)	188 (4,0)	0,20
<u>nudności</u>	<u>77 (1,6)</u>	<u>18 (0,4)</u>	<u><0,001</u>
<u>wymioty</u>	<u>31 (0,7)</u>	<u>2 (<0,1)</u>	<u><0,001</u>
<u>biegunka</u>	<u>27 (0,6)</u>	<u>5 (0,1)</u>	<u><0,001</u>
zwiększony poziom lipazy***	15 (0,3)	11 (0,2)	0,43
<u>ból brzucha</u>	<u>11 (0,2)</u>	<u>3 (0,1)</u>	<u>0,03</u>
<u>zmniejszenie apetytu</u>	<u>11 (0,2)</u>	<u>2 (<0,1)</u>	<u>0,01</u>
<u>dyskomfort w jamie brzusznej</u>	<u>10 (0,2)</u>	<u>0</u>	<u>0,002</u>
Zapalenie trzustki lub nowotwór			
ostre zapalenie trzustki	18 (0,4)	23 (0,5)	0,44
przewlekłe zapalenie trzustki	0	2 (<0,1)	0,16
każdy nowotwór łagodny	168 (3,6)	145 (3,1)	0,18
każdy nowotwór złośliwy	296 (6,3)	279 (6,0)	0,46
rak trzustki	13 (0,3)	5 (0,1)	0,06
rak rdzeniasty tarczycy	0	1 (<0,1)	0,32

* Poważne zdarzenia niepożądane i inne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania zostały zidentyfikowane dzięki wyszukiwaniu w *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, wersja 18.0. Trwałe zaprzestanie schematu leczenia stosowanego w badaniu było wskazywane przez badacza w formularzu zdarzeń niepożądanych.

** potwierdzona hipoglikemia była zdefiniowana jako poziom glukozy w osoczu <56 mg/dl. Ciężka hipoglikemia była zdefiniowana jako epizod hipoglikemii, podczas którego pacjent wymagał pomocy osoby trzeciej;

*** Wyniki raportowane przez badacza jako zdarzenia niepożądane.

8.2.1 Wyniki z publikacji do badania głównego LEADER

W publikacji LEADER 4³⁵, w którym dokonano analizy parametrów kontroli ciśnienia krwi u pacjentów sercowo-naczyniowych z grupy wysokiego ryzyka z cukrzycą typu 2 wykazano, iż w znacznej większości osób z T2DM o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, poza Ameryką Północną, nadal utrzymuje się niedostateczna kontrola ciśnienia tętniczego. Długoterminowe dane z badania LEADER mogą dostarczyć dalszych informacji na temat kontroli ciśnienia krwi w odniesieniu do wyników sercowo-naczyniowych u tej grupy pacjentów (Tab. 60).

W publikacji LEADER 5³⁶, którego głównym celem była ocena częstości występowania otyłości u pacjentów sercowo-naczyniowych z grupy wysokiego ryzyka z cukrzycą typu 2 wykazano, iż nadwaga i otyłość są powszechne u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z T2DM. Ponadto wskaźnik masy ciała (BMI) oraz obwód talii są związane z poważnymi kardiometabolicznymi czynnikami ryzyka. Dodatkowo intensywność leczenia insulinami, statynami oraz doustnymi lekami przeciwnadciśnieniowymi jest wyższa u pacjentów, którzy mają nadwagę lub otyłość, podczas gdy kontrola lipidów u tych pacjentów jest nadzwyczaj suboptymalna.

W publikacji LEADER 6³⁷ badano częstość występowania przewlekłej choroby nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2 u których uprzednio występowały chorób układu sercowo-naczyniowego. Czynniki wyjściowymi związanymi ze zwiększoną częstością przewlekłej choroby nerek był: wiek, czas trwania cukrzycy, poziom HbA1c i skurczowe ciśnienie krwi oraz stężenie trójglicerydów we krwi. Natomiast czynnikami związanymi ze zmniejszoną częstością przewlekłej choroby nerek były: zwiększone rozkurczowe ciśnienie krwi, brak leczenia diuretycznego, występowanie zawału mięśnia sercowego, dławicy piersiowej i udaru.

Także w publikacji Poulter 2017³⁸ do badania LEADER dokonano oceny schorzeń nerkowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem chorób ze strony układu sercowo-naczyniowego i wykazano, iż liraglutyd w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu cukrzycy typu 2 niweluje progresję występowania nefropatii cukrzycowej.

W publikacji LEADER 7³⁹, w której oceniono ryzyko wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych wśród uczestników badania LEADER z Europy i Stanów Zjednoczonych, wskazano, iż niezależnie od historii występowania chorób sercowo-naczyniowych

pacjenci ze Stanów Zjednoczonych dłużej chorowali na cukrzycę typu 2 oraz mieli większą masę ciała, a także wyższy poziom HbA1c. Mimo to mieli znacznie niższe skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz niższy poziom cholesterolu LDL w porównaniu z grupą pacjentów z Europy (Tab. 60).

Tab. 60. Kontrola ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego na początku badania.

	Ameryka Północna	Europa	Inne	<i>P</i>
N				
Ciśnienie tętnicze skurczowe				
< 140 mmHg (n,%)	1915 (67,9)	1704 (48,4)	1669 (55,7)	<0,001
< 130 mmHg (n,%)	1252 (44,4)	927 (26,3)	934 (31,2)	<0,001
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe				
< 90 mmHg (n,%)	2617 (92,8)	3004 (85,3)	2463 (82,2)	<0,001
< 85 mmHg (n,%)	2371 (84,0)	2536 (72,0)	2079 (69,3)	<0,001
< 80 mmHg (n,%)	1937 (68,7)	1741 (49,4)	1331 (44,4)	<0,001

8.3 Podsumowanie wyników i wnioski z badania LEADER

Wśród chorych z cukrzycą typu 2 i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy stosowali standardową terapię, pacjenci stosujący liraglutyd w badaniu LEADER mieli mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (o 13%) oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 22%) i zgonów z dowolnej przyczyny (o 15%) w porównaniu z grupą placebo. Główny punkt końcowy złożony z tych zdarzeń osiągnął zarówno kryterium *non-inferiority*, jak i *superiority* (redukcja o 13% względem placebo). Nefropatia również występowała z mniejszą częstością w grupie liraglutylu. Dodatkowo wykonane przez badaczy dodatkowe analizy wrażliwości (w zakresie analizowanej populacji i danych dla pacjentów, którzy nie ukończyli badania) potwierdzają główne wyniki analizy podstawowej.

Zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w obu grupach w badaniu, jednak więcej chorych z grupy liraglutylu niż placebo przerywało z ich powodu stosowany w badaniu schemat leczenia. Częstości występowania ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki były numerycznie większe w grupie placebo niż w grupie liraglutylu, a częstość występowania raka trzustki była numerycznie większa w grupie liraglutylu (różnice nie były istotne statystycznie). W zakresie wyników dotyczących częstości występowania nowotworów autorzy badania podkreślili fakt, że badania RCT tego typu, pomimo dużej liczebności pacjentów nie są zaprojektowane do ustalenia wpływu leków na ryzyko powstawania nowotworów i nie mogą potwierdzić ani wykluczyć takiej ewentualności.

Ograniczeniem badania LEADER jest włączenie do badania jedynie pacjentów z dodatkowymi (poza cukrzycą typu 2) czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub po przebytych zdarzeniach sercowo-naczyniowych. Zaobserwowane w badaniu korzyści mogą zatem nie być takie same w populacji z niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dodatkowo pacjenci odznaczali się wysokim wyjściowymi średnimi poziomami HbA1c (8,7%) i BMI (32,5 kg/m²), co w kontekście wnioskowanego wskazania refundacyjnego stanowi przewagę tego badania.

9 Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest brak opublikowanych danych dla populacji docelowej - wyniki dla subpopulacji chorych z BMI ≥ 35 kg/m² dostępne dla głównego badania LEAD-5 przyjęto na podstawie danych z raportu HTA złożonego w procesie oceny technologii medycznych przez NICE.¹⁹

Zgodnie z doniesieniami NICE oraz danymi Wnioskodawcy, najczęściej stosowaną dawką liraglutynu w praktyce klinicznej jest 1,2 mg¹⁵ Świadczą o tym również wyniki dużego badania nierandomizowanego prowadzonego bez grupy kontrolnej (N=3 152; Francja) EVIDENCE (patrz rozdz. 7.3.4), w którym po 2 latach obserwacji 49,1% pacjentów przyjmowało liraglutyn w dawce 1,2 mg/d, a 45,5% pacjentów liraglutyn w dawce 1,8 mg/d. W badaniu INITIATOR (N=4 490) pacjenci przyjmowali mniejszą dawkę liraglutynu 1,08 mg/d (n=1001).

W innym badaniu nierandomizowanym, prowadzonym bez grupy kontrolnej, Mezquita-Raya 2015 (N=740; Hiszpania) odsetek osób stosujących dawkę liraglutynu 1,2 mg/d wynosił aż 73,5% (patrz rozdz. 7.3.6). W zidentyfikowanych badaniach randomizowanych liraglutyn podawano jedynie w dawce 1,8 mg. W związku z tym, dla dawki 1,2 mg liraglutynu, która nie została uwzględniona we włączonych badaniach, wykorzystano regresję liniową (metodę najmniejszych kwadratów) wyników z badań LEAD 1, 2, 3 i 4, gdzie analizowano obie dawki liraglutynu. Wykorzystano wyniki oszacowane na potrzeby procesu oceny technologii medycznej przeprowadzonego przez NICE oraz SMC.¹⁴ W celu obliczenia wyników dla dawki 1,2 mg liraglutynu i subpopulacji chorych z BMI ≥ 35 kg/m² w analizie wykorzystano względną redukcję wartości poszczególnych parametrów oszacowaną na podstawie danych dla populacji całkowitej.

Ograniczeniem wniosku na temat skuteczności dawki 1,2 mg oraz subpopulacji chorych z BMI ≥ 35 kg/m² jest więc odpowiednio wtórny charakter danych (analiza *post hoc*) oraz ograniczony dostęp do opublikowanych danych.

Za ograniczenie można uznać brak badań bezpośrednio porównujących liraglutyn z insuliną NPH oraz założenie, że wyższość kliniczna liraglutynu nad insuliną glargine wskazuje na dominację również względem insuliny NPH. Jednak wyniki raportu HTA ocenionego przez AOTMiT w marcu 2013 r. jednoznacznie wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego liraglutynu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy i wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania liraglutynu i insuliny glargine jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH.

W obu włączonych do analizy badaniach analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja mITT, ang. *modified intention-to-treat*). W badaniu LEAD-5 uwzględniono pacjentów, którzy

otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu EAGLE w ocenie skuteczności uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono którykolwiek z parametrów skuteczności na wizycie podczas leczenia, natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Badanie LEAD-5 było badaniem *superiority* liraglutylu względem placebo i *non-inferiority* liraglutylu względem insuliny glargine. W badaniu EAGLE przedstawiono hipotezę *superiority* insuliny glargine względem liraglutylu (nie została udowodniona).

Liraglutyd w badaniu LEAD-5 podawano w dawce 1,8 mg/d, a insulinę glargine w dawce dostosowywanej indywidualnie zgodnie z protokołem AT-LANTUS (średnia dawka po 26 tyg. badania wyniosła 24 IU/d), Zbliżoną dawkę insuliny raportowano także w badaniu obserwacyjnym INITIATOR, tym samym stosowanie dawki na takim poziomie wydaje się być zgodne z rzeczywistą praktyką. Ponadto dopuszczano możliwość redukcji dawki pochodnej sulfonilomocznika w przypadku wystąpienia hipoglikemii. Możliwość modyfikacji dawek leków i indywidualnego dopasowania dawki insuliny uznano za ograniczenie niewpływające istotnie na otrzymane wyniki.

W badaniu EAGLE liraglutyd podawano w dawce 1,8 mg/d, a dawkę insuliny podobnie jak w badaniu LEAD-5 również dostosowywano indywidualnie, jednak zastosowany schemat dawkowania insuliny wiązał się z osiągnięciem znacznie wyższej średniej dawki leku (średnia dawka po 24 tyg. badania wyniosła 52 IU/d). Nie wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem badania EAGLE stosowali metforminę w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (zgodnie z kryterium refundacyjnym). Ponadto przerywano stosowanie pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów stosujących je przed rozpoczęciem badania (67,9% pacjentów) lub redukowano dawkę leku. W efekcie na początku badania pochodne sulfonilomocznika stosowało 63% pacjentów w ramieniu liraglutylu i 60% pacjentów w ramieniu insuliny glargine. Na koniec badania odsetki te wynosiły odpowiednio 48% i 49%.

Z uwagi na dużą heterogeniczność badań uznano, że populacja pacjentów w badaniu LEAD-5 jest bardziej zbliżona do wnioskowanej (pacjentów po nieskuteczności MET + SUL), a heterogeniczność kliniczna może zaburzać wiarygodne wnioskowanie na podstawie metaanalizy badania LEAD-5 i EAGLE.

Badania LEAD5 i EAGLE według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) i charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością dla porównania liraglutylu z insuliną glargine (po 3 punkty dla badania LEAD-5 i badania EAGLE) oraz bardzo wysoką jakością dla porównania liraglutylu z placebo (badanie LEAD-5 - 5 punktów). Jakość badań w porównaniu liraglutylu z insuliną glargine została zmniejszona z powodu braku zaślepienia w ramieniu komparatora. Opis chorych, którzy nie ukończyli badania w obu badaniach uznano za wystarczający.

W celu umocnienia dowodów naukowych płynących z badań randomizowanych, do przeglądu włączono 9 nierandomizowanych badań klinicznych. Należy mieć na uwadze, że badania tego typu odznaczają się niską wiarygodnością. Celem podniesienia jakości analizy, poszukiwano jedynie badań o dużych liczebnościach pacjentów ($N \geq 500$ pacjentów). W przeglądzie badań nierandomizowanych nie zastosowano specyficznych kryteriów włączenia. Badania te odpowiadają stosowanej praktyce klinicznej w kraju prowadzenia obserwacji, natomiast ze względu na ograniczenia proponowanego wskazania refundacyjnego w Polsce ich wyniki powinny być interpretowana ostrożnie.

10 Dyskusja

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym populację docelową stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m². Podobnie zdefiniowana, zawężona populacja chorych, funkcjonuje w większości krajów UE jako wskazanie refundacyjne dla liraglutytu [redacted]

[redacted] w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2017). Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym po nieskuteczności MET i SUL, tj. pacjentom otyłym z niedostateczną kontrolą glikemii, co jest zgodne z wykazanymi w niniejszej analizie cechami wyróżniającymi stosowanie liraglutytu w porównaniu do insulin bazowych. Proponowane ograniczenie populacji może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem liraglutyd powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy u pacjentów, u których po 12 miesiącach terapii stwierdzono obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3%. W związku z powyższym warunkiem stosowanie liraglutytu po roku terapii będzie kontynuowane u pacjentów z największymi korzyściami klinicznymi, co dodatkowo pomoże zoptymalizować wydatki płatnika. Mając na uwadze, że powyższe ograniczenie ma charakter wtórny, nie zostało ono formalnie uwzględnione w ramach analizy klinicznej.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa liraglutytu włączono badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych (<http://www.controlled-trials.com/>, <http://www.controlled-trials.com/>), a także strony internetowej producenta leku (<http://www.novonordisk-trials.com/>). Poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności, spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do dnia 27 marca 2017 r. zidentyfikowano 2 randomizowane kontrolowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące liraglutyd z insuliną glargine, które włączono do niniejszego przeglądu.

Do głównego badania włączonego do przeglądu (badanie LEAD-5) włączano pacjentów po nieskuteczności sulfonylomocznika i metforminy. Dodatkowo dostępne dane

nieopublikowane pozwoliły na wyodrębnienie subpopulacji chorych spełniającej kryteria określone dla populacji docelowej. Wyniki dla subpopulacji chorych z BMI ≥ 35 kg/m² przyjęto na podstawie danych z raportu HTA złożonego w procesie oceny technologii medycznych przez NICE (analiza *post-hoc*).¹⁹

Do przeglądu włączono również badanie EAGLE, do którego włączano chorych po nieskuteczności metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika, leków z grupy DPP-4 albo glinidów. W publikacji D'Alessio 2015 nie opublikowano osobnych wyników dla populacji pacjentów stosujących metforminę w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem. Dodatkowo po włączeniu do badania EAGLE u pacjentów stosujących pochodne sulfonylomocznika przerywano ich zażywanie lub redukowano dawkę. Pacjenci stosowali też znacznie wyższe dawki insuliny glargine niż pacjenci w badaniu LEAD-5, podczas gdy dawki insuliny raportowane w badaniu obserwacyjnym INITIATOR wskazywać mogą, że dawka insuliny stosowana w rzeczywistej praktyce jest zbliżona do dawki z badania LEAD-5. Populacja w badaniu EAGLE nie jest więc w pełni zgodna z wnioskowanym wskazaniem, dlatego wyniki z niej zostały przedstawione oddzielnie jako dodatkowy dowód naukowy.

Ze względu na ograniczoną ilość danych dla docelowej populacji chorych (poziom HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 35 kg/m², pochodna sulfonylomocznika i metformina jako dodatkowo stosowane doustne leki przeciwcukrzycowe), analizę kliniczną przeprowadzono również w populacji ogólnej bez uwzględnienia wyjściowego BMI, HbA1c oraz liczby i rodzaju OAD stosowanych wraz z liraglutydem i insuliną bazową. Warto jednak zaznaczyć, że w badaniu LEAD-5. Średni wyjściowy poziom HbA1c we wszystkich badaniach włączonych do analizy wynosił powyżej 8%, co również spełnia kryteria populacji docelowej.

Wyniki raportu HTA ocenionego przez AOTMiT w marcu 2013 r. wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego liraglutydu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania liraglutydu i insuliny glargine jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH - wyższość kliniczna liraglutydu nad insuliną glargine wskazuje na dominację również względem insuliny NPH.

Zgodnie z doniesieniami NICE, danymi Wnioskodawcy oraz wynikami badań nierandomizowanych (patrz rozdz. 7.3) najczęściej stosowaną dawką liraglutydu w praktyce klinicznej jest 1,2 mg. W zidentyfikowanych badaniach liraglutyd podawano jedynie w dawce 1,8 mg. W związku z tym, dla dawki 1,2 mg liraglutydu, która nie została uwzględniona we włączonych badaniach, wykorzystano regresję liniową (metodę najmniejszych kwadratów) wyników z badań LEAD 1, 2, 3 i 4, gdzie analizowano obie dawki liraglutydu. Wykorzystano wyniki oszacowane na potrzeby procesu oceny technologii medycznej przeprowadzonego przez NICE oraz SMC.¹⁴ W celu obliczenia wyników dla dawki 1,2 mg liraglutydu i subpopulacji chorych z BMI ≥ 35

kg/m² w analizie wykorzystano względną redukcję wartości poszczególnych parametrów oszacowaną na podstawie danych dla populacji całkowitej.

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych dotyczących stosowania liraglutynu w powyższym wskazaniu jest umiarkowanie wysoka (badanie LEAD-5: 3 pkt. w porównaniu z placebo i 5 pkt. w porównaniu z insuliną glargine; badanie EAGLE: 3 punkty). Krytyczna ocena badań wynikała z braku zaślepienia w ramieniu insuliny glargine. Opis chorych, którzy nie ukończyli badań uznano za wystarczający.

We wszystkich włączonych do analizy badaniach analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja mITT, ang. *intention-to-treat*). W badaniu LEAD-5 uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu EAGLE w ocenie skuteczności uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono którykolwiek z parametrów skuteczności na wizycie podczas leczenia, natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w porównaniu z insuliną glargine oraz placebo w badaniu LEAD-5 włączono 581 chorych, z czego 232 chorych przyjmowało liraglutyd, 234 chorych - insulinę glargine i 115 chorych - placebo (dodatkowo 944 chorych w badaniu EAGLE, w tym 470 pacjentów stosujących liraglutyd i 474 pacjentów stosujących insulinę glargine).

Czas obserwacji w fazie głównej badania wynosił 26 tygodni w badaniach LEAD-5 oraz 24 tygodnie w badaniu EAGLE.

Liraglutyd podawano w dawce 1,8 mg/d, a insulinę glargine w badaniu LEAD-5 w dawce dostosowywanej indywidualnie (średnio 24 IU/d na koniec badania LEAD-5 i 52 IU na koniec badania EAGLE). Należy podkreślić, że średnia dawka insuliny glargine stosowana w badaniu LEAD-5 była podobna do średniej dawki insuliny glargine stosowanej w nierandomizowanym badaniu obserwacyjnym INITIATOR prowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Stanach Zjednoczonych (29,9 i 28,0 IU odpowiednio dla rejestru OI i HC). W badaniu LEAD-5, dopuszczano możliwość redukcji dawki pochodnej sulfonilomocznika w przypadku wystąpienia hipoglikemii, a w badaniu EAGLE u chorych po włączeniu do badania u chorych stosujących skojarzenie metforminy z sulfonilomocznikiem, przerywano stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub redukowano dawkę leku.

Poniżej przedstawiono omówienie wyników dla głównego badania RCT (LEAD-5 - chorzy po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika).

Dane wykorzystane w analizie populacji docelowej (HbA1c \geq 8%, BMI \geq 35 kg/m², pochodna sulfonilomocznika i metformina jako dodatkowe doustne leki przeciwcukrzycowe) zostały ocenione w subpopulacji chorych z BMI \geq 35 kg/m². Nie stanowi to jednak ograniczenia niniejszej analizy, ponieważ mając na uwadze średnie poziomy HbA1c w pełnej populacji z badania (8,3%) oraz w analizowanej subpopulacji (również 8,3%), można wnioskować, że zestaw wykorzystanych danych odpowiada kryteriom refundacyjnym (BMI \geq 35 kg/m² oraz HbA1c \geq 8%).

W populacji docelowej stosowanie liraglutynu w dawce 1,8 mg/d oraz 1,2 mg/d powodowało istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c w porównaniu do insuliny glargine w dawce 24 IU (badanie LEAD-5 - średnia dawka na koniec badania). W przypadku liraglutynu w dawce 1,8 mg i 1,2 mg obserwowano redukcję BMI i SBP, natomiast podczas przyjmowania insuliny glargine nastąpił wzrost wspomnianych parametrów, co spowodowało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść liraglutynu. Przyjmowanie liraglutynu w dawce 1,8 mg powodowało istotnie statystycznie mniejszy wzrost poziomu LDL i HDL (redukcja HDL w przypadku LIR 1,8 mg), a także istotnie statystycznie większy wzrost poziomu trójglicerydów w porównaniu do insuliny glargine, natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odniesieniu do poziomu cholesterolu całkowitego. Z kolei w grupie przyjmującej liraglutyn w dawce 1,2 mg można spodziewać się istotnie statystycznie większego wzrostu poziomu cholesterolu całkowitego i trójglicerydów w porównaniu do insuliny glargine (redukcja poziomu trójglicerydów w grupie GLA), natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany poziomu LDL i HDL.

W grupie przyjmującej liraglutyn obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała oraz wskaźnika BMI, jak również obwodu talii w porównaniu do insuliny glargine.

Dążenie do normalizacji masy ciała stanowi podstawowy cel nefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2. Najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe (tj. pochodne sulfonilomocznika albo insulina) sprzyjają wzrostowi masy ciała, utrudniając uzyskanie optymalnej kontroli glikemii. Metaboliczne powikłania otyłości, wiążą się z istotnym ryzykiem rozwoju miażdżycy, choroby wieńcowej i zawału serca. Zgodnie z wytycznymi PTD 2017 wybór terapii powinien uwzględniać prawdopodobny wpływ leczenia na masę ciała pacjenta.¹

W przypadku porównania z insuliną glargine, liraglutyn zapewniał istotnie statystycznie większą redukcję SBP i LDL, jednocześnie powodując wzrost częstości rytmu serca oraz poziomu cholesterolu całkowitego i trójglicerydów.

Powyższe wyniki porównania skuteczności stosowania liraglutynu dają podstawy do wnioskowania o istotnej przewadze tego leku nad insulinami bazowymi (insulina NPH, insulina glargine).

Epizody hipoglikemii występowały z porównywalną częstością w grupie liraglutynu i insuliny glargine (poza epizodami ciężkiej hipoglikemii (5 chorych w grupie liraglutynu).

