

Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Analiza kliniczna

Warszawa, 2020

Autorzy

[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	8
Słowa kluczowe	16
1 Cel raportu	17
2 Analiza problemu decyzyjnego	19
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	21
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania.....	24
3 Metody	26
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	26
3.1.1 Kryteria włączenia.....	26
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	29
3.2 Źródła danych.....	29
3.3 Strategia wyszukiwania badań.....	30
3.4 Selekcja informacji.....	32
3.5 Ocena wiarygodności badań.....	32
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	33
3.7 Analiza statystyczna.....	33
4 Wyniki przeglądu systematycznego	34
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	34
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych.....	37
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	38
4.2.1 Metody badań randomizowanych.....	41
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	44
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	45
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	45
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	47
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania.....	48
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych.....	51
5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ	53
5.1 SEM 0,5 mg vs SGLT-2.....	54
5.1.1 Kontrola glikemii.....	54
5.1.2 Masa ciała.....	55
5.1.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.....	56
5.2 SEM 1 mg vs SGLT-2.....	56

5.2.1	Kontrola glikemii.....	56
5.2.2	Masa ciała.....	57
5.2.3	Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.....	58
5.3	SEM 0,5 mg vs PLA (dostosowanie INS).....	59
5.3.1	Kontrola glikemii.....	59
5.3.2	Masa ciała.....	62
5.3.3	Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.....	64
5.3.4	Gospodarka lipidowa.....	65
5.3.5	Jakość życia.....	66
5.4	SEM 1 mg vs PLA (dostosowanie INS).....	66
5.4.1	Kontrola glikemii.....	66
5.4.2	Masa ciała.....	70
5.4.3	Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.....	72
5.4.4	Gospodarka lipidowa.....	73
5.4.5	Jakość życia.....	73
6	ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	75
6.1	SEM vs SGLT-2.....	77
6.2	SEM 0,5 mg vs PLA (dostosowanie INS).....	85
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie.....	85
6.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.....	85
6.2.3	Zgony.....	86
6.2.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	87
6.2.5	Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	87
6.2.6	łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.....	88
6.2.7	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	89
6.2.8	Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.....	90
6.2.9	Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym.....	91
6.2.10	Hipoglikemia.....	93
6.2.11	Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.....	94
6.2.12	Inne zdarzenia niepożądane.....	96
6.3	SEM 1 mg vs PLA (dostosowanie INS).....	99
6.3.1	Zdarzenia niepożądane łącznie.....	99
6.3.2	Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.....	99
6.3.3	Zgony.....	100
6.3.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	101
6.3.5	Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	101
6.3.6	łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.....	102

6.3.7	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	103
6.3.8	Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	104
6.3.9	Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym.....	105
6.3.10	Hipoglikemia.....	106
6.3.11	Zdarzenia żołądkowo-jelitowe	107
6.3.12	Inne zdarzenia niepożądane	109
7	Dodatkowe dowody naukowe - badanie SUSTAIN 6	112
8	Analiza efektywności praktycznej	126
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących za wody medyczne	127
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 127	
9.2	Europejska Agencja Leków	127
9.3	Ame rykańska Agencja ds. Żywności i Leków.....	128
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	129
10	Ograniczenia	130
11	Dyskusja	134
12	Wyniki końcowe z przeglądu	147
12.1	Wyniki skuteczności - SEM 0,5 mg vs SGLT-2	149
12.2	Wyniki skuteczności - SEM 1 mg vs SGLT-2	150
12.3	Wyniki skuteczności - SEM 0,5 mg vs PLA	152
12.4	Wyniki skuteczności - SEM 1 mg vs PLA	155
12.5	Wyniki bezpieczeństwa - SEM 0,5 mg vs PLA	158
12.6	Wyniki bezpieczeństwa - SEM 1 mg vs PLA	160
13	Wnioski	162
14	Dołączony materiał	164
14.1	Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2	164
14.2	Arkusze oceny badania wg Jadad	167
14.3	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane	168
14.4	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	170
14.5	Spis badań włączonych	177
14.6	Spis badań wykluczonych	178
14.7	Kwestionariusze w badaniu SUSTAIN 5	184
14.8	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych	185
14.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	192
	Spis rysunków	195
	Spis tabel	199
	Bibliografia	204

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DBP	ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. diastolic blood pressure)
DTSQ	kwestionariusz satysfakcji z leczenia cukrzycy (ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)
eGFR	szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
ETR	oszacowany wskaźnik leczenia (ang. estimated treatment ratio)
FDA	Food and Drug Administration
FPG	stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. Fasting Plasma Glucose)
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein)
HbA_{1c}	hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiac events)
MD	średnia różnica (ang. mean difference)
MDRD	modyfikacja diety w chorobie nerek (ang. modification of diet in renal disease)
mITT	zmodyfikowana ITT (ang. modified intention to treat)
na	nie dotyczy (ang. not applicable)
NE	nie oszacowano (ang. not estimated)
N₁	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N₂	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
ns	brak istotności statystycznej (ang. non-significant)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PLA	placebo
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
TC	cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)
TG	trójglicerydy
SEM	semaglutyd
SBP	ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. systolic blood pressure)
SF-36	Short Form - 36 Health Survey Questionnaire