W grupie liraglutynu istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy insuliny glargine obserwowano nudności, biegunkę oraz dyspepsję, co przełożyło się na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. W przypadku porównania z placebo epizody ciężkiej hipoglikemii kształtowały się na podobnym poziomie. W grupie liraglutynu częściej występowała jedynie hipoglikemia łagodna.

Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą liraglutynu są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL. Należy podkreślić, że w cukrzycy zaburzenia żołądkowo-jelitowe stanowią stały element każdej skutecznej terapii, a kluczowym celem leczenia jest skuteczna kontrola glikemii.

Nie zidentyfikowano raportów i analiz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*) oraz Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency, EMA*) dotyczących bezpieczeństwa liraglutynu (pomimo niemal 10-letniej obecności na rynku - od 1994 roku). Odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa dla insuliny glargine.

W przypadku badania EAGLE obserwowano lepszą kontrolę glikemii u chorych leczonych insuliną glargine niż liraglutynem, jednak w badaniu uczestniczyli chorzy reprezentujący populację szerszą niż wnioskowana otrzymujący znacznie wyższe dawki insuliny niż w badaniu LEAD-5, co wiązało się z podobnym wyrównaniem glikemii, ale kilka razy częstszym występowaniem hipoglikemii u chorych w grupie insuliny glargine niż w grupie liraglutynu, w tym hipoglikemii objawowej (odpowiednio 18% i 45%), nocnej hipoglikemii objawowej (3% i 19%) i hipoglikemii objawowej z PG $\leq 3,1$ mmol/l (odpowiednio 5% i 21%).

29 czerwca oraz 1 lipca 2009 roku na stronie internetowej odpowiednio EMA i FDA poinformowano o prowadzeniu prac dotyczących ponownej oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine, w związku z publikacją wyników 4 badań klinicznych, z których 3 wskazywały na zwiększenie ryzyka występowania nowotworów, w szczególności nowotworu piersi, podczas stosowania insuliny glargine, jednak przeprowadzone analizy nie potwierdziły tych doniesień.

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu liraglutynu i wybranych komparatorów nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.

Powyższe wnioski z przeprowadzonej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania liraglutynu w dawce 1,8 mg u chorych z cukrzycą typu 2 są zbliżone w populacji chorych

leczonych dawką 1,2 mg oraz w subpopulacji chorych z BMI ≥ 35 kg/m², przy czym ograniczeniem wnioskowania na temat skuteczności dawki 1,2 mg oraz subpopulacji chorych jest odpowiednio wtórny charakter danych oraz ograniczony dostęp do opublikowanych danych.

Zgodnie z wynikami raportu HTA ocenionego przez AOTMiT w marcu 2013 r.,⁴⁸ które wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH, wyższość kliniczna liraglutynu nad insuliną glargine przedstawiona w niniejszym przeglądzie systematycznym wskazuje na dominację również względem insuliny NPH.

W ramach przeglądu wyszukano również 9 badań nierandomizowanych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej opublikowanych od stycznia 2013 r. Kluczowe wyniki badań nierandomizowanych potwierdzają wpływ liraglutynu na kontrolę glikemii – redukcja HbA1c po 3-24 mies. stosowania liraglutynu na poziomie średnio o 0,38-1,1% i cel leczenia zdefiniowany jako poziom HbA1c $< 7,0\%$ lub $\leq 7,0\%$ osiągnięty na koniec obserwacji przez grupę od 29,5% pacjentów do 48,3% pacjentów w poszczególnych badaniach. Stosowanie liraglutynu wiązało się również z redukcją masy ciała lub BMI we wszystkich badaniach, w których raportowano wyniki w tym zakresie. Raportowane w badaniach odsetki hipoglikemii kształtowały się na niskim lub bardzo niskim poziomie.

Dodatkowo analiza skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu wykonana na podstawie 9 włączonych do przeglądu badań nierandomizowanych (11 publikacji) potwierdza korzyści zaobserwowane w badaniach RCT w zakresie kontroli glikemii i redukcji masy ciała u pacjentów stosujących wnioskowany lek w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy przy tym zaznaczyć, że wyniki w zakresie redukcji parametru HbA1c były na niższych poziomach niż wyniki badań RCT, jednak może to wynikać z niższego współczynnika *compliance* i słabszej kontroli pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz niskiej średniej dawka LIR, która np. w badaniu INITIATOR była niższa niż najniższa zgodna z ChPL, tj. poniżej 1,2 mg/dzień.

Kierując się przewlekłym i postępującym charakterem cukrzycy typu 2 i stosunkowo krótkimi okresami obserwacji w badaniach randomizowanych, do przeglądu włączono również badanie LEADER – długofalowe badanie RCT o dużej liczbie pacjentów (N=9 340) mające na celu ocenę wpływu stosowania liraglutynu dodanego do opieki standardowej na wyniki w zakresie układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2. Do badania włączano pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (wiek ≥ 50 lat w połączeniu z ≥ 1 następujących chorób współistniejących: choroba sercowo-naczyniowa, choroba mózgowo-naczyniowa, choroba naczyń obwodowych, przewlekła niewydolność nerek lub przewlekła niewydolność serca albo wiek ≥ 60 lat w połączeniu z brakiem wcześniejszej choroby układu sercowo-naczyniowego i z ≥ 1 czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego) oraz poziomem HbA1c $\geq 7,0\%$ i randomizowano do grupy liraglutynu lub placebo. Mediana czasu obserwacji

wynosiła 3,8 lat (zakres 3,5-5 lat). Pacjenci w badaniu nie stosowali wcześniej leków przeciw cukrzycowych, stosowali OAD lub insulinę w określonych schematach leczenia. U pacjentów z brakiem odpowiedniej kontroli poziomu glukozy (HbA1c $\leq 7\%$) dozwolona była intensyfikacja leczenia.

Stosowanie liraglutynu w badaniu LEADER wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 22%) i zgonów z dowolnej przyczyny (o 15%), a także nefropatii w porównaniu z placebo. Złożony pierwotny punkt końcowy (pierwsze z następujących zdarzeń: zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem [włączając cichy] lub udar niezakończony zgonem) osiągnęło 608 (13,0%)/4 668 osób w grupie liraglutynu i 694 (14,9%)/4 672 osób w grupie placebo (HR=0,87 [95% CI: 0,78; 0,97], $p < 0,001$ dla hipotezy *non-inferiority* i $p = 0,01$ dla hipotezy *superiority*).

Zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w obu grupach w badaniu LEADER, jednak więcej chorych z grupy liraglutynu niż placebo przerywało z ich powodu stosowany w badaniu schemat leczenia.

Należy podkreślić fakt, że choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie i w Polsce. Według WHO w roku 2012 przyczyniły się one do ok. 17,5 mln (31%) zgonów na świecie,³³ a w 2014 r. do ok. 183 tys. (49%) zgonów w Polsce.³⁴ Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology, ESC*)⁴⁰ dotyczącymi prewencji chorób sercowo-naczyniowych z 2016 r. pacjenci z cukrzycą typu 2 bez dodatkowych powikłań zaliczani są do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą jest średnio dwukrotnie wyższe niż w przypadku pacjentów bez cukrzycy. Również duża masa ciała stanowi czynnik wysokiego ryzyka. Jako cele terapii obniżającej ryzyko sercowo-naczyniowe w omawianych wytycznych podano m.in. BMI w zakresie 20-25 kg/m² i poziom HbA1c $< 7\%$.

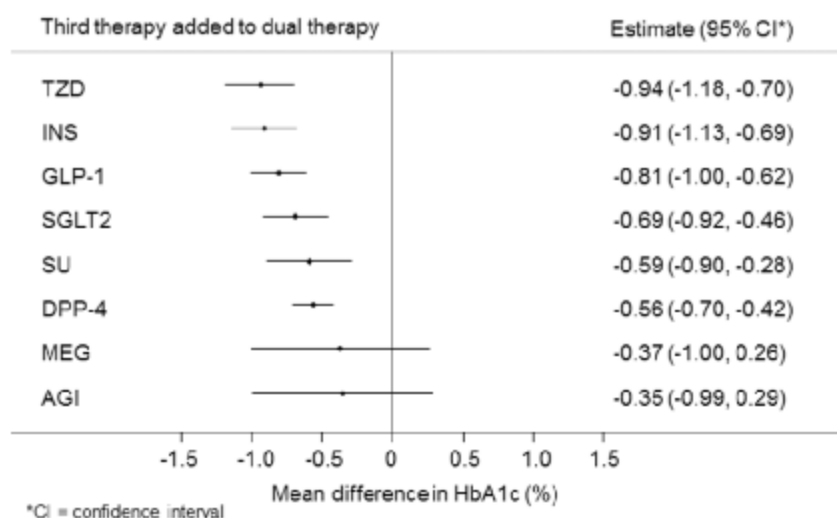
W badaniu Franks 2012 wykazano, że stosowanie liraglutynu może być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zapalenia trzustki.⁴¹ Doniesień tych nie potwierdzono w przeglądzie systematycznym Alves 2012, gdzie na podstawie 25 włączonych do metaanalizy badań wykazano, że zarówno przyjmowanie liraglutynu, jak i eksenatydu nie jest związane ze zwiększoną szansą występowania ostrego zapalenia trzustki (odpowiednio: OR=0,97 [95% CI: 0,21; 4,39]; OR=0,84 [95% CI: 0,58; 1,22]), a także nowotworu (odpowiednio: OR=1,35 [95% CI: 0,70; 2,59]; OR=0,86 [95% CI: 0,29; 2,60]) oraz nowotworu tarczycy (odpowiednio: OR=1,54 [95% CI: 0,40; 6,02]; w żadnym z analizowanych ramion eksenatydu nie raportowano przypadku wystąpienia nowotworu tarczycy).⁴² Rejestrowe badanie prospektywne Ryder 2013 wskazuje na zapadalność na zapalenie trzustki wynoszącą 0,027/100 pacjentolat ekspozycji na liraglutyd. W badaniu LEADER częstości występowania ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki były numerycznie większe w grupie placebo niż w grupie liraglutynu, a częstość

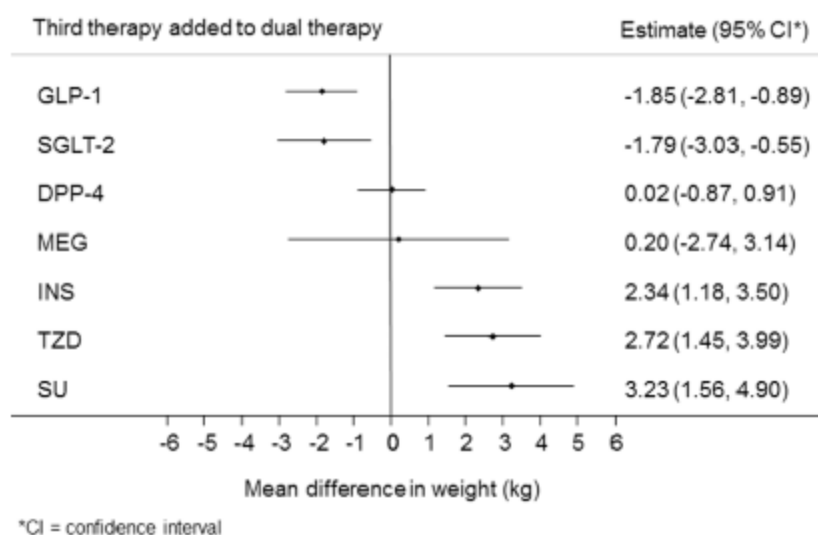
występowania raka trzustki była numerycznie większa w grupie liraglutynu (różnice nie były istotne statystycznie).

W publikacji Singh 2017⁴³ dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatów z grupy GLP-1 w porównaniu z insulinami bazowymi u pacjentów z cukrzycą typu 2. Kontrolowane, randomizowane badania z okresem obserwacji ≥ 16 tyg. przeszukiwano w bazach: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i PubMed z datą odcięcia 9.08.2016 r. Zidentyfikowano 15 badań randomizowanych i 11 metaanaliz. Dowody z metaanalizy dotyczące liraglutynu potwierdzają wyniki, które zostały otrzymane w ramach niniejszej analizy.

W badaniu Lee 2016⁴⁴ (N=15 182), którego celem było porównanie wyników badań randomizowanych (metaanaliza sieciowa) stosowania terapii trójlekowych w zakresie m.in. redukcji poziomu HbA1c, masy ciała, wykazano, iż skuteczność kombinacji terapii trójlekowych była podobna w zakresie poprawy kontroli cukrzycy typu 2, pomimo różnic w występowaniu niektórych zdarzeń niepożądanych. W publikacji wykazano, iż **działanie preparatów z grupy GLP-1 (w tym m.in. liraglutynu) w porównaniu z innymi terapiami w zakresie kontroli glikemii oraz redukcji masy ciała jest jedną z bardziej skutecznych opcji terapeutycznych**: HbA1c: (MD=-0,81% [-1,00; -0,62]); masa ciała: (MD=-1,85 kg [-2,81; -0,89]).

Ryc 2. Działanie preparatów z grupy GLP-1 (terapia trójlekowa) w zakresie kontroli glikemii i redukcji masy ciała w porównaniu z innymi grupami leków (Lee 2016).





Liraglutyd w leczeniu cukrzycy typu 2 jako lek dodany do dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych rekomendowany jest przez *Scottish Medicines Consortium* (SMC) oraz *Haute Autorité de Santé* (HAS).^{45,46} Pozytywną rekomendację dla liraglutynu w II oraz III linii leczenia wystawiło również *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC).

Liraglutyd był również przedmiotem oceny AOTMiT, w wyniku której uzyskał pozytywną rekomendację: zgodnie ze Stanowiskiem Rady Konsultacyjnej nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r. i rekomendacją Prezesa AOTMiT nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r. Prezes Agencji uznano za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (Victoza®), roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych.⁴⁷

Prezes AOTMiT w wydanej rekomendacji wskazuje: „Dostępne dane z badań klinicznych wskazują, że liraglutyd może przyczyniać się do redukcji masy ciała pacjentów z nadwagą lub otyłością, ponieważ wykazuje przewagę nad insuliną glargine pod względem redukcji stężenia HbA1c, wskaźnika BMI a także zmian profilu lipidowego w populacji docelowej. [...] Profil bezpieczeństwa liraglutynu był porównywalny do jego komparatorów. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi liraglutyd (w terapii trójlekowej) powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 6 miesięcy u pacjentów, u których podczas terapii stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie (redukcję HbA1c co najmniej o 1% oraz redukcję masy ciała co najmniej o 3%).”⁴⁷

We wszystkich polskich i międzynarodowych wytycznych przedstawionych w *Analizie problemu decyzyjnego* w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 zalecane są schematy zawierające leki inkretynowe (inhibitory DPP-4 i agoniści receptora GLP-1), w tym m.in. liraglutyd jako lek dodany do 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych.

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 27 marca 2017 r. zidentyfikowano 2 randomizowane kontrolowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące liraglutyd z insuliną glargine, które włączono do niniejszego przeglądu.

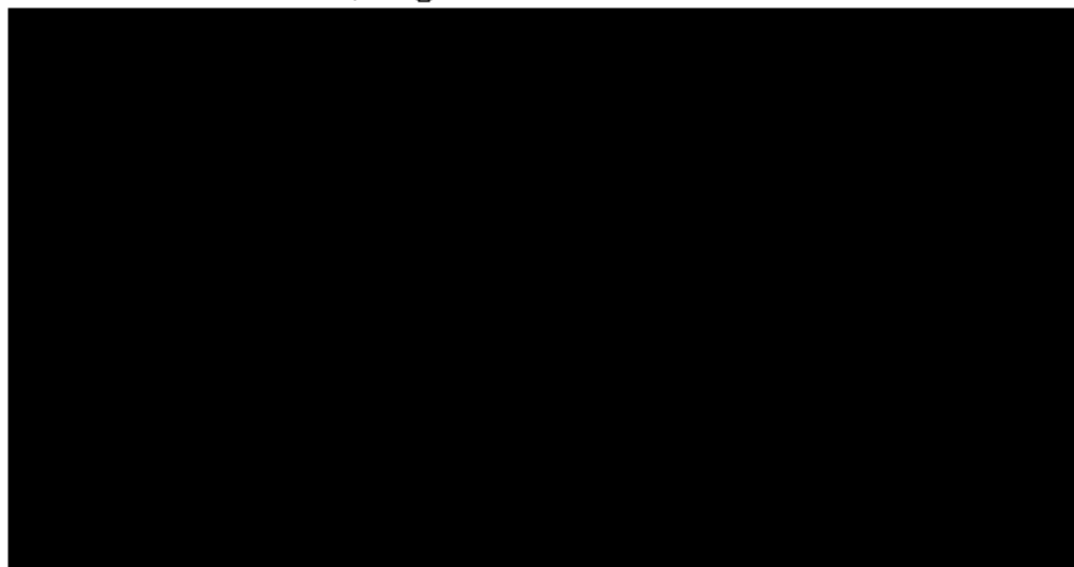
Do głównego badania włączonego do przeglądu (badanie LEAD-5) włączano pacjentów po nieskuteczności sulfonilomocznika i metforminy. Dodatkowo dostępne dane nieopublikowane pozwoliły na wyodrębnienie subpopulacji chorych spełniającej kryteria określone dla populacji docelowej. Wyniki dla subpopulacji chorych z BMI ≥ 35 kg/m² przyjęto na podstawie danych z raportu HTA złożonego w procesie oceny technologii medycznych przez NICE (analiza *post-hoc*).

Do przeglądu włączono również badanie EAGLE, do którego włączano chorych po nieskuteczności metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, leków z grupy DPP-4 albo glinidów. W publikacji D'Alessio 2015 nie opublikowano osobnych wyników dla populacji pacjentów stosujących metforminę w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem. Dodatkowo po włączeniu do badania EAGLE u pacjentów stosujących pochodne sulfonilomocznika przerywano ich zażywanie lub redukowano dawkę. Populacja w badaniu EAGLE nie jest więc zgodna z wnioskowanym wskazaniem i mając na uwadze zidentyfikowaną heterogeniczność, wyniki z niej zostały przedstawione oddzielnie jako dodatkowy dowód naukowy.

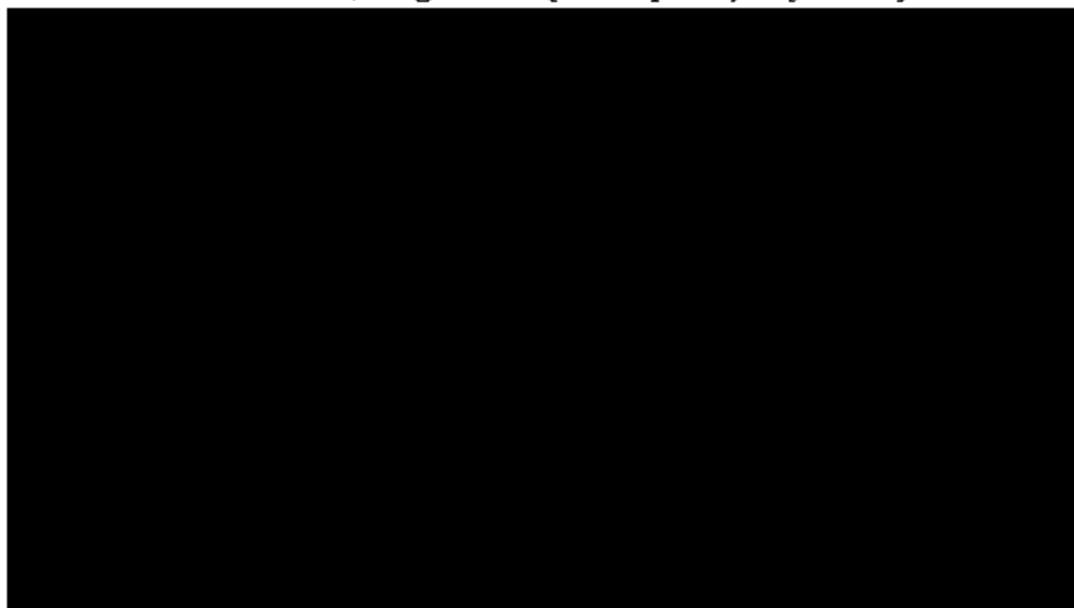
We włączonych do analizy badaniach analizowano dawkę LIR 1,8 mg. Dla dawki LIR 1,2 mg wyniki porównania z GLA były ekstrapolowane na podstawie serii badań LEAD (szczegółowy opis metodyki w tekście).

Populacja docelowa (HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m²):

- **ocena skuteczności - LIR 1,8 mg vs GLA:**



- **ocena skuteczności - LIR 1,2 mg vs GLA (ekstrapolacja wyników):**



Populacja ogólna:

- **ocena skuteczności - LIR 1,8 mg vs GLA (badanie LEAD-5; średnia dawka GLA po 26 tyg. badania: 24 IU):**
 - w grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do GLA (MD=-0,24% [95% CI: -0,39; -0,08], p<0,05), uzyskując istotnie statystycznie niższe wartości końcowe (MD=-0,20% [95% CI: -0,37; -0,03], p<0,05); w odniesieniu do poziomu FPG i PPG nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
 - w grupie LIR 1,8 mg istotnie statystycznie większa liczba chorych osiągnęła poziom HbA1c ≤ 6,5% w porównaniu do GLA (RR=1,56 [95% CI: 1,17; 2,07], p=0,002, RD=0,13 [95% CI: 0,05; 0,22], p=0,002, NNT_{26 tyg.}=8 [95% CI: 5; 21]); nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów z HbA1c < 7%, FPG w zakresie 5-7,2 mmol/l oraz utraty z badania z powodu braku skuteczności terapii;
 - stosowanie LIR 1,8 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, BMI i obwodu talii w porównaniu do grupy przyjmującej GLA (odpowiednio: MD=-3,43 kg [95% CI: -4,34; -2,52], p<0,05; MD=-0,70 [95% CI: -0,96; -0,44], p<0,05 oraz MD=-2,40 cm [95% CI: -3,14; -1,65], p<0,05);

- różnice zmian poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów w grupie LIR 1,8 mg oraz GLA nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej;
- w grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP (wzrost SBP w grupie GLA) oraz istotnie statystycznie większy wzrost częstości rytmu serca w porównaniu do grupy GLA (odpowiednio: MD=-4,51 mmHg [95% CI: -6,82; -2,20], $p<0,05$ oraz MD=2,54 [95% CI: 1,10; 3,98], $p<0,05$); zmiany DBP były porównywalne w obu grupach;
- **ocena skuteczności - LIR 1,2 mg vs GLA (badanie LEAD-5; ekstrapolacja wyników; średnia dawka GLA po 26 tyg. badania: 24 IU):**
 - przyjmowanie LIR 1,2 mg może wiązać się z redukcją BMI i SBP, natomiast stosowanie GLA - wzrost wspomnianych parametrów, co z kolei może spowodować istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść LIR 1,2 mg (odpowiednio: MD=-0,52 [95% CI: -0,78; -0,26], $p<0,05$ oraz MD=-4,65 mmHg [95% CI: -8,29; -1,01], $p<0,05$);
 - nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany poziomu HbA1c oraz wpływu na gospodarkę lipidową (poziom TC, LDL, HDL i TG);
- **ocena bezpieczeństwa - LIR 1,8 mg vs GLA (badanie LEAD-5; średnia dawka GLA po 26 tyg. badania: 24 IU):**
 - w grupie LIR 1,8 mg częściej lub jednakowo często w porównaniu do GLA występowała hipoglikemia ciężka (RR=11,10 [95% CI: 0,62; 199,52], $p=ns$, RD=0,02 [95% CI: 0,001; 0,04], $p=0,04$, NNH_{26 tyg.}=46 [95% CI: 23; 833]), jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej; epizody hipoglikemii łagodnej i nocnej występowały z porównywalną częstością w grupie LIR 1,8 mg oraz GLA;
 - w grupie LIR 1,8 mg istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy GLA występowały zdarzenia niepożądane ogółem, nudności, biegunka oraz dyspepsja (odpowiednio: RR=1,20 [95% CI: 1,03; 1,39], $p=0,02$, RD=0,11 [95% CI: 0,02; 0,20], $p=0,02$, NNH_{26 tyg.}=9 [95% CI: 5; 49]; RR=10,76 [95% CI: 3,34; 34,64], $p<0,0001$, RD=0,13 [95% CI: 0,08; 0,17], $p<0,00001$, NNH_{26 tyg.}=7 [95% CI: 5; 11]; RR=7,73 [95% CI: 2,35; 25,40], $p=0,0007$, RD=0,09 [95% CI: 0,05; 0,13], $p<0,0001$, NNH_{26 tyg.}=11 [95% CI: 7; 21] oraz RR=6,30 [95% CI: 2,23; 17,83], $p=0,02$, RD=0,05 [95% CI: 0,01; 0,08], $p=0,009$, NNH_{26 tyg.}=20 [95% CI: 11; 83]);
 - ciężkie zdarzenia niepożądane, wymioty, ból głowy, zapalenie nosogardła, utrata z badania ogółem oraz utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych występowały z porównywalną częstością w grupie LIR 1,8 mg oraz GLA;
- **ocena bezpieczeństwa - LIR 1,8 mg vs PLA (badanie LEAD-5; średnia dawka GLA po 26 tyg. badania: 24 IU):**

- w grupie LIR 1,8 mg częściej w porównaniu do PLA występowała hipoglikemia łagodna (RR=1,64 [95% CI: 1,04; 2,61], p=0,03, RD=0,11 [95% CI: 0,02; 0,20], p=0,02, NNH_{26 tyg.}=9 [95% CI: 5; 56]); epizody hipoglikemii ciężkiej oraz nocnej występowały z porównywalną częstością w obu grupach;
- w grupie LIR 1,8 mg istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy PLA występowały nudności (RR=3,97 [95% CI: 1,44; 10,94], p=0,008, RD=0,10 [95% CI: 0,05; 0,16], p=0,0003, NNH_{26 tyg.}=9 [95% CI: 6; 20]);
- dyspepsja oraz utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych występowały istotnie statystycznie częściej w grupie LIR 1,8 mg niż PLA, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (odpowiednio: RR=7,43 [95% CI: 0,99; 55,59], p=ns, RD=0,06 [95% CI: 0,02; 0,09], p=0,002, NNH_{26 tyg.}=17 [95% CI: 10; 49]; RR=5,45 [95% CI: 0,71; 41,71], p=ns, RD=5,45 [95% CI: 0,01; 0,07], p=0,02, NNH_{26 tyg.}=25 [95% CI: 13; 151]);
- zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, wymioty, biegunka, ból głowy, zapalenie nosogardła oraz utrata z badania ogółem występowały z porównywalną częstością w grupie LIR 1,8 mg oraz PLA.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania liraglutylu w bezpośrednim porównaniu do insuliny glargine **po nieskuteczności MET +/- SUL/DPP-4/glinidów:**

Populacja ogólna (dodatkowe dowody):

- **ocena skuteczności - LIR 1,8 mg vs GLA (badanie EAGLE; średnia dawka GLA po 24tyg. badania: 52 IU):**
 - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów z HbA1c < 7% (główny punkt końcowy w badaniu - **nie udowodniono hipotezy *superiority* insuliny glargine względem liraglutylu**);
 - w grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do GLA (MD=0,15% [95% CI: 0,01; 0,29] p=0,04), uzyskując istotnie statystycznie wyższe wartości końcowe (MD=0,20% [95% CI: 0,07; 0,33], p=0,003) oraz mniejsze redukcje poziomu FPG i PPG odpowiednio MD=1,50 mmol/l [95% CI: 1,27; 1,73], p<0,00001 i MD=0,40 mmol/l [95% CI: 0,19; 0,61], p=0,0002), uzyskując istotnie statystycznie wyższe wartości końcowe (MD=1,70 mmol/l [95% CI: 1,45; 1,95], p<0,00001 i MD=0,50 mmol/l [95% CI: 0,25; 0,75], p<0,0001);
 - stosowanie LIR 1,8 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, ponieważ w grupie LIR 1,8 mg obserwowano redukcję masy ciała, natomiast w grupie GLA odnotowano wzrost tego

- parametru w czasie trwania badania (MD=-5,00 kg [-5,48; -4,52], $p<0,00001$);
- w grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C w porównaniu do GLA (MD=-0,20 mmol/l [95% CI: -0,29; -0,11], $p<0,0001$), uzyskując istotnie statystycznie niższe wartości końcowe (MD=-0,20 mmol/l [95% CI: -0,31; -0,09], $p=0,0005$);
 - w grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu triglicerydów w porównaniu do GLA (MD=0,20 mmol/l [95% CI: 0,03; 0,37], $p=0,02$), uzyskując istotnie statystycznie niższe wartości końcowe (MD=0,20 mmol/l [95% CI: 0,05; 0,35], $p=0,009$);
 - różnice zmian poziomu cholesterolu całkowitego i HDL w grupie LIR 1,8 mg oraz GLA nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej;
 - w grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP niż w grupie GLA (odpowiednio MD=-3,20 mmHg [95% CI: -4,99; -1,41], $p=0,0005$), uzyskując istotnie statystycznie niższe wartości końcowe (MD=-3,00 mmHg [95% CI: -4,75; -1,25], $p=0,0008$);
 - wartość końcowa DBP była istotnie statystycznie niższa w grupie LIR niż GLA (MD=-2,00 mmHg [95% CI: -3,13; -0,87], $p=0,0005$), jednak zmiany między punktem końcowym a początkowym nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej;
 - w grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję częstości rytmu serca niż w grupie GLA (odpowiednio MD=3,10 [95% CI: 1,91; 4,29], $p<0,00001$), uzyskując istotnie statystycznie niższe wartości końcowe (MD=-3,10 [95% CI: 1,75; 4,25], $p<0,00001$);
- **ocena bezpieczeństwa - LIR 1,8 mg vs GLA (badanie EAGLE; średnia dawka GLA po 24tyg. badania: 52 IU):**
 - w grupie GLA częściej w porównaniu do LIR 1,8 mg występowały:
 - hipoglikemia objawowa (RR=0,39 [95% CI: 0,31; 0,48], $p<0,00001$, RD=-0,28 [95% CI: -0,33; -0,22], $p<0,00001$, NNT_{24 tyg.}=4 [95% CI: 4; 5]);
 - hipoglikemia objawowa potwierdzona stężeniem glukozy w osoczu $\leq 3,9$ mmol/l (RR=0,33 [95% CI: 0,26; 0,43], $p<0,00001$, RD=-0,28 [95% CI: -0,33; -0,22], $p<0,00001$, NNT_{24 tyg.}=4 [95% CI: 4; 5]);
 - nocna hipoglikemia objawowa (RR=0,17 [95% CI: 0,10; 0,29], $p<0,00001$, RD=-0,15 [95% CI: -0,19; -0,12], $p<0,00001$, NNT_{24 tyg.}=7 [95% CI: 6; 9]);
 - nocna hipoglikemia objawowa potwierdzona stężeniem glukozy w osoczu $\leq 3,9$ mmol/l (RR=0,18 [95% CI: 0,10; 0,31], $p<0,00001$, RD=-0,14 [95% CI: -0,17; -0,10], $p<0,00001$, NNT_{24 tyg.}=8 [95% CI: 6; 11]);

- hipoglikemia objawowa potwierdzona stężeniem glukozy w osoczu $\leq 3,1$ mmol/l (RR=0,26 [95% CI: 0,17; 0,39], $p < 0,00001$, RD=-0,15 [95% CI: -0,20; -0,11], $p < 0,00001$, NNT_{24 tyg.}=7 [95% CI: 6; 9]);
- nocna hipoglikemia objawowa potwierdzona stężeniem glukozy w osoczu $\leq 3,1$ mmol/l (RR=0,12 [95% CI: 0,05; 0,31], $p < 0,00001$, RD=-0,07 [95% CI: -0,10; -0,05], $p < 0,00001$, NNT_{24 tyg.}=14 [95% CI: 10; 21]);
- nie odnotowano różnic w zakresie występowania epizodów ciężkiej objawowej hipoglikemii nocnej i ciężkiej hipoglikemii objawowej;
- o w grupie LIR 1,8 mg istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy GLA występowały:
 - zdarzenia niepożądane ogółem (RR=1,31 [95% CI: 1,18; 1,46], $p < 0,00001$, RD=0,16 [95% CI: 0,10; 0,22], $p < 0,00001$, NNH_{24 tyg.}=6 [95% CI: 4; 11]);
 - nudności (RR=11,30 [95% CI: 6,50; 19,65], $p < 0,00001$, RD=0,28 [95% CI: 0,23; 0,32], $p < 0,00001$, NNH_{24 tyg.}=3 [95% CI: 3; 4]);
 - wymioty (RR=5,79 [95% CI: 2,76; 12,13], $p < 0,00001$, RD=0,08 [95% CI: 0,05; 0,11], $p < 0,00001$, NNH_{24 tyg.}=12 [95% CI: 9; 19]);
 - biegunka (RR=3,47 [95% CI: 2,08; 5,77], $p < 0,00001$, RD=0,09 [95% CI: 0,02; 0,07], $p < 0,00001$, NNH_{24 tyg.}=10 [95% CI: 7; 17]);
 - dyspepsja (RR=6,29 [95% CI: 2,21; 17,93], $p = 0,0006$, RD=0,04 [95% CI: 0,06; 0,13], $p < 0,00001$, NNH_{24 tyg.}=22 [95% CI: 15; 44]);
 - zaparcia (RR=4,36 [95% CI: 1,81; 10,50], $p = 0,001$, RD=0,04 [95% CI: 0,02; 0,06], $p = 0,0003$, NNH_{24 tyg.}=24 [95% CI: 15; 52]);
 - zmniejszenia apetytu (RR=45,28 [95% CI: 6,27; 327,17], $p = 0,0002$, RD=0,09 [95% CI: 0,07; 0,12], $p < 0,00001$, NNH_{24 tyg.}=10 [95% CI: 8; 15]);
 - utrata z badania ogółem (RR=1,82 [95% CI: 1,24; 2,67], $p = 0,002$, RD=0,06 [95% CI: 0,02; 0,10], $p = 0,002$, NNH_{24 tyg.}=15 [95% CI: 9; 41]);
 - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=5,70 [95% CI: 2,42; 13,46], $p < 0,0001$, RD=0,06 [95% CI: 0,03; 0,08], $p < 0,00001$, NNH_{24 tyg.}=17 [95% CI: 12; 29]).
- o ciężkie zdarzenia niepożądane, ból głowy oraz zapalenie nosogardła występowały z porównywalną częstością w grupie LIR 1,8 mg oraz GLA;

Do przeglądu włączono również 8 badań nierandomizowanych. W ramach przeglądu wyszukano również 8 badań nierandomizowanych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej opublikowanych od stycznia 2013 r. (N \geq 500).

Kluczowe wyniki badań nierandomizowanych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania liraglutynu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej:

- stosowanie liraglutynu przez okres 3-24 mies. w badaniach włączonych do przeglądu wiązało się z redukcją poziomu HbA1c na poziomie 0,38-1,1% i osiągnięciem celu leczenia zdefiniowanego jako poziom HbA1c <7,0% lub ≤7,0% przez 29,5%-48,3% pacjentów;
- redukcja poziomu HbA1c w badaniu pilotażowym INITIATOR w grupie pacjentów leczonych insuliną glargine była wyższa niż w grupie liraglutynu (1,11% vs 0,58% po 9 mies. i 0,75% vs 0,38% po 12 mies.), jednak mogło to wynikać z wyższych wartości początkowych HbA1c dla grupy insuliny glargine; dodatkowo w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem HbA1c ≥7,0% pacjenci z grupy liraglutynu częściej osiągnęli cel leczenia HbA1c <7,0% niż pacjenci leczeni insuliną glargine (34% vs 21% po 9 mies. i 38% vs 15% po 12 mies.);
- w badaniu pełnym INITIATOR w okresie 12 miesięcy poprawę w zakresie redukcji HbA1c zaobserwowano w obu grupach, przy czym wyższą redukcję HbA1c odnotowano w grupie insuliny glargine (-1,24% vs -0,51%) przy dawce LIR na poziomie poniżej 1,2 mg/d.; przy czym obie populacje różniły się charakterystykami pacjentów m.in. pod względem wyjściowego poziomu HbA1c i masy ciała;
- stosowanie liraglutynu wiązało się z redukcją masy ciała lub BMI we wszystkich badaniach, w których raportowano wyniki w tym zakresie (względna redukcja masy w badaniu Chitnis 2014 po 6 mies. stosowania liraglutynu wynosiła średnio 2,5% względem początkowej masy ciała; w badaniu Mezquita-Raya 2015 redukcję masy ciała o >5% względem wartości początkowej odnotowano u 36,3% pacjentów stosujących liraglutyn przez 3-6 mies., a u 9,2% pacjentów redukcja ta wyniosła >10% wartości początkowej); ; w badaniu pełnym INITIATOR obserwowano redukcję masy ciała -2,74 kg vs 1,17 kg oraz BMI -0,99 kg/m² vs 0,39 mg/m², odpowiednio w grupie LIR i GLA;
- z wyników badania EVIDENCE 2015 (patrz rozdz., 7.3.1) wynika, że stosowanie liraglutynu przez 1 rok wiąże się z poprawą satysfakcji z leczenia (wynik oceny satysfakcji z leczenia według kwestionariusza DTSQ [wynik najwyższy: 0, najwyższy: 36] wzrósł z 22,17 [SD=7,64] na początku badania do 28,55 [SD=5,79] na jego koniec, p <0,0001; zmiana oceny według kwestionariusza DTSQc [wynik najniższy: -18, najwyższy: 18] wyniosła średnio 10,71 [SD=6,10] [95%CI: 10,39; 11,03]);
- w badaniu EVIDENCE 2017 istotną statystycznie redukcję HbA1c i FPG (stężenie glukozy we krwi po 8 h po posiłku) zaobserwowano zarówno u pacjentów leczonych przez lekarzy POZ jak i specjalistów, (HbA1c: -1,22% vs -0,80%; p<0,0001; FPG: -39 mg/dL vs -23 mg/dL; p<0,0001); redukcja

- HbA1c i FPG była istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej; w odniesieniu do masy ciała i BMI zaobserwowano istotną statystycznie redukcję tylko w grupie pacjentów lekarzy POZ, (masa ciała: -4,4 vs -3,8 kg; BMI: -1,5 vs -1,4 kg/m²; p<0,0001);
- w badaniu Wangnoo 2017 poziom HbA1c po 26 tygodniach został zredukowany w stosunku do wartości początkowej (8,8 ± 1,3%) o 1,6 ± 1,1% p <0,0001.
 - raportowane w badaniach odsetki hipoglikemii kształtują się na niskim lub bardzo niskim poziomie (najwyższy w badaniu Mezquita-Raya 2015 - u 7,8% pacjentów); epizody ciężkiej hipoglikemii raportowano u pojedynczych pacjentów lub nie stwierdzano ich wcale;
 - w badaniu pilotażowym INITIATOR hipoglikemię obserwowano częściej w grupie osób leczonych insuliną glargine niż w przypadku osób leczonych liraglutylem (odpowiednio u 4,4% i 3,0% chorych po 9 mies. obserwacji i u 6,2% i 2,3% chorych po 12 mies. obserwacji);
 - w pełnym badaniu INITIATOR raportowano przypadki hipoglikemii u 16,3% pacjentów leczonych insuliną glargine i 9,4%; w przypadku pacjentów leczonych liraglutylem;
 - w badaniu Wangnoo 2017 (N=1 416) epizody hipoglikemii zaobserwowano u 7,3% uczestników na początku badania i u 0,7% po 26 tygodniach obserwacji.
 - w badaniu Ryder 2013, na podstawie przeszukania elektronicznej bazy danych 6 010 pacjentów leczonych liraglutylem, ustalono zapadalność na zapalenie trzustki na poziomie 0,108/100 pacjentolat, a po wyeliminowaniu przypadków schorzenia, dla których zidentyfikowano inne przyczyny wystąpienia schorzenia niż stosowanie liraglutylu, zapadalność ta wynosiła 0,027/100 pacjentolat;
 - do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach nierandomizowanych zaliczały się zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym; w badaniu Thong 2015 spośród 4422 pacjentów leczonych liraglutylem przez ≥13 tyg. 12,1% raportowało objawy GISE.

12 Wnioski

Wyniki niniejszej analizy klinicznej wykazały, że w populacji docelowej nieskutecznie leczonej metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika ($HbA1c \geq 8\%$, $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) stosowanie liraglutytu w dawce 1,8 mg/d oraz 1,2 mg/d powodowało istotnie statystycznie większą redukcję $HbA1c$ w porównaniu do insuliny glargine. W przypadku liraglutytu w dawce 1,8 mg i 1,2 mg obserwowano redukcję BMI i SBP, natomiast podczas przyjmowania insuliny glargine nastąpił wzrost wspomnianych parametrów, co spowodowało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść liraglutytu. Przyjmowanie liraglutytu w dawce 1,8 mg powodowało istotnie statystycznie mniejszy wzrost poziomu LDL i HDL (redukcja HDL w przypadku LIR 1,8 mg), a także istotnie statystycznie większy wzrost poziomu trójglicerydów w porównaniu do insuliny glargine, natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odniesienia do poziomu cholesterolu całkowitego. Z kolei w grupie przyjmującej liraglutyd w dawce 1,2 mg można spodziewać się istotnie statystycznie większego wzrostu poziomu cholesterolu całkowitego i trójglicerydów w porównaniu do insuliny glargine (redukcja poziomu trójglicerydów w grupie GLA), natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany poziomu LDL i HDL.

W populacji ogólnej liraglutyd zapewniał lepszą lub porównywalną kontrolę glikemii w porównaniu do insuliny glargine. Stosowanie liraglutytu w dawce 1,8 mg/d w badaniu LEAD-5 powodowało istotną statystycznie większą redukcję poziomu $HbA1c$ w porównaniu do insuliny glargine. W badaniu EAGLE otrzymano wynik na korzyść insuliny glargine, jednak wynikało to z zastosowania znacznie wyższej dawki tego leku (istnieje silna zależność między dawką stosowanego leku przeciwcukrzycowego a wartością $HbA1c$, ale jednocześnie zwłaszcza w przypadku insuliny powoduje znaczący wzrost częstości hipoglikemii). W badaniu LEAD-5, istotnie statystycznie większa liczba chorych w grupie liraglutytu osiągała poziom $HbA1c \leq 6,5\%$ w porównaniu do insuliny glargine, natomiast w badaniu EAGLE (dla wyższych średnich dawek insuliny) odsetek chorych z $HbA1c \leq 7\%$ był podobny w obu grupach.

W grupie przyjmującej liraglutyd obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, BMI i obwodu talii w porównaniu do insuliny glargine (u chorych w tej grupie następował wzrost wymienionych parametrów).

Powyższe wyniki porównania skuteczności stosowania liraglutytu dają podstawy do wnioskowania o istotnej przewadze tego leku nad insuliną glargine.

Epizody hipoglikemii występowały z porównywalną częstością w grupie liraglutytu i insuliny glargine (badanie LEAD-5), podobnie jak przy porównaniu liraglutytu z placebo (wynik istotny statystycznie jedynie w zakresie częstości występowania hipoglikemii łagodnej). W przypadku zastosowania wyższych dawek insuliny glargine w badaniu

EAGLE u prawie połowy pacjentów stosujących ten lek raportowano epizody hipoglikemii objawowej. Odsetki hipoglikemii w badaniu EAGLE, były kilkukrotnie wyższe w grupie insuliny glargine w porównaniu z liraglutydem (np. 45% vs 18% dla hipoglikemii objawowej, 19% vs 3% dla nocnej hipoglikemii objawowej i 21% vs 5% dla hipoglikemii objawowej z $PG \leq 3,1$ mmol/l), co może być związane z zastosowaniem zbyt wysokiej dawki insuliny w badaniu EAGLE.

W grupie liraglutylu istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy insuliny glargine obserwowano nudności, biegunkę oraz dyspepsję, co przełożyło się na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. W wyniku porównania liraglutylu z placebo stwierdzono, że jedynie nudności, dyspepsja i utrata z powodu zdarzeń niepożądanych występowały częściej w grupie liraglutylu. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych profile bezpieczeństwa odpowiednio liraglutylu i insuliny glargine oraz liraglutylu i placebo były ze sobą porównywalne.

Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą liraglutylu są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL. Należy podkreślić, że w cukrzycy zaburzenia żołądkowo-jelitowe stanowią stały element każdej skutecznej terapii, a kluczowym celem leczenia jest skuteczna kontrola glikemii.

Występowanie cukrzycy typu 2 wiąże się ze średnio dwukrotnie wyższym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Czynnikiem dodatkowo podwyższającym ryzyko we wnioskowanej populacji jest duża masa ciała (wysoki wskaźnik BMI).⁴⁰ Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią najczęstszą przyczynę zgonów na świecie (ok. 31% wszystkich zgonów w 2012 r.)³³ i w Polsce (ok. 49% wszystkich zgonów w 2014 r.).³⁴ Stosowanie liraglutylu w dużym (N=9 340), długofalowym (mediana 3,8 lat, zakres 3,5-5 lat) badaniu LEADER w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stosujących standardową terapię wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (o 13%), zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 22%) i zgonów z dowolnej przyczyny (o 15%), a także nefropatii w porównaniu z placebo.

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

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności, liraglutyd jako 3 lek dodany w leczeniu cukrzycy typu 2 może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do insuliny

bazowych (insuliny NPH, insuliny glargine) przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.

Dodatkowo analiza skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu wykonana na podstawie 9 włączonych do przeglądu badań nierandomizowanych potwierdza korzyści zaobserwowane w badaniach RCT w zakresie kontroli glikemii i redukcji masy ciała u pacjentów stosujących wnioskowany lek w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Mając na uwadze szereg zidentyfikowanych dowodów naukowych, w tym najnowsze publikacje dotyczące redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących liraglutynę, należy wskazać leczenie liraglutynem jako terapię oferującą istotne dodatkowe korzyści dla chorych względem leczenia insulinami. Tym samym pozytywna ocena wydana przez AOTMiT 23 września 2013 wydaje się być zasadna i powinna pozostać utrzymana.

13 Aneks

13.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 61. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punkcja	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 NICE²⁸

Arkusz oceny jakości badań opisowych (seria przypadków) wg NICE²⁸ składa się z 8 pytań, na które można odpowiedzieć tak (1 pkt) lub nie (0 pkt). Możliwe do uzyskania punkty mieszczą się w zakresie od 0 (niska jakość) do 8 (wysoka jakość, przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych).

1. Czy dane były zbierane w więcej niż jednym ośrodku, np. badanie wieloośrodkowe?
2. Czy hipoteza/cel badania zostały jasno opisane?
3. Czy kryteria włączenia i wyłączenia (definicja przypadku) zostały jasno przedstawione?
4. Czy istnieje jasna definicja raportowanych punktów końcowych?
5. Czy dane były zbierane prospektywnie?
6. Czy wyraźnie stwierdzono, że pacjenci byli rekrutowani kolejno?
7. Czy główne wnioski z badania zostały jasno opisane?
8. Czy wyniki badania zostały pogrupowane (np. według stopnia zaawansowania choroby, nieprawidłowości w wynikach badań, charakterystyki pacjentów)?

13.3 Arkusz oceny badań wg NOS²⁹

Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
 - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. >1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) *
 - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*)[†] lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
 - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
 - a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków *
 - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
 - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej *
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
 - c. brak opisu
4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
 - a. brak choroby w wywiadzie *
 - b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

[†] Łączenie danych zawartych w różnych zbiorach, np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy *
 - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
 - d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
 - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
 - a. tak *
 - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
 - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach *
 - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
 - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji *
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ✱
 - b. ustrukturyzowany wywiad ✱
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
- a. tak ✱
 - b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ✱
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ✱ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby ✱
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) ✱
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) ✱
 - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a. tak ✱
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie >__ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ✱
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie <__% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano.

13.4 Strategia wyszukiwania przeprowadzonego w 2013 r.

Na podstawie złożonego do oceny przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w 2010 raportu HTA dla liraglutynu⁴⁸ oraz wstępnego przeglądu literatury dla liraglutynu (bazy: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library; zapytania: „*liraglutide*”, „*Victoza*”) zidentyfikowano dane kliniczne, które dają możliwość przeprowadzenia porównań bezpośrednich (m.in. badania kliniczne w ramach programu LEAD [*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*], który obejmował 6 badań klinicznych – tabela poniżej).

Tab. 62. Dostępne badania kliniczne umożliwiające bezpośrednie porównanie liraglutynu.