SGLT-2	kotranspo rter glukozo wo -sodowy 2 (ang. <i>sodium-glucose co-transporter-2</i>)
SMPG	własny pomiar glukozy w osoczu (ang. <i>Self Monitorig of Plasma Glucose</i>)
SUL	sulfonylomo cznik
VLDL	lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. <i>very low density lipoprotein</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutynu podawanego podskórnie (Ozempic®) w ramach środków publicznych semaglutynu podawanego podskórnie (Ozempic®) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi i lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania, w którym finansowany jest obecnie semaglutyn podawany podskórnie, tj. leczenie cukrzycy typu 2, przed włączeniem insuliny, u chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z określonym poziomem HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz warunku bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowym. Niniejsza analiza obejmuje populację nieuwzględnioną w poprzednim wniosku refundacyjnym, a więc:

- chorych nieskutecznie leczonych \geq 2 OAD z BMI w zakresie 30-35 kg/m²;
- chorych nieskutecznie leczonych \geq 1 OAD i insuliną bazową, z BMI \geq 30 kg/m².

W tak zdefiniowanej populacji chorych, mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla semaglutynu podawanego podskórnie przyjęto:

- u chorych nieskutecznie leczonych \geq 2 OAD (metforminą i pochodną sulfonilomocznika) z BMI w zakresie 30-35 kg/m²: **inhibitory SGLT-2**;
- u chorych nieskutecznie leczonych \geq 1 OAD (metforminą) i insuliną bazową, z BMI \geq 30 kg/m²: **intensyfikację leczenia insuliną** (dostosowanie insulinoterapii).

Jako komparatory w ramach inhibitorów SGLT-2 uwzględniono poszczególne substancje czynne w dawkach refundowanych w Polsce: kanagliflozyna 100 mg, empagliflozyna 10 mg, dapagliflozyna 10 mg.

Metody

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

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa z datą odcięcia 29 kwietnia 2020 r. w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz skali Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

W niniejszej analizie skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz na podstawie opracowań wtórnych.

Poszukiwano badań przeprowadzonych w następujących populacjach chorych:

- u chorych leczonych ≥ 2 OAD - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika,
- u chorych leczonych ≥ 1 OAD i insuliną bazową - po nieskuteczności insuliny bazowej dodanej do metforminy.

Wyniki przeglądu systematycznego

Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu. Analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą \pm pochodną sulfonylomocznika lub insuliną bazową \pm metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA_{1c}, BMI oraz bez uwzględnienia ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące semaglutyd podawany podskórnie z placebo (dostosowanie insulinoterapii) jako terapią dodaną do INS lub MET + INS (badanie **SUSTAIN 5**).

W zakresie populacji chorych leczonych ≥ 2 OAD (po nieskuteczności metforminy \pm pochodnej sulfonylomocznika) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie semaglutylu ze stosowaniem insuliny glargine w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonylomocznika lub bez (badanie **SUSTAIN 4**). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (insulina glargine). Badanie zostało jednak uwzględnione we włączonej do analizy metaanalizie sieciowej dotyczącej porównania semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 (patrz poniżej).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu podawanego podskórnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce) po nieskuteczności terapii metforminą \pm pochodną sulfonylomocznika. Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie odnalezionej opublikowanej metaanalizy sieciowej (opracowanie wtórne).

Dodatkowo, w ramach dodatkowych dowodów naukowych, włączono także 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym porównano zastosowanie semaglutylu z placebo w populacji

dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (badanie SUSTAIN 6).

Badanie SUSTAIN 5 nie było dedykowane ściśle populacji wnioskowanej, tj. populacji chorych z $HbA_{1c} \geq 8\%$ i $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, stosujących co najmniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym. Pomimo możliwości stosowania terapii jednym lekiem przeciwcukrzycowym w badaniu, aż 83% otrzymywało leczenie skojarzone INS+MET. Dodatkowo, pomimo włączenia do badania SUSTAIN 5 chorych z HbA_{1c} w zakresie 7-10% oraz braku szczegółowych kryteriów włączenia w zakresie BMI w badaniu, wyjściowy poziom tych parametrów wynosił odpowiednio $HbA_{1c}=8,4\%$ i $BMI=31,8 \text{ kg/m}^2$.

Doświadczenia z semaglutydem podawanym podskórnie w ramach całego cyklu badań SUSTAIN wskazują na stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od charakterystyk populacji wejściowych.

Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 w populacji chorych leczonych $\geq 20AD$, z $HbA_{1c} \geq 8\%$ i BMI w zakresie 30-35 kg/m^2 (metaanaliza sieciowa **Karters 2019**)

Wybrane wyniki analizy skuteczności klinicznej bezpieczeństwa SEM w dawce 0,5 mg i 1 mg w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Wyniki analizy skuteczności SEM 0,5 mg vs inhibitory SGLT-2.