Badanie	Dawka liraglutynu, mg	Leki, do których dodawano terapie	Komparator
LEAD-1 ⁴⁹	1,2 i 1,8	glimepiryd	rozyglitazon
LEAD-2 ⁵⁰	1,2 i 1,8	metformina	glimepiryd
LEAD-3 ⁵¹	1,2 i 1,8	-	glimepiryd
LEAD-4 ⁵²	1,2 i 1,8	metformina i rozyglitazon	placebo
LEAD-5 ⁵³	1,8	metformina i glimepiryd	insulina glargine
LEAD-6 ⁵⁴	1,8	metformina i/lub glimepiryd	eksenatyd o standardowym uwalnianiu
Buse 2013 ⁵⁵	1,8	metformina i/lub pochodna sulfonilomocznika i/lub pioglitazon	eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu
Pratley 2010 ⁵⁶	1,2 i 1,8	metformina	sitagliptyna

Na tej podstawie określono bezpośrednie komparatory dla liraglutynu (insulina glargine, eksenatyd o standardowym uwalnianiu, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu) oraz zidentyfikowano komparatory, dla których konieczne jest przeprowadzenie porównań pośrednich (liksysenatyd, sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna).

Mając na uwadze wyniki raportu HTA ocenionego przez AOTMiT w marcu 2013 r.,⁴⁸ które wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH oraz ograniczenia porównania pośredniego liraglutynu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy. W związku z powyższym, wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania liraglutynu i insuliny glargine jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Wyższość kliniczna liraglutynu nad insuliną glargine przedstawiona poniżej będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH. W związku z tym, insulina NPH nie została uwzględniona w strategii wyszukiwania badań.

Mając na uwadze zidentyfikowane komparatory bezpośrednio i pośrednio zmodyfikowano zakres strategii przeszukiwania adekwatnie do poszukiwanych badań.

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*) przeszukiwano z datą odcięcia 2 maja 2013 r. (aktualizacja wyszukiwania: 26 czerwca 2013 r.). Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (E.S., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 2-4, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) oraz *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Bazę *Centre for Reviews and Dissemination* przeszukiwano z użyciem następujących słów kluczowych: „liraglutide”, „victoza”).

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).⁵⁷ 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*⁵⁸, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence (BMJ)*⁵⁹. Wyszukiwanie w bazach *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Strategię opracowano bez uwzględnienia filtrów ograniczających wyszukiwanie do konkretnej jednostki chorobowej, co minimalizuje błąd selekcji.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.05.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	„liraglutide”[Supplementary Concept]	362
#2	liraglutide[TW]	576
#3	Victoza[TW]	29
#4	NN 2211[TW] or NN2211[TW] or NN-2211[TW]	29
#5	<u>#1 or #2 or #3 or #4</u>	581
#6	„ZP10A peptide”[Supplementary Concept]	11
#7	ZP10A peptide[TW]	11
#8	lixisenatide[TW]	23
#9	Lyxumia[TW]	2
#10	AQVE-10010[TW] or AVE 0010[TW] or AVE-0010[TW] or AVE0010[TW]	3

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	<u>#6 or #7 or #8 or #9 or #10</u>	27
#12	„sitagliptin” [Supplementary Concept]	475
#13	sitagliptin[TW]	788
#14	Januvia[TW]	31
#15	Xelevia[TW]	0
#16	Tesavel[TW]	1
#17	Ristaben[TW]	0
#18	MK 0431 [TW] or MK0431 [TW] or MK-0431 [TW]	20
#19	„linagliptin” [Supplementary Concept]	96
#20	linagliptin[TW]	165
#21	Tradjenta [TW]	5
#22	Trajenta [TW]	3
#23	Trazenta [TW]	2
#24	BI-1356 [TW] or BI 1356 [TW] or BI1356 [TW]	22
#25	„vildagliptin” [Supplementary Concept]	266
#26	vildagliptin [TW]	449
#27	Galvus [TW]	10
#28	Zomelis [TW]	0
#29	Jabra [TW]	1
#30	Xiliarx [TW]	1
#31	NVP-LAF237 [TW]	5
#32	<u>#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31</u>	1 182
#33	<u>#5 or #11 or #32</u>	1 648
#34*	randomized controlled trial [PT]	342 712
#35*	controlled clinical trial [PT]	85 441
#36*	randomized [TIAB]	286 640
#37*	placebo [TIAB]	148 270
#38*	clinical trials as topic [mesh: noexp]	162 908
#39*	randomly [TIAB]	195 706
#40*	trial [TI]	114 265
#41*	<u>#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 or #39 OR #40</u>	843 536

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#42**	<p>(systematic review [TI] OR meta-analysis [PT] OR meta-analysis [TI] OR systematic literature review [TI] OR (systematic review [TIAB] AND review [PT]) OR consensus development conference [PT] OR practice guideline [PT] OR cochrane database syst rev [TA] OR acp journal club [TA] OR health technol assess [TA] OR evid rep technol assess summ [TA])</p> <p>OR</p> <p>((evidence based[TI] OR evidence-based medicine [MH] OR best practice* [TI] OR evidence synthesis [TIAB]))</p> <p>AND</p> <p>(review [PT] OR diseases category[MH] OR behavior and behavior mechanisms [MH] OR therapeutics [MH] OR evaluation studies[PT] OR validation studies[PT] OR guideline [PT]))</p> <p>OR</p> <p>((systematic [TW] OR systematically [TW] OR critical [TIAB] OR (study selection [TW]) OR (predetermined [TW] OR inclusion [TW] AND criteri* [TW]) OR exclusion criteri* [TW] OR main outcome measures [TW] OR standard of care [TW] OR standards of care [TW]))</p> <p>AND</p> <p>(survey [TIAB] OR surveys [TIAB] OR overview* [TW] OR review [TIAB] OR reviews [TIAB] OR search* [TW] OR handsearch [TW] OR analysis [TIAB] OR critique [TIAB] OR appraisal [TW] OR (reduction [TW]AND (risk [MH] OR risk [TW])) AND (death OR recurrence)))</p> <p>AND</p> <p>(literature [TIAB] OR articles [TIAB] OR publications [TIAB] OR publication [TIAB] OR bibliography [TIAB] OR bibliographies [TIAB] OR published [TIAB] OR unpublished [TW] OR citation [TW] OR citations [TW] OR database [TIAB] OR internet [TIAB] OR textbooks [TIAB] OR references [TW] OR scales [TW] OR papers [TW] OR datasets [TW] OR trials [TIAB] OR meta-analy* [TW] OR (clinical [TIAB] AND studies [TIAB]) OR treatment outcome [MH] OR treatment outcome [TW]))</p> <p>NOT</p> <p>(letter [PT] OR newspaper article [PT] OR comment [PT])</p>	197 343
#43	<u>#41 OR #42</u>	998 664
#44	<u>#33 AND #43</u>	665
#45	animals[MH]	16 427 191
#46	humans[MH]	12 651 636
#47	<u>#45 NOT #46</u>	3 775 555
#48	<u>#44 NOT #47</u>	654

*filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);⁷

** filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*.³

Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutylu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 02.05.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'liraglutide'/exp	2 202
#2	liraglutide	2 275
#3	Victoza	236
#4	'NN 2211' OR 'NN2211' OR 'NN-2211'	161
#5	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4</u>	2 280
#6	'lixisenatide'/exp	211
#7	lixisenatide	217
#8	'ZP10A peptide'	3
#9	Lyxumia	6
#10	'AQVE-10010' or 'AVE 0010' or 'AVE-0010' or 'AVE0010'	74
#11	<u>#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10</u>	223
#12	'sitagliptin'/exp	3047
#13	sitagliptin	3 153
#14	Januvia	564
#15	Xelevia	24
#16	Tesavel	5
#17	Ristaben	2
#18	'MK 0431' OR 'MK0431' OR 'MK-0431'	162
#19	'linagliptin'/exp	510
#20	linagliptin	529
#21	Tradjenta	49
#22	Trajenta	26
#23	Trazenta	3
#24	'BI-1356' OR 'BI 1356' OR 'BI1356'	66
#25	'vildagliptin'/exp	1 705
#26	vildagliptin	1 763
#27	Galvus	272
#28	Zomelis	1

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#29	Jalra	8
#30	Xiliarx	5
#31	'NVP-LAF237'	9
#32	<u>#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31</u>	4 008
#33	<u>#5 OR #11 OR #32</u>	5 318
#34*	'randomized controlled trial'	376 694
#35*	'controlled clinical trial'	480 519
#36*	randomized:ab,ti	369 353
#37*	placebo:ab,ti	189,639
#38*	'clinical trial (topic)/exp	64 883
#39*	randomly:ab,ti	239 985
#40*	trial:ti	148 883
#41	<u>#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40</u>	967 953
#42**	'review'/exp	1 925 866
#43**	(literature NEAR/3 review*):ab,ti	199 774
#44**	'meta analysis'/exp	71 171
#45**	'systematic review'/exp	61 107
#46**	<u>#42 OR #43 OR #44 OR #45</u>	2 123 680
#47**	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti	92 318
#48**	'retracted article'	6 523
#49**	<u>#47 OR #48</u>	98 794
#50**	<u>#46 AND #49</u>	71 727
#51**	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti	59 493
#52**	'meta analysis':ab,ti	55 164
#53**	metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	4 163
#54	<u>#52 OR #53</u>	55 327
#55	<u>#50 OR #51 OR #54</u>	137 849
#56	<u>#41 OR #55</u>	1 059 455
#57	<u>#33 AND #56</u>	1 481

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#58	'animal'/exp	18 684 784
#59	'human'/exp	14 370 676
#60	<u>#58 NOT #59</u>	4 314 108
#61	<u>#57 NOT #60</u>	1 449

*filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);⁷

** filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *Clinical Evidence (BMJ)*.⁹

Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 20.02.2013 r. (Issue 4 of 12, April 2013).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	liraglutide (Word variations have been searched)	89
#2	Victoza (Word variations have been searched)	1
#3	NN 2211 or NN2211 or NN-2211 (Word variations have been searched)	12
#4	<u>#1 or #2 or #3</u>	94
#5	lixisenatide (Word variations have been searched)	3
#6	ZP10A peptide (Word variations have been searched)	0
#7	Lyxumia (Word variations have been searched)	0
#8	AQVE-10010 or AVE 0010 or AVE-0010 or AVE0010 (Word variations have been searched)	5
#9	<u>#5 OR #6 OR #7 OR #8</u>	6
#10	sitagliptin (Word variations have been searched)	123
#11	Januvia (Word variations have been searched)	3
#12	Xelevia (Word variations have been searched)	0
#13	Tesavel (Word variations have been searched)	0
#14	Ristaben (Word variations have been searched)	0
#15	MK 0431 or MK0431 or MK-0431 (Word variations have been searched)	7
#16	linagliptin (Word variations have been searched)	30
#17	Tradjenta (Word variations have been searched)	0
#18	Trajenta (Word variations have been searched)	1
#19	Trazenta (Word variations have been searched)	0
#20	BI-1356 or BI 1356 or BI1356 (Word variations have been searched)	11

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	searched)	
#21	vildagliptin (Word variations have been searched)	113
#22	Galvus (Word variations have been searched)	2
#23	Zomelis (Word variations have been searched)	0
#24	Jalra (Word variations have been searched)	0
#25	Xiliarx (Word variations have been searched)	0
#26	NVP-LAF237	0
#27	<u>#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26</u>	247
#28	<u>#4 or #9 or #27</u>	326
	#28 in Cochrane Reviews	10
	#28 in Other Reviews	29
	#28 in Technology Assessments	14
	#28 in Economic Evaluations	9
	#28 in Methods Studies	0
	#28 in Cochrane Groups	1
	#28 in Trials	263

Tab. 66. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) do dnia 02.05.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(liraglutide) OR (victoza)	27

13.5 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

W dniu 08.05.2013 r. (aktualizacja 30.03.2017 r.) przeprowadzono przegląd bazy danych <http://ClinicalTrials.gov>, <http://Controlled-Trials.com>, <http://www.novonordisk-trials.com/> z wykorzystaniem słów kluczowych „liraglutide”, „metformin”, „sulphonylurea” połączonych operatorem „AND”.

Nie odnaleziono badań klinicznych w toku dla liraglutynu w analizowanej populacji chorych dających podstawy przeprowadzenia porównania analizowanej interwencji ze zdefiniowanymi komparatorami.

13.6 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 67. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne dla liraglutylu jako leku dodanego do 2 OAD - porównania bezpośrednie (6)		
1	LEAD-5	<p>1. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia</i>. 2009;52(10):2046-55.</p> <p>2. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R. Significantly Better Glycemic Control and Weight Reduction with Liraglutide, a Once-Daily Human GLP-1 Analog, Compared with Insulin Glargine: All as Add-on to Metformin and a Sulfonylurea in Type 2 Diabetes (LEAD 5). Poster presented at the American Diabetes Association 6-10 June 2008 San Francisco, USA Poster Number OP148.</p> <p>3. Vaag A, Russell-Jones D, Schmitz O, Sethi B, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn G, Simó R. Significantly better glycaemic control/weight reduction with human GLP-1 analogue liraglutide, than with insulin glargine: All as add-on to metformin + sulphonylurea in type 2 diabetes. <i>Journal of diabetes</i>. 2009;1: A62-A63.</p> <p>4. Raport z badania LEAD-5 dostępny na stronie internetowej Novo Nordisk http://www.novonordisk-trials.com/Website/pdf/registry/bin_20100128-035407-594.pdf [dostęp 25.06.2013].</p> <p>5. Buse JB, Peters A, Russell-Jones D, Furber S, Donsmark M, Han J, MacConell L, Maggs D, Diamant M. Is insulin the most effective injectable antihyperglycaemic therapy? <i>Diabetes Obes Metab</i>. 2015 Feb;17(2):145-51.</p>
2	EAGLE	<p>6. D'Alessio D, Häring HU, Charbonnel B, de Pablos-Velasco P, Candelas C, Dain MP, Vincent M, Pilorget V, Yki-Järvinen H; EAGLE Investigators. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i>. 2015 Feb;17(2):170-8.</p>
Badania wtórne - brak (0)		
Badania nierandomizowane (11)		
1	Buysman 2015	<p>Buysman EK, Liu F, Hammer M, Langer J. Impact of medication adherence and persistence on clinical and economic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide: a retrospective cohort study. <i>Adv Ther</i>. 2015 Apr;32(4):341-55.</p>
2	Chitnis 2014	<p>Chitnis AS, Ganz ML, Benjamin N, Langer J, Hammer M. Clinical effectiveness of liraglutide across body mass index in patients with type 2 diabetes in the United States: a retrospective cohort study. <i>Adv Ther</i>. 2014 Sep;31(9):986-99.</p>
3	EVIDENCE 2015	<p>Gautier JF, Martinez L, Penformis A, Eschwège E, Charpentier G, Huret B, Madani S, Gourdy P. Effectiveness and Persistence with Liraglutide Among Patients with Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice - EVIDENCE: A Prospective, 2-Year</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Follow-Up, Observational, Post-Marketing Study. <i>Adv Ther.</i> 2015 Sep;32(9):838-53.
4	EVIDENCE 2017	Luc Martinez, Alfred Penformis, Jean-Francois Gautier, Eveline Eschwege, Guillaume Charpentier, Amira Bouzidi, Pierre Gourdy. Effectiveness and Persistence of Liraglutide Treatment Among Patients with Type 2 Diabetes Treated in Primary Care and Specialist Settings: A Subgroup Analysis from the EVIDENCE Study, a Prospective, 2-Year Follow-up, Observational, Post-Marketing Study. <i>Adv Ther</i> (2017) 34:674-685.
5	Heymann 2014	Heymann A, Maor Y, Goldstein I, Todorova L, Schertz-Sternberg P, Karasik A. Efficacy of liraglutide in a real-life cohort. <i>Diabetes Ther.</i> 2014 Jun;5(1):193-206. Heymann A, Maor Y, Goldstein I, Todorova L, Schertz-Sternberg P, Karasik A. Erratum to: Efficacy of Liraglutide in a Real-Life Cohort. <i>Diabetes Ther.</i> 2014 Jun;5(1):345.
6	INITIATOR	Thayer S1, Wei W, Buysman E, Brekke L, Crown W, Grabner M, Raparla S, Quimbo R, Cziraky MJ, Hu W, Cuddihy R. The INITIATOR study: pilot data on real-world clinical and economic outcomes in US patients with type 2 diabetes initiating injectable therapy. <i>Adv Ther.</i> 2013 Dec;30(12):1128-40.
7	Wei 2017 (INITIATOR)	Wenhui Wei PhD, MS, MBA, Erin Buysman MS, Michael Grabner PhD, Lin Xie MA, MS, Lee Brekke PhD, Xuehua Ke PhD, James W, Chu MD FACE5, Philip A. Levin MD. A real-world study of treatment patterns and outcomes in US managed-care patients with type 2 Diabetes initiating injectable therapies. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2017; 19(3):375-386.
8	Mezquita-Raya 2015	Mezquita-Raya P1, Reyes-Garcia R, Moreno-Perez O, Escalada-San Martin J, Ángel Rubio Herrera M, Lopez de la Torre Casares M. Clinical Effects of Liraglutide in a Real-World Setting in Spain: eDiabetes-Monitor SEEN Diabetes Mellitus Working Group Study. <i>Diabetes Ther.</i> 2015 Jun;6(2):173-85.
9	Ryder 2013	Ryder REJ, Thong KY, Blann AD, Phillips SM, Barwell ND, Kelly CJG, Semple C, Cull ML, Sen Gupta P; ABCD nationwide liraglutide audit contributors. Liraglutide pancreatitis: The ABCD nationwide liraglutide audit. <i>The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.</i> 13(5-6) 253-259.
10	Thong 2015	Thong KY, Gupta PS, Blann AD, Ryder RE. The influence of age and metformin treatment status on reported gastrointestinal side effects with liraglutide treatment in type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2015 Jul;109(1):124-9.
11	Wangnoo 2017	Subhash Kumar Wangnoo, Surender Kumar, Arpandev Bhattacharyya, Sudhir Tripathi, Shahid Akhtar, Raman Shetty, Samit Ghosal. Liraglutide effect and action in diabetes-In (LEAD-In): A prospective observational study assessing safety and effectiveness of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus treated under routine clinical practice conditions in India. <i>Journal of Endocrinology and Metabolism.</i> April 5, 2017, IP: 159.205.176.42.
Dodatkowe dowody naukowe (11)		
1	LEADER	1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B,

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>2. Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i>. 2016 Jun 13. [Epub ahead of print].</p> <p>3. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, Pocock S, Steinberg WM, Bergenstal RM, Mann JF, Ravn LS, Frandsen KB, Moses AC, Buse JB. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. <i>Am Heart J</i>. 2013 Nov;166(5):823-30. e5.</p> <p>4. Masmiqel L, Leiter LA, Vidal J, Bain S, Petrie J, Franek E, Raz I, Comlekci A, Jacob S, van Gaal L, Baeres FM, Marso SP, Eriksson M; LEADER investigators. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. <i>Cardiovasc Diabetol</i>. 2016 Feb 10; 15:29.</p> <p>5. Petrie JR, Marso SP, Bain SC, Franek E, Jacob S, Masmiqel L, Leiter LA, Haluzik M, Satman I, Omar M, Shestakova M, Van Gaal L, Mann JF, Baeres FM, Zinman B, Poulter NR; LEADER investigators. LEADER-4: blood pressure control in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: baseline data from the LEADER randomized trial. <i>J Hypertens</i>. 2016 Jun;34(6):1140-50.</p> <p>6. Steinberg WM, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, Bergenstal RM, Mann JF, Steen Ravn L, Moses AC, Stockner M, Baeres FM, Marso SP, Buse JB; LEADER Trial investigators. LEADER 3-lipase and amylase activity in subjects with type 2 diabetes: baseline data from over 9000 subjects in the LEADER Trial. <i>Pancreas</i>. 2014 Nov;43(8):1223-31.</p> <p>7. L. Masmiquell, L. A. Leiter, J. Vidal, S. Bain, J. Petrie, E. Franek, I. Raz, A. Comlekci, S. Jacob, L. van Gaal, F. M. M. Baeres, S. P. Marso, M. Eriksson and on behalf of the LEADER investigators. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. Masmiqel et al. <i>Cardiovasc Diabetol</i> (2016) 15:29.</p> <p>8. Poulter, N., J. F. E. Mann, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: Results of the 'Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results' (Leader) Trial. <i>Diabetic Medicine</i> 34 (Poulter N.) Department of Physiology and Disease Prevention, Imperial College London, London, United Kingdom): 23-24.</p> <p>9. Guy E. H. M. Rutten, Cees J. Tack, Thomas R. Pieber, Abdurrahman Comlekci, David Dymnes Ørsted, Florian M. M. Baeres, Steven P. Marso, John B. Buse and on behalf of the LEADER Investigators. LEADER 7: cardiovascular risk profiles of US and European participants in the LEADER diabetes trial differ. <i>Rutten et al. Diabetol Metab Syndr</i> (2016) 8:37</p> <p>10. Satman I, Rosanegala R, Erkson Ri inni: LEADER-6: Baseline renal function and associated factors in a high cardiovascular risk type 2 diabetes population. <i>Journal of Diabetes and Its Complications</i> xxx (2016) xxx-xxx.</p>
2	Ostwal 2016	Ostwal A, Mocevic E, Kragh N, Xu W. Clinical Effectiveness of Liraglutide in Type 2 Diabetes Treatment in the Real-World Setting: A Systematic Literature Review. <i>Diabetes Ther</i> DOI 10.1007/s13300-016-0180-0.

13.7 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tab. 68. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne dla liraglutytu jako leku dodanego do 2 OAD (41)		
1	Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). <i>Diabetes Care</i> . 2009 Jul;32(7):1224-30.	terapia skojarzona z rozyglitazonem
2	Kramer CK, Zinman B, Choi H, Connelly PW, Retnakaran R. The Impact of Chronic Liraglutide Therapy on Glucagon Secretion in Type 2 Diabetes: Insight From the LIBRA Trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2015 Oct;100(10):3702-9. doi: 10.1210/jc.2015-2725. Epub 2015 Jul 31.	je dynie 6% pacjentów przed rozpoczęciem badania przyjmowało metforminę w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylmoocznika
3	Retnakaran R, Kramer CK, Choi H, Swaminathan B, Zinman B. Liraglutide and the preservation of pancreatic β -cell function in early type 2 diabetes: the LIBRA trial. <i>Diabetes Care</i> . 2014 Dec;37(12):3270-8.	
4	Retnakaran R, Kramer CK, Zinman B. Response to Comment on Retnakaran et al. Liraglutide and the preservation of pancreatic β -cell function in early type 2 diabetes: the LIBRA trial. <i>Diabetes Care</i> 2014; 37:3270-3278. <i>Diabetes Care</i> . 2015 Feb;38(2): e26.	
5	Nandy D, Johnson C, Basu R, Joyner M, Brett J, Svendsen CB, Basu A. The effect of liraglutide on endothelial function in patients with type 2 diabetes.	pacjenci stosowali monoterapię metforminą przed rozpoczęciem badania
6	Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, Mannucci E, Courrèges JP, Lindegaard ML, Jensen CB, Atkin SL; Study 1821 Investigators. A Phase 2, Randomized, Dose-Finding Study of the Novel Once-Weekly Human GLP-1 Analog, Semaglutide, Compared With Placebo and Open-Label Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2016 Feb;39(2):231-41.	
7	Nomoto H, Miyoshi H, Furumoto T, Oba K, Tsutsui H, Miyoshi A, Kondo T, Tsuchida K, Atsumi T, Manda N, Kurihara Y, Aoki S; SAIS Study Group. A Comparison of the Effects of the GLP-1 Analogue Liraglutide and Insulin Glargine on Endothelial Function and	badanie niekierowane na ocenę funkcji naczyniowej, duża heterogeniczności

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Metabolic Parameters: A Randomized, Controlled Trial Sapporo Athero-Incretin Study 2 (SAIS2). PLoS One. 2015 Aug 18;10(8): e0135854.	populacji
8	Jennifer S. ten Kulve, Dick J. Veltman, Liselotte van Bloemendaal, Frederik Barkhof, Madeleine L. Drent, Michaela Diamant, Richard G. IJzerman. Liraglutide Reduces CNS Activation in Response to Visual Food Cues Only After Short-term Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. DOI: 10.2337/dc15-0772.	badanie nakierowane na ocenę wpływu działania LIR i GLA na układ nerwowy
9	Stavroula A. Paschou, Olivia M. Farr, Dario Tuccinardi, Michael A. Tsoukas, Christos S. Mantzoros Effects of Short Term Glp-1 Receptor Agonist Treatment on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Patients with Type 2 Diabetes: A randomized, Placebo- Controlled, Double-Blinded, Cross-over Trial. <i>Endocrine Reviews</i> 37(2).	badanie nakierowane na ocenę skutków leczenia liraglutydem
10	Nielsen, Roni R; Jorsal, A; Iversen, P; Tolbod, L; Bouchelouche, K; Sorensen, J; Flyvbjerg, A; Harms, H J; Botker, H E; Wiggers, H Effect of liraglutide on myocardial glucose uptake and blood flow in non-diabetic heart failure patients: P 1648 <i>European Journal of Heart Failure</i> . 18 Supplement 1:388, May 2016.	badanie nakierowane na ocenę wpływu liraglutynu na wychwyty glukozy i przepływ krwi u pacjentów niediabetycznych z niewydolnością serca
11	Tang A, Rabasa-Lhoret R, Castel H, Wartelle-Bladou C, Gilbert G, Massicotte-Tisluck K, Chartrand G, Olivie D, Julien AS, de Guise J, Soulez G, Chiasson JL. Effects of Insulin Glargine and Liraglutide Therapy on Liver Fat as Measured by Magnetic Resonance in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. <i>Diabetes Care</i> . 2015 Jul;38(7):1339-46.	badanie niekierowane na ocenę funkcji wątroby, duża heterogeniczność populacji
12	Shan PF, Ji XL, Wang L, Li P, Ren YZ. Comment on Tang et al. Effects of Insulin Glargine and Liraglutide Therapy on Liver Fat as Measured by Magnetic Resonance in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. <i>Diabetes Care</i> 2015;38:1339-1346. <i>Diabetes Care</i> . 2015 Sep;38(9):e148-9.	
13	Tang A, Rabasa-Lhoret R, Castel H, Wartelle-Bladou C, Gilbert G, Massicotte-Tisluck K, Chartrand G, Olivie D, Julien AS, de Guise J, Soulez G, Chiasson JL. Response to Comment on Tang et al. Effects of Insulin Glargine and Liraglutide Therapy on Liver Fat as Measured by Magnetic Resonance in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. <i>Diabetes Care</i> 2015;38:1339-1346. <i>Diabetes Care</i> . 2015 Sep;38(9):e150-1.	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
14	Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). <i>Lancet</i> . 2009;374(9683):39-47.	badania z przeglądu z 2013 r. – brak porównania liraglutynu z insulin glargine lub z placebo
15	Buse JB, Garber A, Rosenstock J, Schmidt WE, Brett JH, Videbæk N, Holst J, Nauck M. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycaemic response or increased frequency of adverse events: results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2011;96(6):1695-702.	
16	Schmidt WE, Christiansen JS, Hammer M, Zychma MJ, Buse JB. Patient-reported outcomes are superior in patients with Type 2 diabetes treated with liraglutide as compared with exenatide, when added to metformin, sulphonylurea or both: results from a randomized, open-label study. <i>Diabet Med</i> . 2011;28(6):715-23.	
17	Blonde L, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt W, Montanya E, Brett J, Zychma M, Buse J. Liraglutide provides superior glycaemic control vs exenatide when added to met-formin and/or sulphonylurea (SU) in type 2 diabetes (T2DM). <i>Journal of diabetes</i> . 2009;1:A24.	
18	Schmidt WE, Christiansen JS, Hammer M, Zychma MJ, Buse J. Patient reported out-comes are superior in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide as compared to exenatide, when added to metformin, sulfonylurea or both. <i>Value in Health</i> . 2009;12(3):A105.	
19	Raport z badania LEAD-6 dostępny na stronie internetowej Novo Nordisk http://www.novonordisk.com/Website/pdf/registry/bin_20120627-105918-683.pdf [dostęp 25.06.2013].	
20	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. <i>Lancet</i> . 2013 Jan 12;381(9861):117-24.	
21	Buse JB, Nauck MA, Forst T, Sheu WHH, Hoogwerf BJ, Shenouda SK, Heilmann CR, Boardman MK, Fineman M, Porter L, Schernthaner G. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus liraglutide in subjects with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. <i>Diabetologia</i> . 2011;54:S38.	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
22	Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy And Safety Of Lixisenatide Once Daily Versus Placebo In Type 2 Diabetes In-sufficiently Controlled On Pioglitazone (Getgoal-P). <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Apr 30. doi: 10.1111/dom.12121.	
23	Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). <i>Diabetologia.</i> 2012;55:S334.	
24	Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). <i>Diabetes.</i> 2012;61:A258.	
25	Fonseca V, Staels B, Morgan JD 2nd, Shentu Y, Golm GT, Johnson-Levonas AO, Kaufman KD, Goldstein BJ, Steinberg H. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes. <i>J Diabetes Complications.</i> 2013;27(2):177-83.	
26	Fonseca V, Staels B, Morgan JD 2nd, Shentu Y, Golm GT, Johnson-Levonas AO, Kaufman KD, Goldstein BJ, Steinberg H, Henry R. The addition of sitagliptin to metformin and pioglitazone therapy enhances glycemic control in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes.</i> 2011;60:A308.	
27	Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2007;9(5):733-45.	
28	Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. <i>Diabet Med.</i> 2011;28(11):1352-61.	
29	Buse JB, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Chang CT, Xu Y, Blonde L, Rosenstock J; Liraglutide Effect Action in Diabetes-6 Study Group. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. <i>Diabetes Care.</i> 2010;33(6):1300-3.	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
30	Buse J., Sesti G., Schmidt W.E., Montanya E., Ct C., Xu Y., Blonde L., Rosenstock J. Switching from Twice-Daily exenatide to Once-Daily liraglutide improves glycemic control in T2D on oral agents. <i>Diabetes</i> . 2009;58:suppl. 1A.	
31	Raport z fazy przedłużonej badania LEAD-6 dostępny na stronie internetowej Novo Nordisk http://www.novonordisk-trials.com/Website/pdf/registry/bin_20100127-045142-171.pdf [dostęp 25.06.2013].	
32	Ratner RE, Hanefeld M, Shamanna P, Min K, Boka G, Miossec P, Muehlen-Bartmer I, Rosenstock J. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily versus placebo in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled on sulfonylurea (plus or minus) metformin (GetGoal-S). <i>Diabetologia</i> . 2011;54:3317.	
33	Lukashevich V, Wang M, Del Prato S, Araga M, Kothny W. "Vildagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on dual metformin plus sulfonylurea therapy." <i>Diabetologia</i> . 2012;55:3353.	
34	Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). <i>Diabetes Care</i> . 2009 Jul;32(7):1224-30.	
35	Chien MN, Lee CC, Chen WC, Liu SC, Leung CH, Wang CH. Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control in Taiwan. <i>International Journal of Gerontology</i> . 2011;5(2):103-106.	
36	Derosa G, Cicero AF, Franzetti IG, Querci F, Carbone A, Piccinini MN, D'Angelo A, Fogari E, Maffioli P. A randomized, double-blind, comparative therapy evaluating sitagliptin versus glibenclamide in type 2 diabetes patients already treated with pioglitazone and metformin: a 3-year study. <i>Diabetes Technol Ther</i> . 2013;15(3):214-22.	
37	Derosa G, Cicero AF, Franzetti IG, Querci F, Carbone A, Piccinini MN, D'Angelo A, Fogari E, Maffioli P. A comparison between sitagliptin or glibenclamide in addition to metformin + pioglitazone on glycaemic control and β -cell function: the triple oral therapy. <i>Diabet Med</i> . 2013 Feb 18. doi: 10.1111/dme.12158.	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
38	Derosa G, Ragonesi PD, Fogari E, Cicero AF, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, Maffioli P. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation. <i>Fundam Clin Pharmacol.</i> 2012 Sep 11.	
39	Ragonesi PD, Maffioli P, Cicero AFG, Ferraro MA, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, Fogari E, Derosa G. Sitagliptin added to previously taken anti-diabetic agents on insulin resistance and lipid profile: A two years study evaluation. <i>Diabetologia</i> 2012;55:S342-S343.	
40	Dobs AS, Goldstein BJ, Aschner P, Horton ES, Umpierrez GE, Duran L, Hill JS, Chen Y, Golm GT, Langdon RB, Williams-Herman DE, Kaufman KD, Amatruda JM, Ferreira JC. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes. <i>J Diabetes.</i> 2013 Mar;5(1):68-79.	
41	Gomis R, Espadero RM, Jones R, Woerle HJ, Dugi KA. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2011;13(7):653-61.	
Badania wtórne (61)		
1	Sonal Singh MD, Eugene E. Wright Jr. MD, Anita Y. M. Kwan MSc, Juliette C. Thompson BSc, Iqra A. Syed MSc, Ellen E. Korol MSc, Nathalie A. Waser PhD, Maria B. Yu MSc, Rattan Juneja MD. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2017; 19(2):228-238.	łączna populacja chorych na cukrzycę typu 2
2	Crystal Man Ying Lee, Woodward M, Colagiuria S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes – a network meta-analysis. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> (2016), doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.037.	
3	Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2012 Nov;98(2):271-84.	
4	Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. <i>Clin Ther.</i> 2012	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Jun;34(6):1247-1258.e22.	
5	Davies M, Speight J. Patient-reported outcomes in trials of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2012 Oct;14(10):882-92.	
6	Esposito K, Mosca C, Brancario C, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. GLP-1 receptor agonists and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011 Aug;27(8):1519-28.	
7	Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. <i>Pharmacology.</i> 2010;86(1):44-57.	
8	Franks AS, Lee PH, George CM. Pancreatitis: a potential complication of liraglutide? <i>Ann Pharmacother.</i> 2012;46(11):1547-53.	
9	Jeong KH, Yoo BK. The efficacy and safety of liraglutide. <i>Int J Clin Pharm.</i> 2011;33(5):740-9.	
10	Li WX, Gou JF, Tian JH, Yan X, Yang L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> 2010;71(4):211-238.	
11	Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2009;160(6):909-17.	
12	Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Exp Diabetes Res.</i> 2011;2011:215764.	
13	Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. <i>Exp Diabetes Res.</i> 2012;2012:672658.	
14	Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Clin Ther.</i>	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	2009;31(11):2472-88.	
15	Pinelli NR, Hurren KM. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide twice daily and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Pharmacother.</i> 2011;45(7-8):850-60.	
16	Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeve HS, O'Hare JP. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open.</i> 2013;3(1). pii: e001986.	
17	Ross SA, Ekoé JM. Incretin agents in type 2 diabetes. <i>Can Fam Physician.</i> 2010;56(7):639-48.	
18	Scott DA, Boye KS, Timlin L, Clark JF, Best JH. A network meta-analysis to compare glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with exenatide once weekly or liraglutide once daily in comparison with insulin glargine, exenatide twice daily or placebo. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Mar;15(3):213-23.	
19	Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, Waugh NR. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. <i>BMC Endocr Disord.</i> 2010 Dec 9;10:20.	
20	Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus.	
21	Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD006423. DOI: 10.1002/14651858.CD006423.pub2.	
22	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 Res Clin Pract.</i> 2012 Dec;98(3):386-95.	
23	Sun F, Yu K, Yang Z, Wu S, Zhang Y, Shi L, Ji L, Zhan S. Impact of GLP-1 receptor agonists on major gastrointestinal disorders for type 2 diabetes mellitus: a mixed treatment comparison meta-analysis. <i>Exp Diabetes Res.</i> 2012;2012:230624.	
24	Wilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ.</i> 2012	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Jan 10;344:d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771.	
25	Wang Y, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin in inadequately controlled patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2011;13(11):972-81.	
26	Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, Ni Y, Liu D, Zhu Z. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Feb 22. doi: 10.1111/dom.12085.	
27	Bellman S, Aromataris E. The effectiveness of GLP-1 analogues compared to DPP-4 inhibitors for beta cell function and diabetes related complications among adults with type 2 diabetes: a systematic review protocol. <i>JBIC Database of Systematic Reviews & Implementation Reports.</i> 2014;12(10):3-13.	
28	Dai X, Wang H, Jing Z, Fu P. The effect of a dual combination of noninsulin antidiabetic drugs on lipids: a systematic review and network meta-analysis. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2014 Sep;30(9):1777-86.	
29	Du Q, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Han P. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. <i>Adv Ther.</i> 2014 Nov;31(11):1182-95.	
30	Esposito K, Mosca C, Brancario C, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. GLP-1 receptor agonists and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011 Aug;27(8):1519-28.	
31	Gamble JM, Clarke A, Myers KJ, Agnew MD, Hatch K, Snow MM, Davis EM. Incretin-based medications for type 2 diabetes: an overview of reviews. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2015 Jul;17(7):649-58.	
32	Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Park KS, Cho YM. 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 Obes Metab.</i> 2014 Oct;16(10):900-9.	
33	Mabilleau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>J Diabetes.</i> 2014 May;6(3):260-6.	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
34	Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 Jan;16(1):38-47.	
35	Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2014 Feb;103(2):269-75.	
36	Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The Effect of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on Weight Loss in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis. <i>PLoS One.</i> 2015 Jun 29;10(6):e0126769.	
37	Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Yang P, Li L, Li F, Sheng C, Han Y, Qu S, Wang J. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Endocrine.</i> 2015 Feb;48(1):107-15.	
38	Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, Zhang Y, Ji L, Zhan S. Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis. <i>Endocrine.</i> 2015 Apr;48(3):794-803.	
39	Sun F, Chai S, Li L, Yu K, Yang Z, Wu S, Zhang Y, Ji L, Zhan S. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. <i>J Diabetes Res.</i> 2015;2015:157201.	
40	Sun F, Chai S, Yu K, Quan X, Yang Z, Wu S, Zhang Y, Ji L, Wang J, Shi L. 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 Technol Ther.</i> 2015 Jan;17(1):35-42.	
41	Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, Zhang Y, Ji L, Zhan S. Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis. <i>Endocrine.</i> 2015 Apr;48(3):794-803.	
42	Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, Zhang Y, Quan X, Ji L, Zhan S. 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. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2015 Oct;110(1):26-37.	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
43	Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, Li L, Zhang Y, Ji L, Zhan S. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Clin Ther. 2015 Jan 1;37(1):225-241.e8.	
44	Wu S, Sun F, Zhang Y, Yang Z, Hong T, Chen Y, Zhan S. The cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a trial sequential analysis of randomized controlled trials. J Clin Pharm Ther. 2014 Feb;39(1):7-13.	
45	Zintzaras E, Miligkos M, Ziakas P, Balk EM, Mademtzoglou D, Doxani C, Mprotsis T, Gowri R, Xanthopoulou P, Mpoulimari I, Kokkali C, Dimoulou G, Rodopolou P, Stefanidis I, Kent DM, Hadjigeorgiou GM. Assessment of the relative effectiveness and tolerability of treatments of type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. Clin Ther. 2014 Oct 1;36(10):1443-53. e9.	
46	Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007 Jul 11;298(2):194-206.	liraglutyd stosowany w monoterapii
47	Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med. 2011 May 3;154(9):602-13.	brak osobnych wyników dla liraglutynu (wyniki łączne dla grupy GLP-1)
48	Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. Diabetes Obes Metab. 2012 Mar;14(3):228-33.	
49	Esposito K, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. A nomogram to estimate the proportion of patients at hemoglobin A1c target <7% with noninsulin antidiabetic drugs in type 2 diabetes: a systematic review of 137 randomized controlled trials with 39 845 patients. Acta Diabetol. 2012 Jan 28.	
50	Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2012 Sep;14(9):810-20.	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
51	Zhong X, Zhang T, Liu Y, Wei X, Zhang X, Qin Y, Jin Z, Chen Q, Ma X, Wang R, He J. Effects of three injectable antidiabetic agents on glycaemic control, weight change and drop-out in type 2 diabetes suboptimally controlled with metformin and/or a sulfonylurea: A network meta-analysis. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2015 Sep;109(3):451-60.	
52	Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2010;14(36).	brak wyników dla liraglutynu
53	Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Care.</i> 2010 Aug;33(8):1859-64.	
54	Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, Panagiotou A, Kita M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2011 Apr;13(4):302-12.	brak cech przeglądu systematycznego
55	Fahrback JL, 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> 2016 Mar;70(3):218-21.	
56	Østergaard L, Frandsen CS, Madsbad S. Treatment potential of the GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus: a review. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2016 Feb;9(2):241-65.	
57	Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. <i>Drugs Context.</i> 2015 Jul 9; 4:212283.	
58	Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. <i>Int J Clin Pharm.</i> 2013 Apr;35(2):159-72.	
59	Ryder B, McKnight J, Blann A, Dhatariya K, Gregory R, Robinson T, Rowles S, Sharp P, Winocour P.H, Walton C. ABCD position statement on GLP-1 based therapies and pancreatic damage. <i>Practical Diabetes.</i> 2013 30(9):388-391	
60	Zhou Y, He M, Yang M, Liu F. Effects of GLP-1 receptor agonists versus DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: A systematic review. <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i> 2014	publikacja w języku chińskim

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	14(12):1459-1466.	
61	Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, Salamucha I, Coleman CI. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabet Med. 2015 Dec;32(12):1530-40.	analiza wielu leków przeciw cukrzycowych (włączono 1 badanie LEAD-5 dla liraglutynu)
Badania nierandomizowane (25)		
1	Evans M, McEwan P, O'Shea R, George L. A retrospective, case-note survey of type 2 diabetes patients prescribed incretin-based therapies in clinical practice. Diabetes Ther. 2013 Jun;4(1):27-40.	mniej niż 500 pacjentów w grupie przyjmującej liraglutyn
2	Lee WC, Dekoven M, Bouchard J, Massoudi M, Langer J. Improved real-world glycaemic outcomes with liraglutide versus other incretin-based therapies in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2014 Sep;16(9):819-26.	
3	Okada K, Kotani K, Yagyu H, Ando A, Osuga J, Ishibashi S. Effects of treatment with liraglutide on oxidative stress and cardiac natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine. 2014 Dec;47(3):962-4.	
4	Yang M, Liu R, Li S, Luo Y, Zhang Y, Zhang L, Liu D, Wang Y, Xiong Z, Boden G, Chen S, Li L, Yang G. Zinc- α 2-glycoprotein is associated with insulin resistance in humans and is regulated by hyperglycemia, hyperinsulinemia, or liraglutide administration: cross-sectional and interventional studies in normal subjects, insulin-resistant subjects, and subjects with newly diagnosed diabetes. Diabetes Care. 2013 May;36(5):1074-82.	
5	Michael Feher. Gabriela Vega-Hernandez. Emina Moevic. Brian Buysse. Melissa Myland. Geraldine S. Power. Lise L. Nystrup Husemoen. Joseph Kim. Daniel R. Witte. Effectiveness of Liraglutide and Lixisenatide in the Treatment of Type 2 Diabetes: Real-World Evidence from The Health Improvement Network (THIN) Database in the United Kingdom. Diabetes Ther (2017) 8:417-431	porównanie liraglutynu z liksenatydem
6	Mc adam-Marx C, Nguen H. Shchauerhamer M, Singhal M, Sudhir U, Cobden D. Glycemic Control and Weight Outcomes for Exenatide Once Weekly versus Liraglutide in Patients with type Diabetes. A year Retrospective Cohort Analysis. Clinical Therapeutics Number XX, 16.	porównanie eksenatydu z liraglutynem
7	Saunders WB, Nguyen H, Kalsekar I. Real-world glycaemic outcomes in patients with type 2 diabetes initiating exenatide once weekly and liraglutide once daily: a retrospective cohort study.	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	http://doi.org/secure.sci-hub/bz/10.2147/DMSO.S103972 .	
8	Elise M. Pelletier, Manjiri Pawaskar, Paula J. Smith, Jennie H. Best, Richard H. Chapman. Economic outcome of exenatide vs liraglutide in type 2 diabetes patients in the United States: results from a retrospective claims database analysis. Journal of Medical Economics Vol. 15, No. 6, 2012, 1039-1050	
9	Lotte M. Knapen, Roy G.P.J. de Jong, Johanna H.M. Driessen, Yolande C. Keulemans, Nielka P. van Erp PharmD, Marie L. De Bruin, Hubert G.M. Leufkens, Sander Croes PharmD, Frank de Vries PharmD. The use of incretin agents and risk of acute and chronic pancreatitis: a population-based cohort study. 10.1111/dom.12833.	wpływ stosowania leków inkretynowych na ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki
10	Gejl M, Starup-Linde J, Scheel-Thomsen J, Gregersen S, Vestergaard P. Risk of cardiovascular disease: the effects of diabetes and anti-diabetic drugs - a nested case-control study. <i>Int J Cardiol.</i> 2015 Jan 15; 178:292-6.	analiza leków przeciw cukrzycowych o gótem
11	Ling Li, Sheyu Li, Jiali Liu, Ke Deng, Jason W. Busse, Per Olav Vandvik, Evelyn Wong, Zahra N. Sohani, Malgorzata M. Bala, Lorena P. Rios, German Malaga, Shanil Ebrahim, Jiantong Shen, Longhao Zhang, Pujing Zhao, Qunfei Chen, Yingqiang Wang, Gordon H. Guyatt and Xin Sun. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. Li et al <i>BMC Cardiovascular Disorders</i> (2016) 16:91 DOI 10.1186/s12872-016-0260-0.	analiza grupy leków GLP-1
12	Toulis KA, Hanif W, Saravanan P, Willis BH, Marshall T, Kumarendran B, Gokhale K, Ghosh S, Cheng KK, Narendran P, Thomas GN, Nirantharakumar K. All-cause mortality in patients with diabetes under glucagon-like peptide-1 agonists: A population-based, open cohort study. <i>Diabetes Metab.</i> 2017 Mar 18. pii: S1262-3636(17)30031-9. doi: 10.1016/j.diabet.2017.02.003.	
	Singhal M, Unni S, Schauerhamer M, Nguyen H, Hurd J, McAdam-Marx C. Real-World Glycemic Control from GLP-1RA Therapy with and Without Concurrent Insulin in Patients with Type 2 Diabetes. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2017 Mar;23(3):267-275. doi: 10.18553/jmcp.2017.16334. Epub 2017 Feb 6.	
13	Qin L, Chen S, Flood E, Shaunik A, Romero B, de la Cruz M, Alvarez C, Grandy S. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment Attributes Important to Injection-Naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Multinational Preference Study. <i>Diabetes Ther.</i> 2017 Apr;8(2):321-334. doi: 10.1007/s13300-017-0230-2. Epub 2017 Feb 2.	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
14	<p>Qiao Q, Ouwens MJNM, Grandy S, Johnsson K, Kostev K. Adherence to GLP-1 receptor agonist therapy administered by once-daily or once-weekly injection in patients with type 2 diabetes in Germany. http://doi.org/secure.sci-hub.bz/10.2147/DMSO.S99732.</p>	
15	<p>Hiep Nguyen, Robert Dufour, Amanda Caldwell-Tarr. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist (GLP-1RA) Therapy Adherence for Patients with Type 2 Diabetes in a Medicare Population. <i>Adv Ther</i> DOI 10.1007/s12325-016-0470-y</p>	
16	<p>Victoria D. DeKoven M, Ali Khan F, Boye K, Hele'ne Sapin, Kirsi Norrbacka. GLP-1 RA Treatment Patterns Among Type 2 Diabetes Patients in Five European Countries. <i>Diabetes Ther</i> (2017) 8:115-128</p>	
17	<p>Jean-Luc Faillie; Oriana H Yu, Hui Yin, Dominique Hillaire-Buys, Alan Barkun, Laurent Azoulay. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <i>JAMA Internal Medicine</i>.</p>	
18	<p>Hall GC, McMahon AD, Dain MP, Wang E, Home PD. Primary-care observational database study of the efficacy of GLP-1 receptor agonists and insulin in the UK. <i>Diabet Med</i>. 2013 Jun;30(6):681-6.</p>	
19	<p>Jameson KL, D'Oca KJ, Leigh PJ, Murray-Thomas T2. Adherence to NICE guidance on glucagon-like peptide-1 receptor agonists among patients with type 2 diabetes mellitus: an evaluation using the Clinical Practice Research Datalink. <i>Curr Med Res Opin</i>. 2016;32(1):49-60.</p>	
20	<p>Johnston SS, Nguyen H, Felber E, Cappell K, Nelson JK, Chu BC, Kalsekar I. Retrospective study of adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. <i>Adv Ther</i>. 2014 Nov;31(11):1119-33.</p>	
21	<p>Johnston SS, Nguyen H, Cappell K, Nelson JK, Chu BC, Kalsekar I. Retrospective study comparing healthcare costs and utilization between commercially insured patients with type 2 diabetes mellitus who are newly initiating exenatide once weekly or liraglutide in the United States. <i>J Med Econ</i>. 2015;18(9):666-77.</p>	
22	<p>Lee WC, Dekoven M, Bouchard J, Massoudi M, Langer J. Improved real-world glycaemic outcomes with liraglutide versus other incretin-based therapies in type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i>. 2014 Sep;16(9):819-26.</p>	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
23	Pottegård A, Bjerregaard BK, Larsen MD, Larsen KS, Hallas J, Knop FK, Moreno SI. Use of exenatide and liraglutide in Denmark: a drug utilization study. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2014 Feb;70(2):205-14.	
24	Qiao Q, Grandy S, Hiller J, Kostev K. Clinical and Patient-Related Variables Associated with Initiating GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Type 2 Diabetes Patients in Primary Care in Germany. <i>PLoS One.</i> 2016 Mar 28;11(3): e0152281.	
25	Yu M, Xie J, Fernandez Lando L, Kabul S, Swindle RW. Liraglutide Versus Exenatide Once Weekly: Persistence, Adherence, and Early Discontinuation. <i>Clin Ther.</i> 2016 Jan 1;38(1):149-60.	

13.8 Krytyczna ocena badań

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę 2 badań RCT włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 69. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

LEAD-5					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z zaślepieniem (LIR, PLA) i bez zaślepienia względem aktywnego komparatora (GLA)	107 ośrodków, 17 państw <u>Sponsor badania:</u> Novo Nordisk A/S	chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni metforminą i glimepirydem <u>Horyzont czasowy:</u> 26 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> LIR, n=232 GLA, n=234* PLA, n=115 	<ul style="list-style-type: none"> <u>zmiana poziomu HbA1c</u> zmiana FPG; zmiana PPG; zmiana masy ciała; zmiana obwodu talii; zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi; zmiana funkcji komórek beta (stosunek proinsuliny do C-peptydu) zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 3/5
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> wiek: 18-80 lat T2DM leczona OAD przez co najmniej 3 miesiące BMI \leq 45 kg/m² HbA1c: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (>1 OAD) stosowanie MET 2g/d+GLI 4 mg/d przez co najmniej 3 tyg. i FBG: 7,5-12,8 mmol/l 		<ul style="list-style-type: none"> insulino terapia w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie (za wyjątkiem krótkotrwałej terapii z powodu współistniejącej choroby) stosowanie leków innych niż OAD, mogących mieć wpływ na poziom glukozy we krwi niewydolność wątroby lub nerek; klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki nadciśnienie (\geq 180/100 mmHg) choroba nowotworowa nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV ciąża 			
Komentarz					
* dawkovanie zgodnie z protokołem AT LANTUS .13					

EAGLE					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	17 państw, bd dotyczących liczby ośrodków <u>Sponsor badania:</u> Sanofi	chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni metforminą w dawce 1 g/d w monoterapii lub terapii skojarzonej z pochodnymi sulfonilomocznika, glinidami lub lekami z grupy DPP-4 <u>Horyzont czasowy:</u> 24 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> LIR, n=489 GLA, n=489 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c mierzone przez pacjentów stężenia glukozy TEAEs raportowane przez pacjenta lub odnotowane przez badacza wyniki standardowych badań krwi masa ciała czynności życiowe hipoglikemia satysfakcja z leczenia i jakość życia - odpowiednio: kwestionariusz DTSQ i kwestionariusz ADDQoL 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 3
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek: 35-75 lat diagnoza cukrzycy typu 2 od co najmniej 1 roku HbA1c >7,5% i ≤12% BMI: 25-40 kg/m² stosowanie metforminy w dawce 1 g/d w monoterapii lub terapii skojarzonej z pochodnymi sulfonilomocznika, glinidami lub lekami z grupy DPP-4 przez >3 mies. 			<ul style="list-style-type: none"> terapia lekami z grupy agonistów receptora GLP-1 lub insuliną w ciągu ostatniego roku terapia tiazolidynodionami lub inhibitorami alfa-glukozydazy w ciągu ostatnich 3 miesięcy zaburzenia czynności nerek (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej <60 ml/min) zaburzenia czynności wątroby (amino transferaza alaninowa/aminotransferaza asparaginianowa >2,5×górną granicę normy) jakikolwiek stan, który według badaczy mógł zagrażać bezpieczeństwu pacjenta w przypadku wzięcia udziału w badaniu 		
Komentarz					
-					

13.9 Metodyka oceny wyników dla dawki 1,2 mg

Dla dawki liraglutylu 1,8 mg oraz odpowiedniego komparatora dane przyjęto z włączonych do przeglądu badań klinicznych. Dla dawki 1,2 mg liraglutylu, która nie została uwzględniona we włączonych badaniach, wykorzystano regresję liniową (metodę najmniejszych kwadratów) wyników z badań LEAD 1, 2, 3 i 4, gdzie analizowano obie dawki liraglutylu.

Wykorzystanie metody najmniejszych kwadratów do oszacowania zmian parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w efekcie zastosowanej terapii przeprowadzono w następujących krokach:

1. Ekstrakcja danych z badań klinicznych dla liraglutylu w dawce 1,8 mg oraz z badań LEAD 1-4 dla liraglutylu w dawce 1,2 mg;
2. Oznaczenie wartości dla terapii liraglutylem 1,8 mg poprzez X, a dla 1,2 mg - poprzez Y, w wyniku czego powstały 4 pary: (X1,Y1), (X2,Y2), (X3,Y3) i (X4,Y4) odpowiednio dla badań od LEAD 1 do LEAD 4;
3. Oszacowanie parametrów a i b równania regresji o postaci $Y=a+b*X$ przy wykorzystaniu par (X1,Y1), (X2,Y2), (X3,Y3) i (X4,Y4) oraz wykorzystanie powstałego równania do wyliczenia szukanych wartości.

Dla porównania liraglutylu w dawce 1,2 mg z insuliną glargine, wykorzystano badania LEAD-5, LEAD-6 i Buse 2013. Dla porównania liraglutylu w dawce 1,2 mg z liksysenatydem, linagliptyną i sitagliptyną wykorzystano dane z badania LEAD-5, na podstawie którego jest możliwe porównanie pośrednie analizowanych interwencji.

13.10 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ³

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu z drowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	0	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 2.5)
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> (rozdz. 6)
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, 3.2	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1, 3.2, 3.3	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/nie*
	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 w wszystkich badaniach, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.6	tak
	opis kwereńd 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, 13.7	tak
	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: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1	wskazano, że badania były randomizowane
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.5	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	wskazano liczebności dawkowanie w

			grupach interwencji i komparatora
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.4	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 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 w wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
Ogólne adnotacje**			
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne w wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczny 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

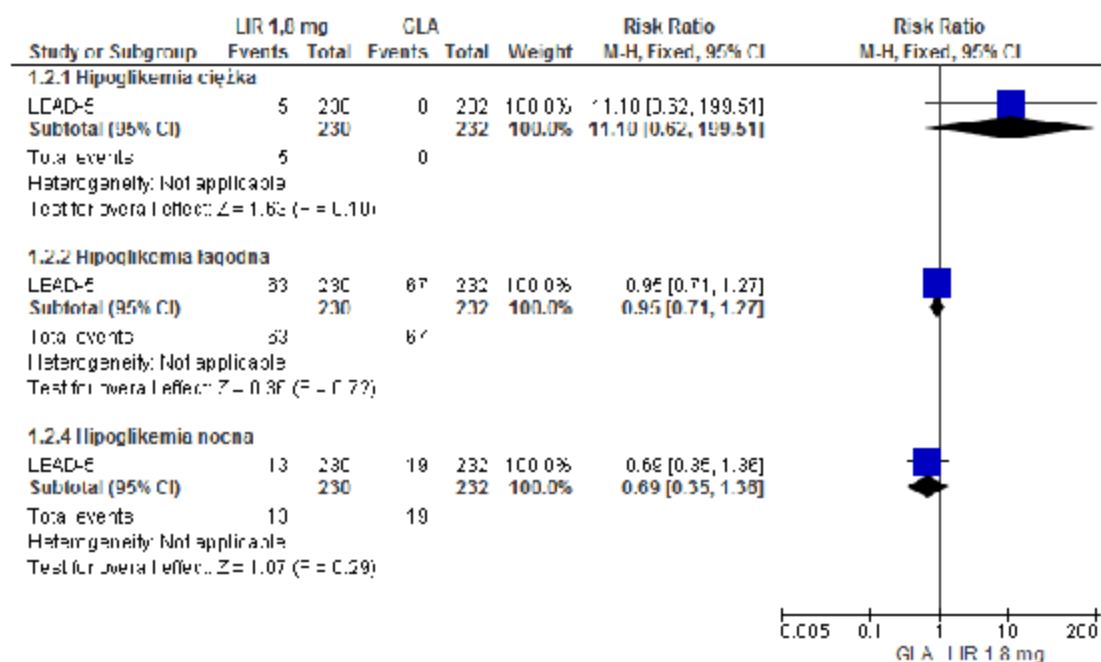
* ze względu na ograniczoną ilość danych dla docelowej populacji chorych, analizę kliniczną przeprowadzono w populacji ogólnej bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz rodzaju i liczby doustnych leków przeciwcukrzycowych stosowanych wraz z liraglutydem i komparatorami; dostępne nieopublikowane dane pozwoliły na wyodrębnienie subpopulacji chorych spełniającej kryteria określone dla populacji docelowej; ** aktualizację wyszukiwania badań przeprowadzono z datą odcięcia XX.06.2016.

13.11 Ocena bezpieczeństwa - wykresy forest plot

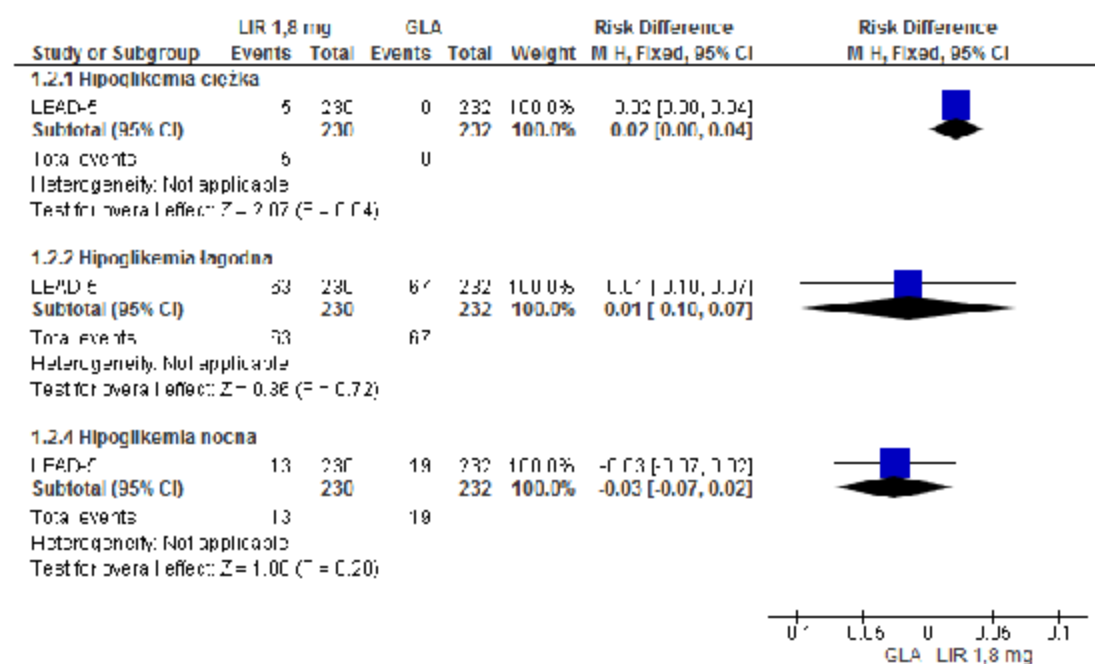
13.11.1 Liraglutyd vs insulina glargine - populacja pacjentów po nieskuteczności MET + SUL

13.11.1.1 Epizody hipoglikemii

Rys. 16. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine - epizody hipoglikemii (RR); badanie LEAD-5.

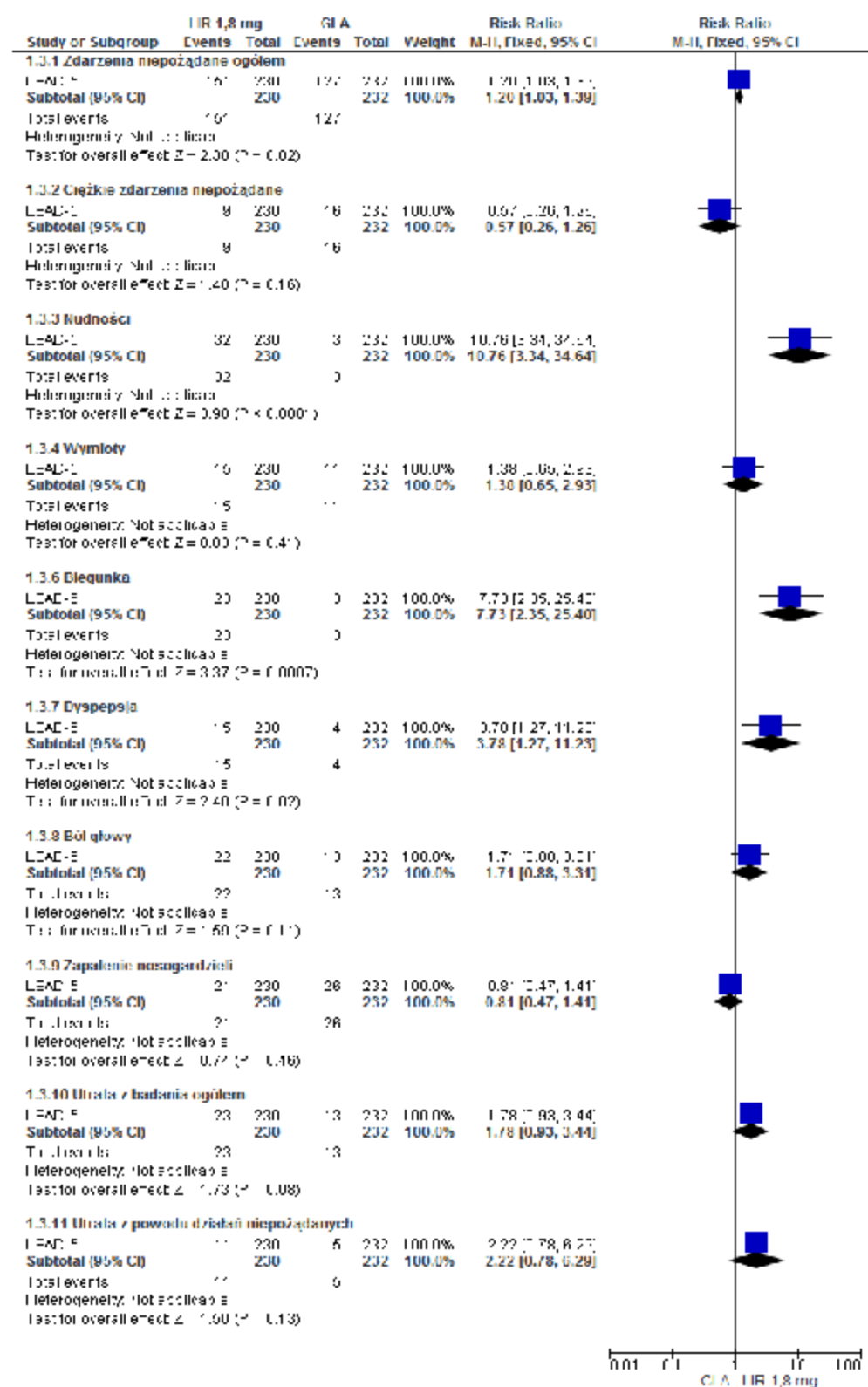


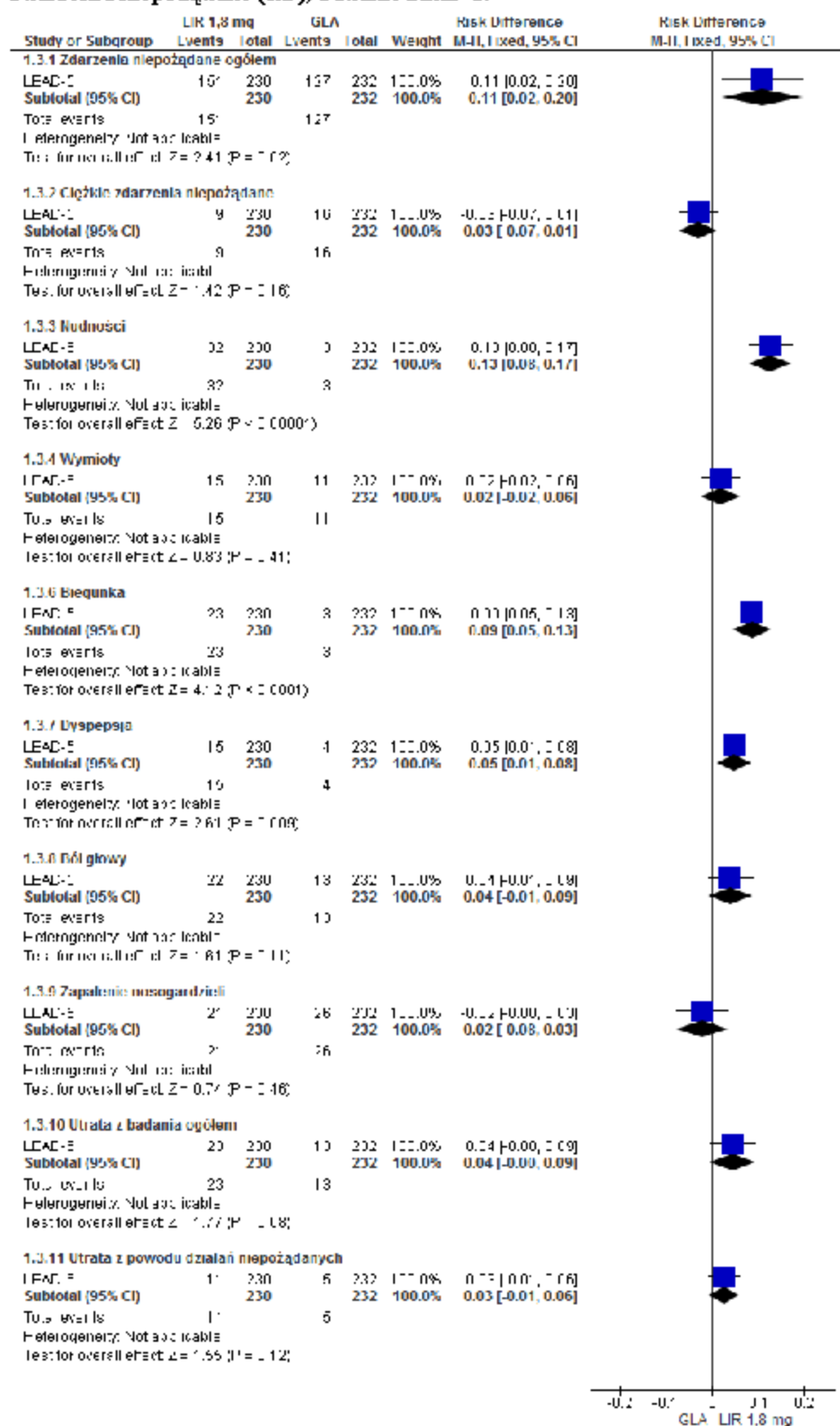
Rys. 17. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutynu 1,8 mg vs insulina glargine – epizody hipoglikemii (RD); badanie LEAD-5.



13.11.1.2 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Rys. 18. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine – pozostałe zdarzenia niepożądane (RR); badanie LEAD-5.

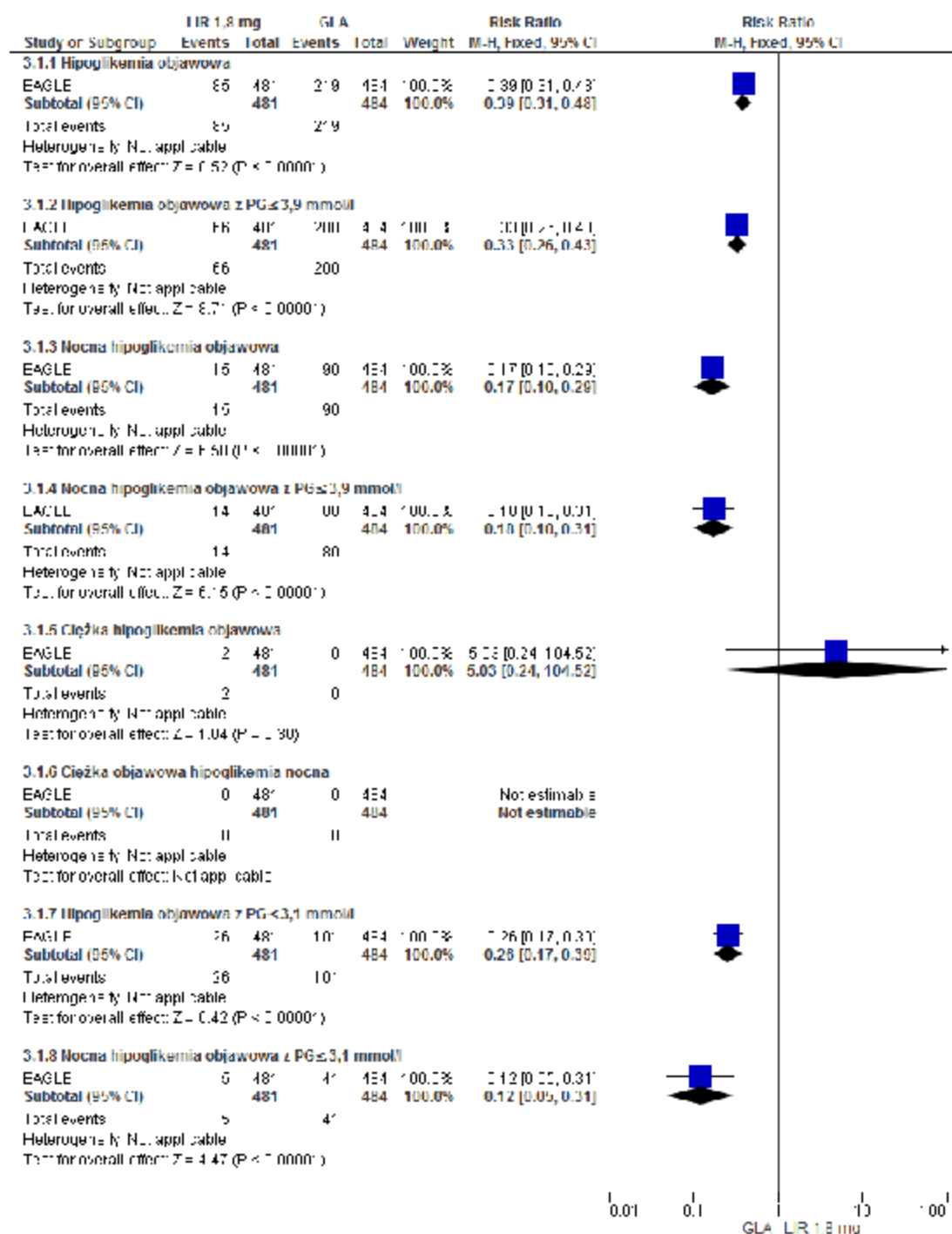


Rys. 19. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine – pozostałe zdarzenia niepożądane (RD); badanie LEAD-5.

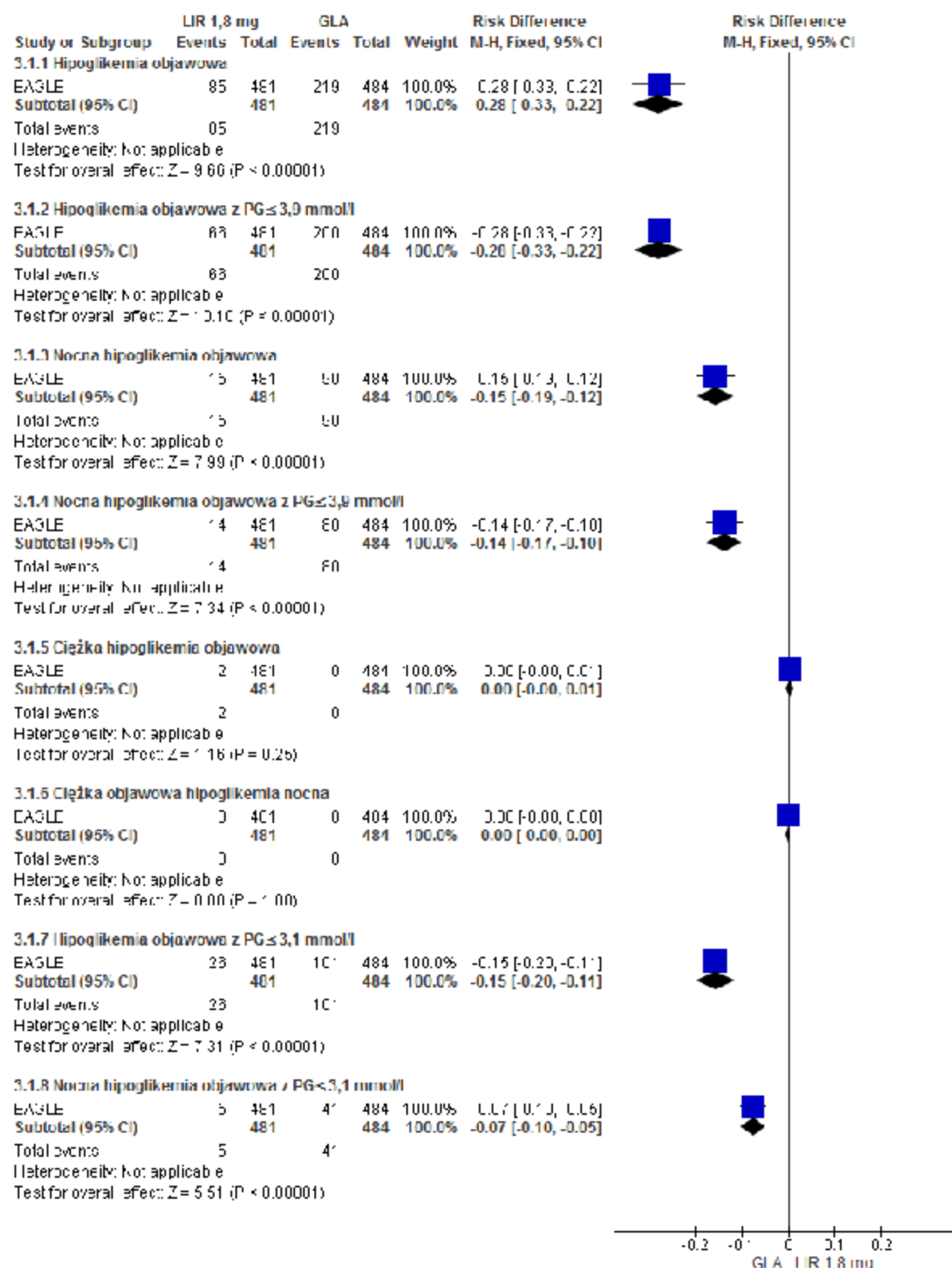
13.11.2 Liraglutyd vs insulina glargine – populacja pacjentów po nieskuteczności MET +/- SUL/leków z grupy DPP-4/glinidów

13.11.2.1 Epizody hipoglikemii

Rys. 20. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine – epizody hipoglikemii (RR); badanie EAGLE.

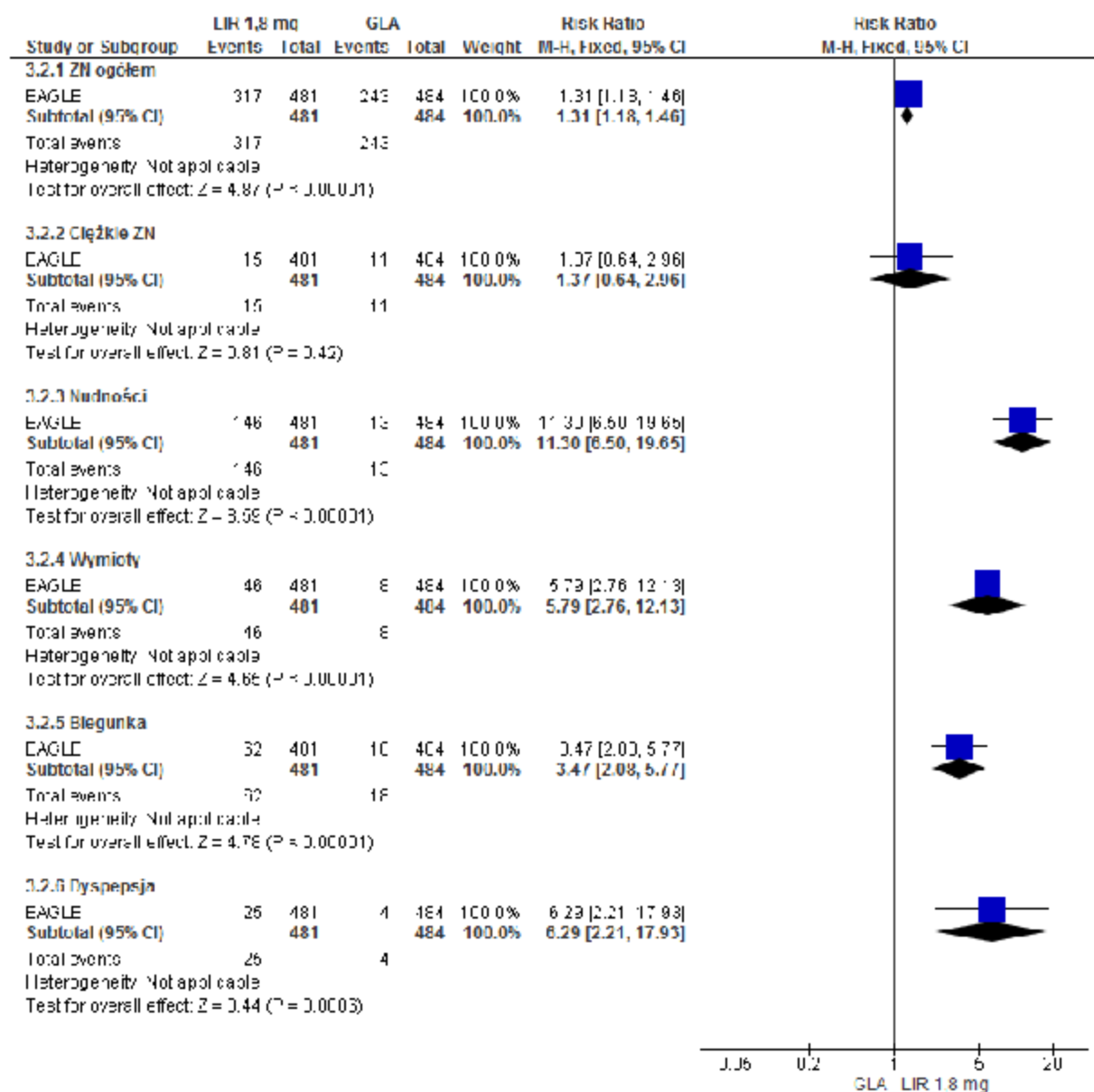


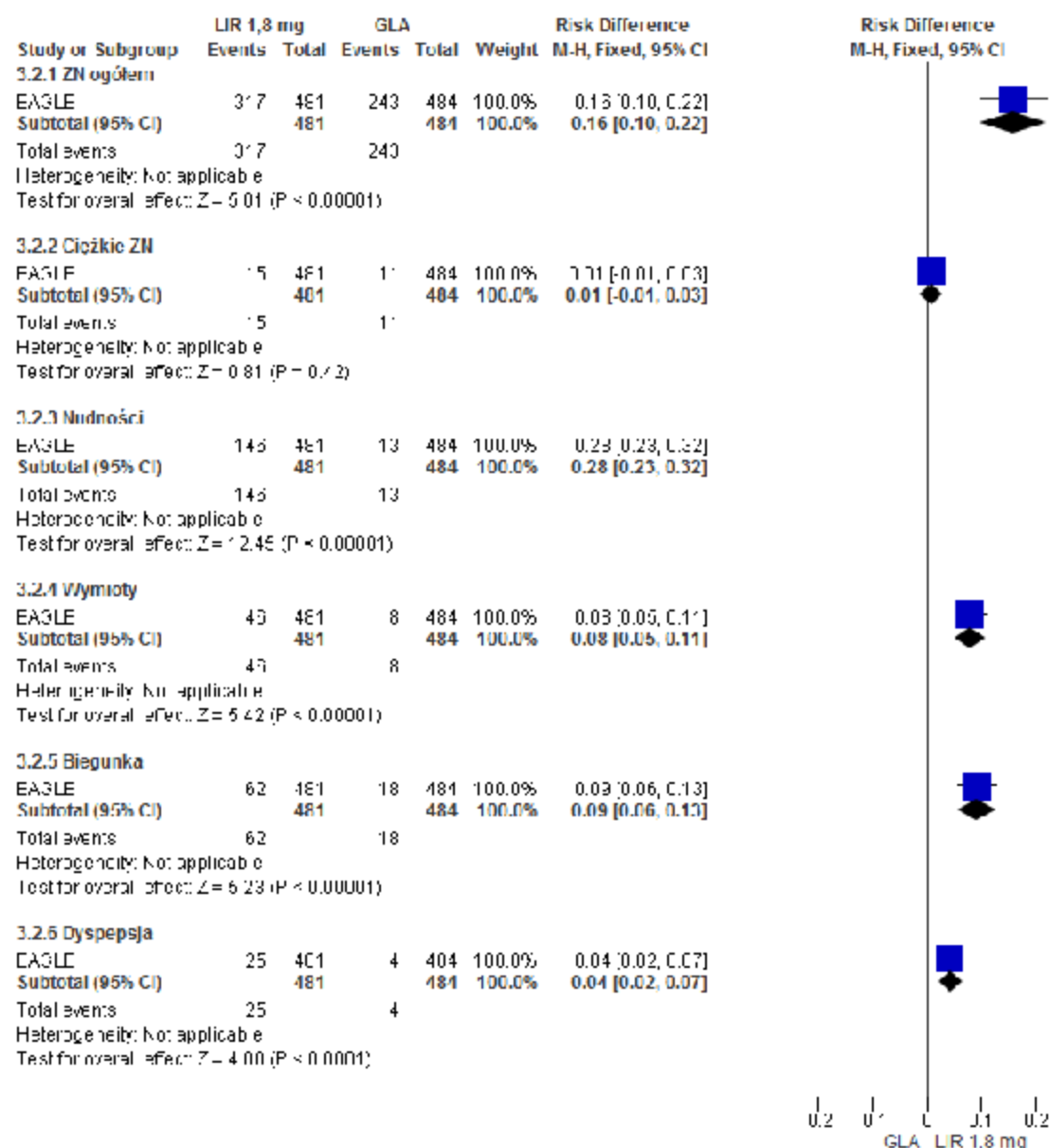
Rys. 21. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine – epizody hipoglikemii (RD); badanie EAGLE.



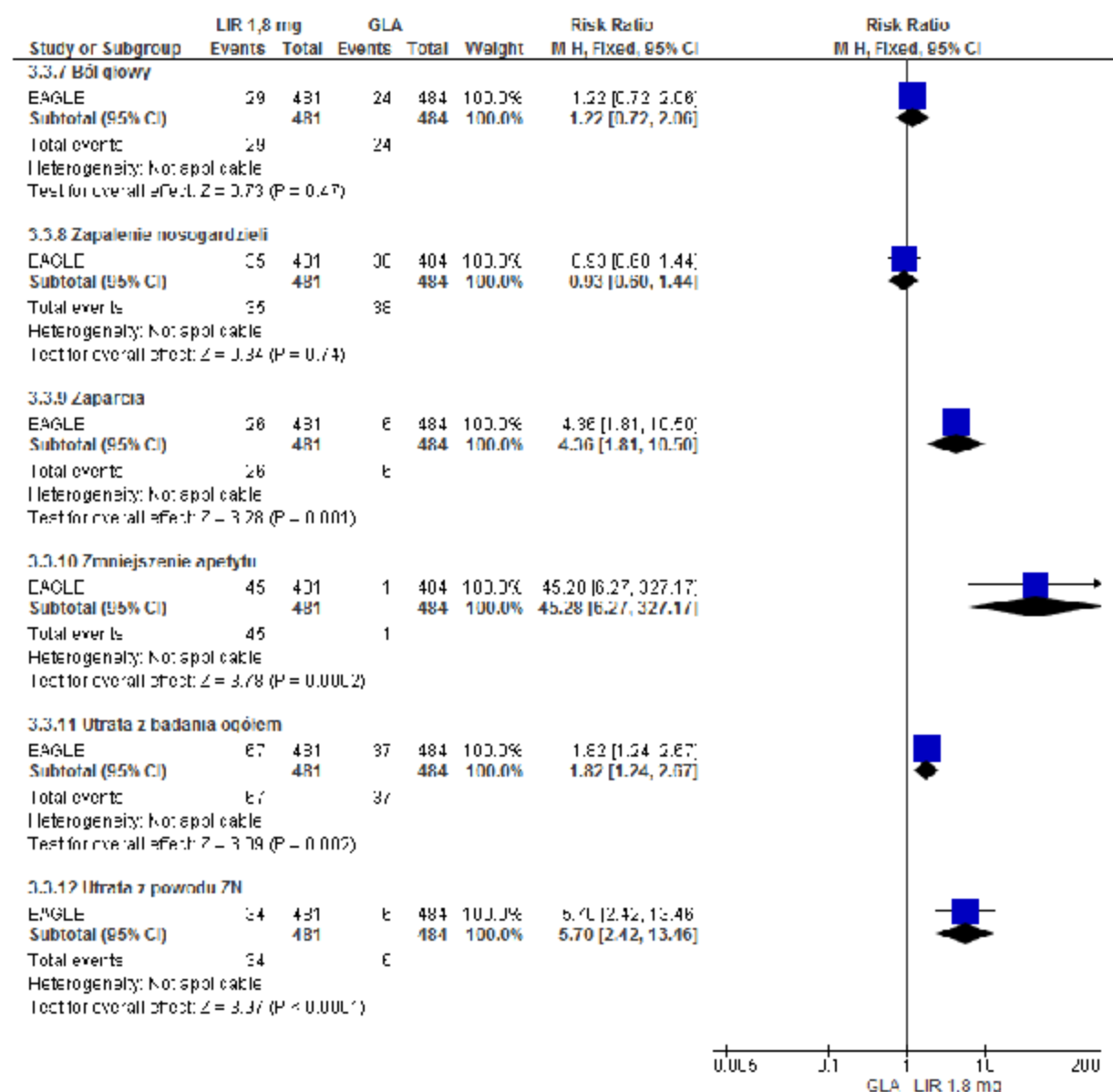
13.11.2.2 Pozostałe zdarzenia niepożądane

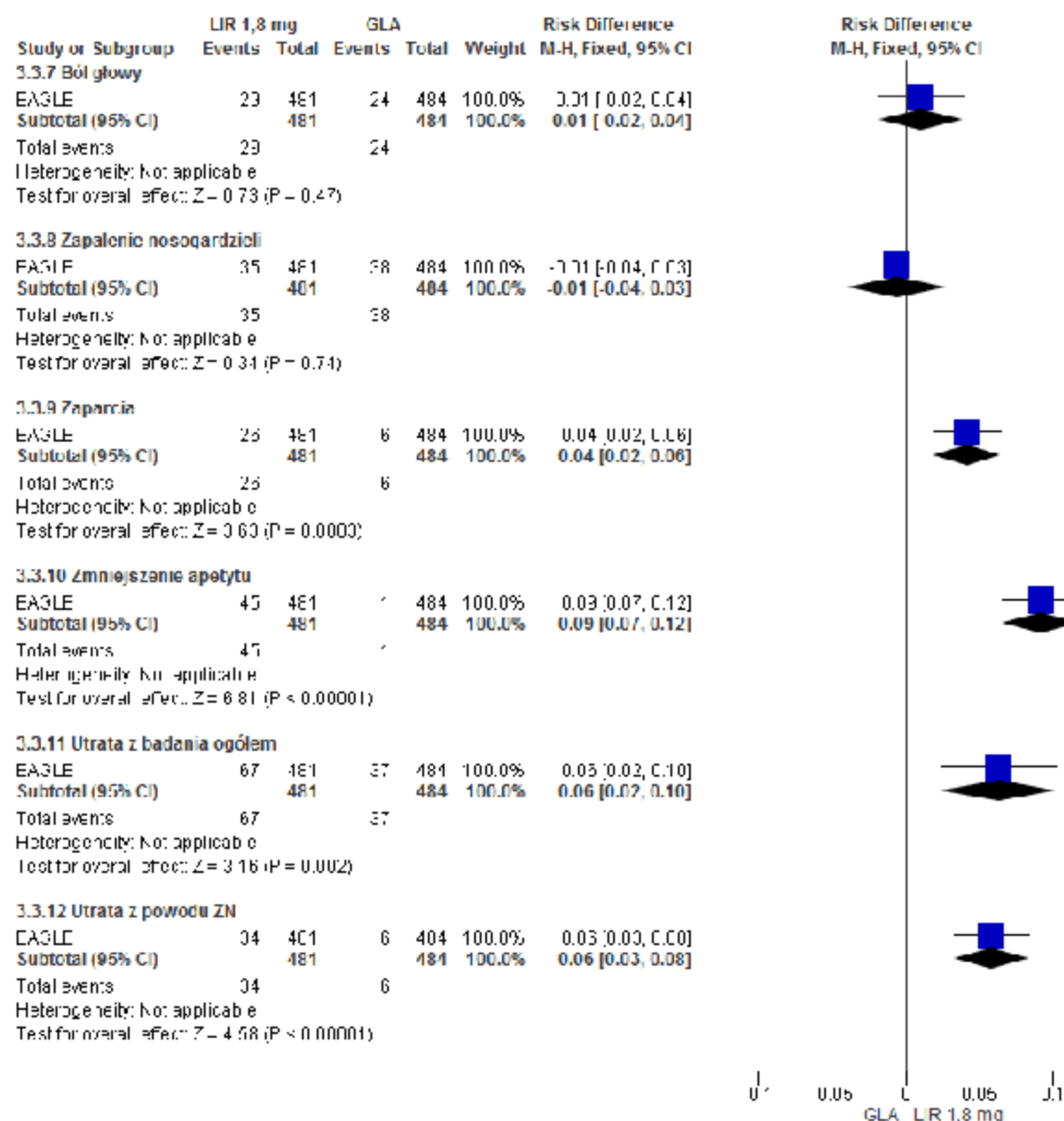
Rys. 22. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutynu 1,8 mg vs insulina glargine – pozostałe zdarzenia niepożądane (RR); badanie EAGLE, cz. 1.



Rys. 23. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine – pozostałe zdarzenia niepożądane (RD); badanie EAGLE, cz. 1.

Rys. 24. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutynu 1,8 mg vs insulina glargine – pozostałe zdarzenia niepożądane (RR); badanie EAGLE, cz. 2.

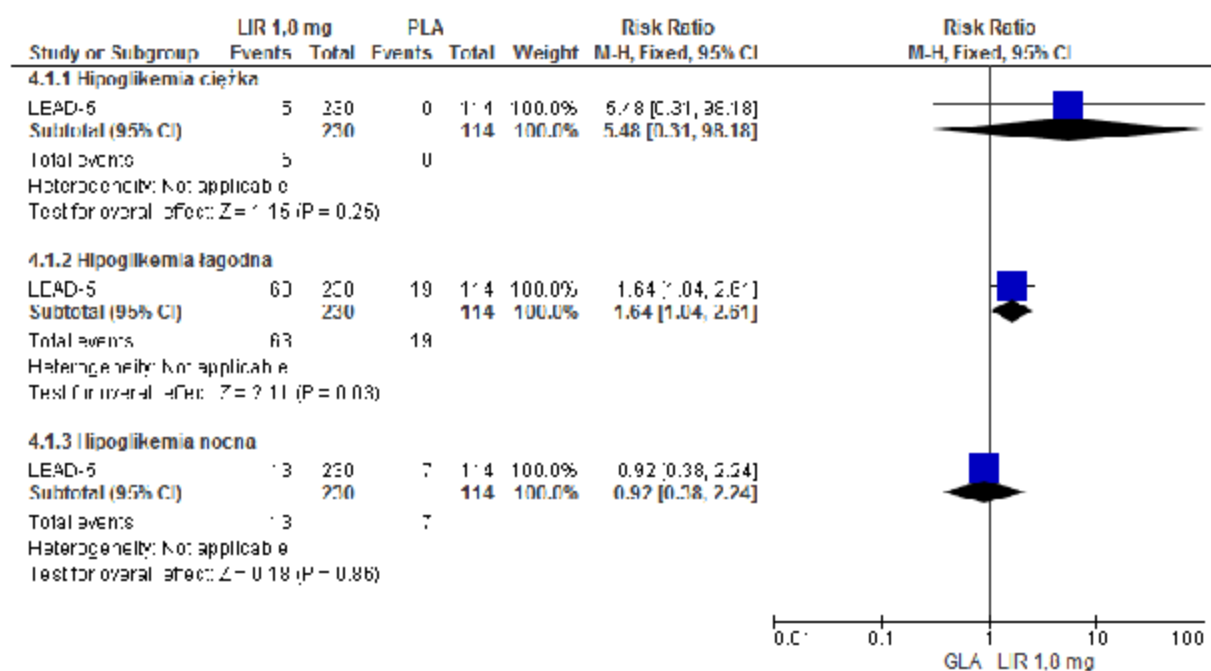


Rys. 25. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine – pozostałe zdarzenia niepożądane (RD); badanie EAGLE, cz. 2.

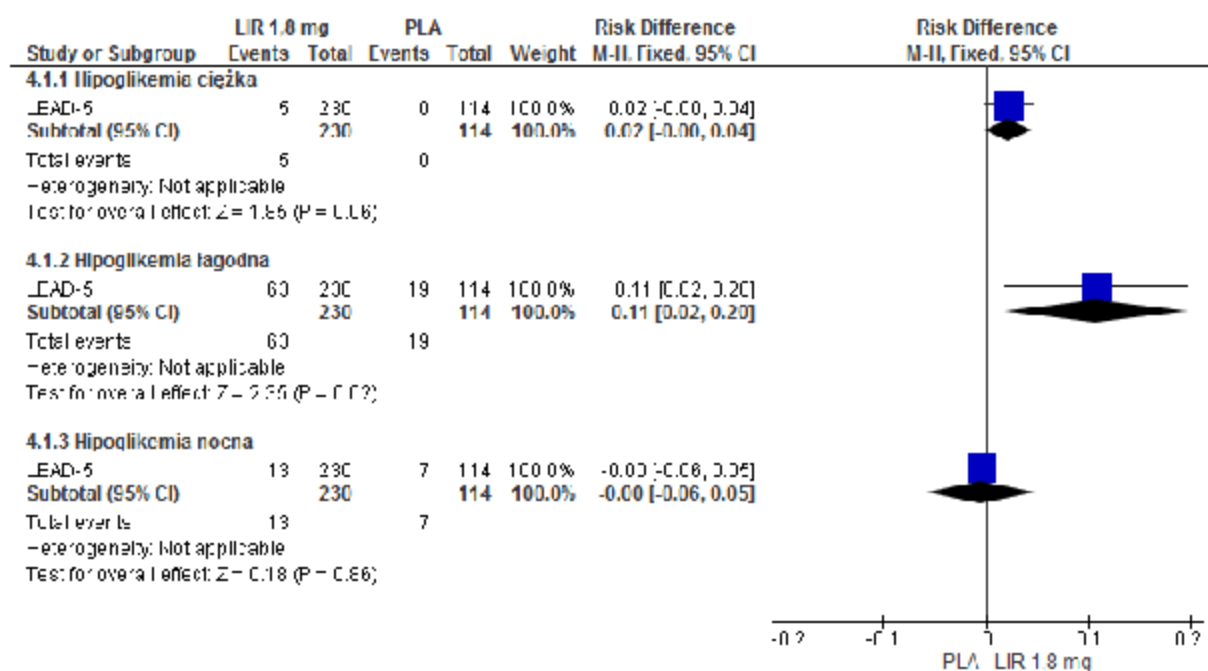
13.11.3 Liraglutyd vs placebo – populacja pacjentów po nieskuteczności MET + SUL

13.11.3.1 Epizody hipoglikemii

Rys. 26. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs placebo – epizody hipoglikemii (RR); badanie LEAD-5.

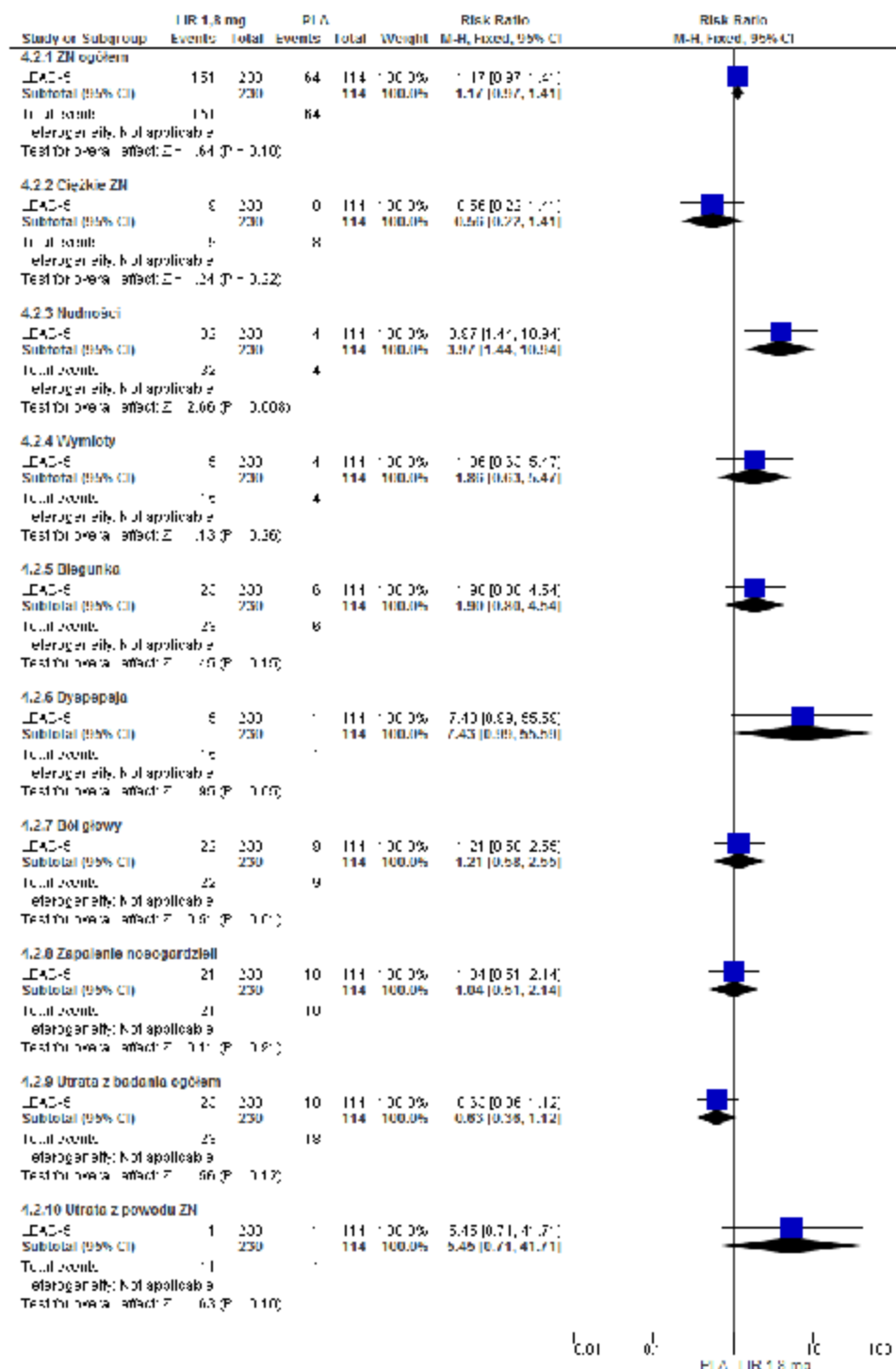


Rys. 27. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs placebo – epizody hipoglikemii (RD); badanie LEAD-5.

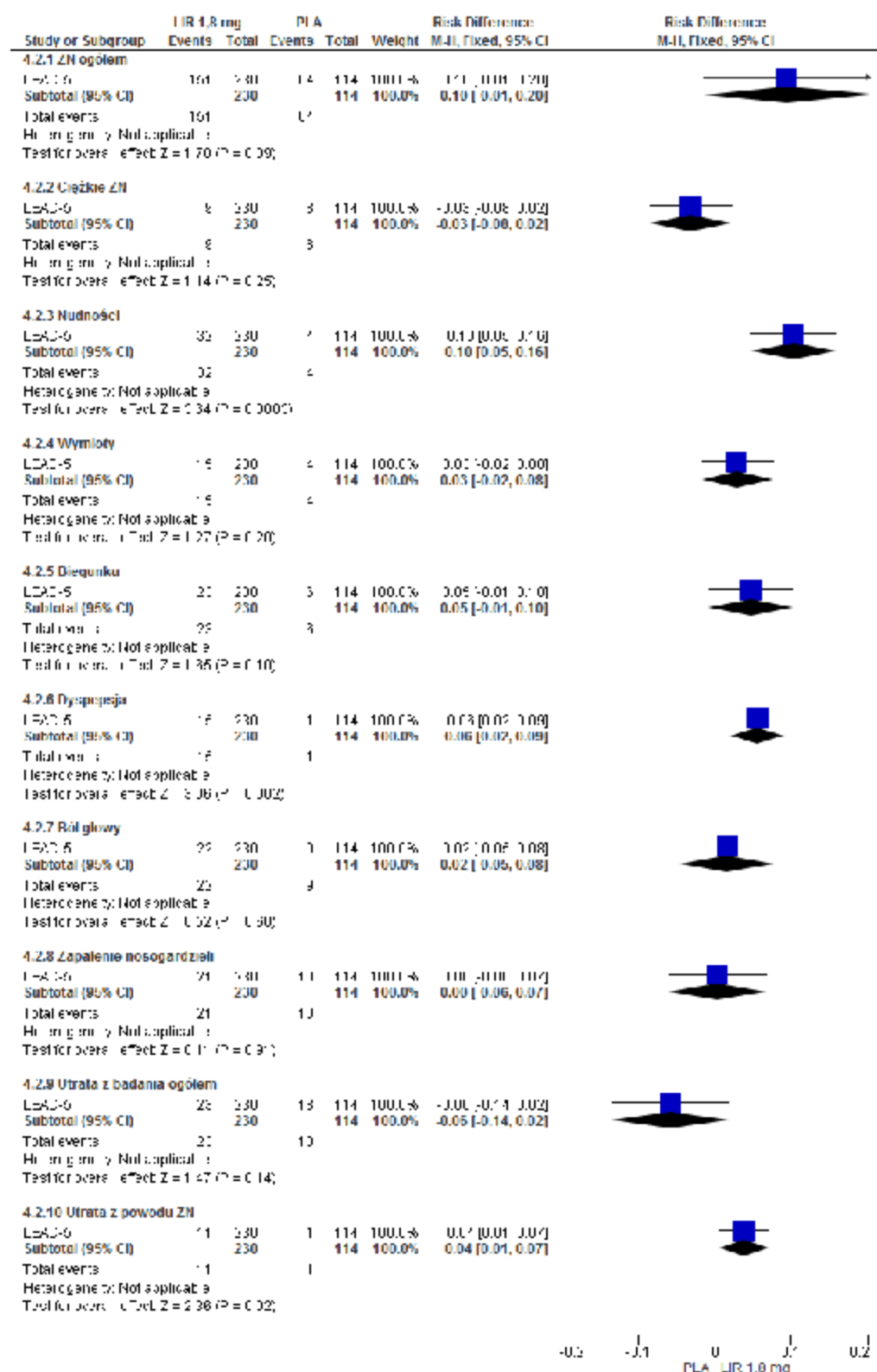


13.11.3.2 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Rys. 28. Wyniki porównania bezpieczeństwa a liraglutynu 1,8 mg vs placebo – pozostałe zdarzenia niepożądane (RR); badanie LEAD-5.



Rys. 29. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylidu 1,8 mg vs placebo – pozostałe zdarzenia niepożądane (RD); badanie LEAD-5.



14 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	23
Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutytu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.03.2017 r.	29
Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutytu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 27.03.2017 r.	30
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutytu w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 27.03.2017 r.	32
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutytu w systemie bazy the Centre for Reviews and Dissemination (CRD); dane na dzień 27.03.2017 r.	32
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.	41
Tab. 7. Charakterystyka interwencji i komparatorów w badaniach pierwotnych włączonego do opracowania.	41
Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.	42
Tab. 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.	43
Tab. 10. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.	44
Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.	45
Tab. 12. Definicje hipoglikemii.	45
Tab. 13. Charakterystyka populacji docelowej (HbA1c \geq 8%, BMI \geq 35 kg/m ² , pochodna sulfonilomocznika i metformina jako 2 dodatkowe doustne leki przeciwcukrzycowe) w badaniu pierwotnym LEAD-5.	48
Tab. 14. Charakterystyka populacji ogólnej w badaniach pierwotnych – cz. 1.	48
Tab. 15. Charakterystyka populacji ogólnej w badaniach pierwotnych – cz. 2.	49
Tab. 16. Charakterystyka populacji ogólnej w badaniach pierwotnych – leki przeciwcukrzycowe stosowane przed rozpoczęciem badania.	50
Tab. 17. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).	52
Tab. 18. Wyniki porównania skuteczności liraglutytu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – kontrola glikemii.	54
Tab. 19. Wyniki porównania skuteczności liraglutytu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – kontrola glikemii c.d.	55
Tab. 20. Wyniki porównania skuteczności liraglutytu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – masa ciała.	57
Tab. 21. Wyniki porównania skuteczności liraglutytu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – gospodarka lipidowa.	57
Tab. 22. Wyniki porównania skuteczności liraglutytu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – wpływ na układ sercowo-naczyniowy.	58
Tab. 23. Wyniki porównania skuteczności liraglutytu 1,8 mg vs insulina glargine w subpopulacji chorych z BMI \geq 35 kg/m ² po nieskuteczności MET + SUL.	59

Tab. 24. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,2 mg vs insulina glargine w subpopulacji chorych z BMI ≥ 35 kg/m ² po nieskuteczności MET + SUL.....	60
Tab. 25. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/DPP-4/glinidów - kontrola glikemii.....	61
Tab. 26. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine - kontrola glikemii c.d.	62
Tab. 27. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/ DPP-4/glinidów - masa ciała.....	63
Tab. 28. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/DPP-4/glinidów - gospodarka lipidowa.....	63
Tab. 29. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/leków z grupy DPP-4/glinidów - wpływ na układ sercowo-naczyniowy.....	64
Tab. 30. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine - epizody hipoglikemii.....	68
Tab. 31. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL - pozostałe zdarzenia niepożądane.....	68
Tab. 32. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/leków z grupy DPP-4/glinidów - epizody hipoglikemii.....	70
Tab. 33. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/leków z grupy DPP-4/glinidów - pozostałe zdarzenia niepożądane.....	71
Tab. 34. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina placebo po nieskuteczności MET + SUL - epizody hipoglikemii.....	72
Tab. 35. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL - pozostałe zdarzenia niepożądane.....	73
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań nierandomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutylu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.03.2017 r.....	77
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań nierandomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutylu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 27.03.2017 r.....	78
Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań nierandomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutylu w systemie bazy the Cochrane Library do dnia 27.03.2017 r.....	78
Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań nierandomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutylu w systemie bazy the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) do dnia 27.03.2017 r.....	79
Tab. 40. Charakterystyka badań nierandomizowanych włączonych po przeglądzie, cz. 1.....	84
Tab. 41. Ocena jakości badania INITIATOR wg skali NOS oraz wytycznych AOTMiT.....	90
Tab. 42. Ocena jakości badań niekontrolowanych wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT.....	91
Tab. 43. Nieskorygowane wyniki dotyczące zmiany HbA1c zależności od przestrzegania schematu leczenia i jego kontynuacji oraz łącznie.....	97
Tab. 44. Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu EVIDENCE 2015 - populacja FAS.....	104
Tab. 45. Drugorzędowe punkty końcowe (HbA1c, FPG, masa ciała, BMI - zmian w stosunku do wartości początkowej) w badaniu EVIDENCE 2017.....	105
Tab. 46. Skuteczność stosowania liraglutylu - wyniki badania Heymann 2014.....	107

Tab. 47 Wyniki dotyczące skuteczności liraglutynu w badaniu Mezquita-Raya 2015.....	111
Tab. 48 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (zmienne ciągłe) i ich związek z raportowanymi GISE i przerywaniem leczenia liraglutynem z powodu GISE.....	115
Tab. 49 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (zmienne dychotomiczne) i ich związek z raportowanymi GISE i przerywaniem leczenia liraglutynem z powodu GISE.....	116
Tab. 50 Uporządkowana regresja liniowa czynników związanych z występowaniem GISE lub przerywaniem stosowania liraglutynu z powodu GISE - badanie Thong 2015.....	118
Tab. 51. Epizody hipoglikemii – odsetek pacjentów w badaniu Wangnoo 2017.....	119
Tab. 52 Kluczowe wyniki badań nierandomizowanych.....	122
Tab. 53. Charakterystyka badania LEADER – dodatkowe dowody naukowe włączone do opracowania.....	129
Tab. 54. Charakterystyka badania LEADER – dodatkowe dowody naukowe włączone do opracowania – cd.	129
Tab. 55. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w badaniu LEADER.....	131
Tab. 56. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w badaniu LEADER, cz. 2.	132
Tab. 57 Pierwszorzędowe i drugorzędowe wyniki badania LEADER.....	134
Tab. 58 Leki wprowadzane u pacjentów w trakcie badania LEADER,.....	137
Tab. 59 Wybrane zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu LEADER.*.....	138
Tab. 60. Kontrola ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego na początku badania.	140
Tab. 61. Arkusz oceny badania wg Jadad.	165
Tab. 62. Dostępne badania kliniczne umożliwiające bezpośrednie porównanie liraglutynu.	169
Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.05.2013 r.....	170
Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 02.05.2013 r.	173
Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w systemie bazy the Cochrane Library do dnia 20.02.2013 r. (Issue 4 of 12, April 2013).....	175
Tab. 66. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu w systemie bazy the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) do dnia 02.05.2013 r.....	176
Tab. 67. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	177
Tab. 68. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.	180
Tab. 69. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	196

15 Spis ilustracji

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa liraglutylu (diagram QUOROM/PRISMA).....	38
Rys. 2. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – kontrola glikemii (RR).....	56
Rys. 3. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – kontrola glikemii (RD).....	56
Rys. 4. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/ DPP-4/glinidów – kontrola glikemii (RR).....	62
Rys. 5. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/ DPP-4/glinidów – kontrola glikemii (RD).....	62
Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa liraglutylu (diagram QUOROM/PRISMA).....	81
Rys. 7. Masa ciała (A), BMI (B) – zmiana w stosunku do wartości początkowej w grupie LIR i GLA w okresie 12 miesięcy w badaniu INITIATOR – pełnego badania (Wei 2017).....	95
Rys. 8. Wyniki dotyczące redukcji poziomu HbA1c w zależności od przestrzegania schematu leczenia liraglutylem (A) i jego kontynuacji (B).....	98
Rys. 9 Zmiany dawkowania liraglutylu podczas badania EVIDENCE 2015 – populacja EAS.....	103
Rys. 10. Odsetek pacjentów leczonych liraglutylem u lekarzy POZ i specjalistów, którzy osiągnęli cel leczenia zdefiniowany jako poziom HbA1c <7,0% (populacja PEA) w badaniu EVIDENCE 2017.....	105
Rys. 11 Wpływ stosowania liraglutylu na HbA1c i masę ciała pacjentów po 6 mies. leczenia.....	109
Rys. 12 Wykresy forest-plot raportujące redukcję HbA1c (a) i masy ciała pacjentów (b) po 6 mies. badania Heymann 2014 w różnych subpopulacjach.....	110
Rys. 13 Zmiany HbA1c i masy ciała pacjentów stosujących liraglutyd w różnych subpopulacjach pacjentów w badaniu Mezquita-Raya 2015.....	112
Rys. 14 Odsetki pacjentów osiągające kontrolę glikemii, redukcję masy ciała i kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego po leczeniu liraglutylem – badanie Mezquita-Raya 2015.....	113
Rys. 15 Pierwszorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe.....	136
Rys. 16. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine – epizody hipoglikemii (RR); badanie LEAD-5.....	201
Rys. 17. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine – epizody hipoglikemii (RD); badanie LEAD-5.....	202
Rys. 18. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine – pozostałe zdarzenia niepożądane (RR); badanie LEAD-5.....	203
Rys. 19. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine – pozostałe zdarzenia niepożądane (RD); badanie LEAD-5.....	205
Rys. 20. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine – epizody hipoglikemii (RR); badanie EAGLE.....	206
Rys. 21. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine – epizody hipoglikemii (RD); badanie EAGLE.....	207

Rys. 22. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine - pozostałe zdarzenia niepożądane (RR); badanie EAGLE, cz. 1.	208
Rys. 23. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine - pozostałe zdarzenia niepożądane (RD); badanie EAGLE, cz. 1.	209
Rys. 24. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine - pozostałe zdarzenia niepożądane (RR); badanie EAGLE, cz. 2.	210
Rys. 25. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine - pozostałe zdarzenia niepożądane (RD); badanie EAGLE, cz. 2.	211
Rys. 26. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs placebo - epizody hipoglikemii (RR); badanie LEAD-5.	212
Rys. 27. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs placebo - epizody hipoglikemii (RD); badanie LEAD-5.	212
Rys. 28. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs placebo - pozostałe zdarzenia niepożądane (RR); badanie LEAD-5.	214
Rys. 29. Wyniki porównania bezpieczeństwa liraglutylu 1,8 mg vs placebo - pozostałe zdarzenia niepożądane (RD); badanie LEAD-5.	215

16 Piśmiennictwo

¹ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2017). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Diabetologia Kliniczna 2017;5(A); 1-76.

² 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 [dostęp 04.01.2017 r.].

³ 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.

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> [30.03.2017 r.].

⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m².

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/218/REK/RP_129_2013_Victoza.pdf [stan na 12.04.2017 r.].

⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r.

http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf [stan na 30.03.2017 r.].

⁷ 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> [30.03.2017 r.].

⁸ U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health

http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [30.03.2017 r.].

⁹ Clinical Evidence (BMJ).

<http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [30.03.2017 r.].

¹⁰ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.

¹¹ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2008.

¹² Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Cochrane Informatics & Knowledge Department, The Cochrane Collaboration 2013.

¹³ Raport HTA przygotowany dla National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal (STA) Submission. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes Prepared by Novo Nordisk Ltd 5th October 2009.

¹⁴ Raport HTA przygotowany dla Scottish Medicines Consortium (SMC). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11895/47453/47453.pdf> [01.06.2016].

¹⁵ Cummins C, Royle P, Shyangdan D, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: a single technology appraisal. Aberdeen HTA Group, 2009. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2157.pdf> [30.03.2017 r.].

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R; ATLANTUS Study Group Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1282-8.

¹⁹ NICE STA. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes.

²⁰ Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [stan na 30.03.2017 r.].

²¹ European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/ema/> [stan na 06.06.2016].

²² European Medicines Agency (EMA). Press Release 29/06/2009. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000072.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [dostęp 30.03.2017 r.].

- ²³ Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169722.htm> [dostęp 06.06.2016].
- ²⁴ European Medicines Agency (EMA). Outcome of review of new safety data on insulin glargine. EMA/329790/2013, EMEA/H/C/000309, 31 May 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf [dostęp [30.03.2017 r.]].
- ²⁵ Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239376.htm> [dostęp [30.03.2017 r.]].
- ²⁶ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na [30.03.2017 r.]].
- ²⁷ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2016. https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2016 [30.03.2017 r.]].
- ²⁸ Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Castelnuovo E, Payne L. Do the findings of case series studies vary significantly according to methodological characteristics? *Health Technol Assess.* 2005 Jan;9(2):iii-iv, 1-146.
- ²⁹ EUnetHTA Guideline: Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions, July 2015.
- ³⁰ NICE. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus [TA203]. Uptake data for this guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta203/uptake> [30.03.2017 r.]].
- ³¹ Marso SP1, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, Pocock S, Steinberg WM, Bergenstal RM, Mann JF, Ravn LS, Frandsen KB, Moses AC, Buse JB. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J.* 2013 Nov;166(5):823-30.e5.
- ³² Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010 Jun 26;375(9733):2215-22.
- ³³ World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet N°317. Updated January 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> [stan na 22.06.2016 r.]].
- ³⁴ World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2014. Poland. http://www.who.int/nmh/countries/pol_en.pdf?ua=1 [stan na 22.06.2016 r.]].
- ³⁵ Petrie JR, Marso SP, Bain SC, Franek E, Jacob S, Masmiquel L, Leiter LA, Haluzik M, Satman I, Omar M, Shestakova M, Van Gaal L, Mann JF, Baeres FM, Zinman B, Poulter NR; LEADER

investigators. LEADER-4: blood pressure control in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: baseline data from the LEADER randomized trial. *J Hypertens*. 2016 Jun;34(6):1140-50.

36 L. Masmiqel, L. A. Leiter, J. Vidal, S. Bain, J. Petrie, E. Franek, I. Raz, A. Comlekci, S. Jacob, L. van Gaal, F. M. M. Baeres, S. P. Marso, M. Eriksson and on behalf of the LEADER investigators: LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. Masmiqel et al. *Cardiovasc Diabetol* (2016) 15:29.

37 Satman I, Rosanegala R, Erkson R i inni: LEADER-6: Baseline renal function and associated factors in a high cardiovascular risk type 2 diabetes population. *Journal of Diabetes and Its Complications xxx* (2016) xxx-xxx.

38 Poulter, N., J. F. E. Mann i innymi: Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: Results of the 'Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results' (Leader) Trial. *Diabetic Medicine* 34, 23-24.

39 Guy E. H. M. Rutten¹, Cees J. Tack, Thomas R. Pieber, Abdurrahman Comlekci, David Dynnes Ørsted, Florian M. M. Baeres, Steven P. Marso, John B. Buse and on behalf of the LEADER Investigators. LEADER 7: cardiovascular risk profiles of US and European participants in the LEADER diabetes trial differ. *Rutten et al. Diabetol Metab Syndr* (2016) 8:37.

40 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 May 23.

41 Franks AS, Lee PH, George CM. Pancreatitis: a potential complication of liraglutide? *Ann Pharmacother*. 2012;46(11):1547-53.

42 Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Nov;98(2):271-84.

43 Sonal Singh MD, Eugene E. Wright Jr. MD, Anita Y. M. Kwan MSc, Juliette C. Thompson BSc, Iqra A. Syed MSc, Ellen E. Korol MSc, Nathalie A. Waser PhD, Maria B. Yu MSc, Rattan Juneja MD. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(2):228-238.

44 Crystal Man Ying Lee, Mark Woodward, Stephen Colagiuria. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - a network meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* (2016), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.037>.

45 SMC. Liraglutide (Victoza).

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1044_15_liraglutide_Victoza/liraglutide_Victoza [stan na 30.03.2017 r.].

46 HAS. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2027892/fr/victoza?xtmc=&xtcr=3 [stan na 30.03.2017 r.].

47 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/218/REK/RP_129_2013_Victoza.pdf [stan na 30.03.2017 r.].

48 Jaros P, Rogóż A, Ryś P. Analiza kliniczna liraglutynu w leczeniu cukrzycy typu 2. Kraków, grudzień 2009.

49 Marre M., Shaw J., Brandle M., Bebakar W.M., Kamaruddin N.A., Strand J., et al.: Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26:268-78.

50 Nauck M., Frid A., Hermansen K., Shah N.S., Tankova T., Mitha I.H., et al.: Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabet Care* 2009;32:84-90.

51 Garber A., Henry R., Ratner R., Garcia-Hernandez P.A., Rodriguez-Pattzi H., Olvera-Alvarez I., Hale P.M., Zdravkovic M., Bode B.: LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-81.

52 Zinman B., Gerich J., Buse J.B., Lewin A., Schwartz S., Raskin P., Hale P.M., Zdravkovic M., Blonde L.: LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diab Care* 2009;32:1224-30.

53 Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52(10):2046-55.

54 Buse J.B., Rosenstock J., Sesti G., Schmidt W.E., Montanya E., Brett J.H., et al.: Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47.

55 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.

⁵⁶ Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Thomsen AB, Søndergaard RE, Davies M; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010 Apr 24;375(9724):1447-56.

⁵⁷ 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> [30.03.2017 r.].

⁵⁸ U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health
http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [30.03.2017 r.].

⁵⁹ Clinical Evidence (BMJ).
<http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [30.03.2017 r.].