Punkt końcowy	Wyniki
HbA_{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie semaglutylu 0,5 mg związane jest z istotnie statystycznie większą redukcją HbA_{1c} niż stosowanie inhibitorów SGLT-2: SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,45% [95%CI: -0,68; -0,21], $p<0,05$; SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-0,53% [95%CI: -0,80; -0,27], $p<0,05$; SEM 0,5 mg vs DAPA: MD=-0,55% [95%CI: -0,78; -0,29], $p<0,05$.
Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie semaglutylu 0,5 mg związane było z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała niż stosowanie inhibitorów SGLT-2: SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,62 kg [95%CI: -1,22; -0,01], $p<0,05$; SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-0,88 kg [95%CI: -1,53; -0,23], $p<0,05$; SEM 0,5 mg vs DAPA: MD=-0,80 kg [95%CI: -1,42; -0,18], $p<0,05$.

Tab. 2. Wyniki analizy skuteczności SEM 1 mg vs inhibitory SGLT-2.

Punkt końcowy	Wyniki
HbA_{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie semaglutylu 1 mg związane jest z istotnie statystycznie większą redukcją HbA_{1c} niż stosowanie inhibitorów SGLT-2: SEM 1 mg vs CANA: MD=-0,71% [95%CI: -0,92; -0,48], $p<0,05$; SEM 1 mg vs EMPA: MD=-0,79% [95%CI: -1,04; -0,53], $p<0,05$; SEM 1 mg vs DAPA: MD=-0,80% [95%CI: -1,02; -0,57], $p<0,05$.
Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie semaglutylu 1 mg związane było z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała niż stosowanie inhibitorów SGLT-2: SEM 1 mg vs CANA: MD=-1,98 kg [95%CI: -2,56; -1,40], $p<0,05$; SEM 1 mg vs EMPA: MD=-2,24 kg [95%CI: -2,86; -1,61], $p<0,05$; SEM 1 mg vs DAPA: MD=-2,17 kg [95%CI: -2,75; -1,57], $p<0,05$.

Porównanie z placebo (dostosowanie insulinoterapii) w populacji chorych leczonych insuliną bazową i metforminą, z HbA_{1c} > 8% i BMI > 35 kg/m² (badanie SUSTAIN 5)

Badanie **SUSTAIN 5** to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy IIIa, w którym porównano zastosowanie semaglutynu podawanego podskórnie (w dawkach: 0,5 mg i 1 mg) z placebo (dostosowanie insulinoterapii) w połączeniu z insuliną bazową (INS) lub insuliną bazową i metforminą (INS + MET).

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

Tab. 3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA

Punkt końcowy	Wyniki
HbA_{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA _{1c} w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: MD=-1,35 p.p. [95% CI: -1,61; -1,10], p<0,0001; MD= 14,79 mmol/mol [95% CI: -17,54; -12,03], p<0,0001.
Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie SEM 0,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w porównaniu do PLA. Otrzymano następujące wyniki: MD=-2,31 kg [95%CI: -3,33; -1,29], p<0,0001.
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%	W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10% w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=3,23 [95%CI: 1,01; 10,27], p=0,048; RD=0,06 [95%CI: 0,004; 0,12], p=0,04; NNT _{95%} =17 [95% CI: 9; 261].
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SF-36v2	W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza DTSQ	W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z PLA (MD=1,48 [95%CI: 0,14; 2,82], p<0,05).
Zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.
Zgony	W badaniu nie zgłoszono żadnych zgonów.
Hipoglikemia	Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia; nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia; ciężka hipoglikemia Częstości występowania ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii; nocnej, ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii były porównywalne w grupach semaglutynu 0,5 mg i placebo. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

Punkt końcowy	Wyniki
Zożądco wo -jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	<p>Nudności</p> <p>Częstość występowania nudności była istotnie statystycznie większa w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące wyniki: Nudności: OR=2,71 [95%CI: 1,02 ; 7,23], p=0,046; RD=0,07 [95%CI: 0,004; 0,13], p=0,04; NNH_{50,000}=14 [95%CI: 7; 256].</p> <p>Wymioty, biegunka</p> <p>Częstości występowania wymiotów i biegunki były porównywalne w grupach semaglutylu 0,5 mg i placebo. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>

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

Punkt końcowy	Wyniki
HbA _{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA _{1c} w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: MD=-1,75 p.p. [95% CI: -2,01; -1,50], p<0,0001; MD=-19,18 mmol/mol [95% CI: -21,95; -16,42], p<0,0001.
Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie SEM 1 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w porównaniu do PLA. Otrzymano następujące wyniki: MD=-5,06 kg [95%CI: -6,08; -4,04], p<0,0001.
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%	W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10% w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=11,30 [95%CI: 3,88 ; 32,92], p<0,0001; RD=0,23 [95%CI: 0,15; 0,31], p<0,0001; NNT _{50,000} =5 [95% CI: 4; 7].
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SF-36v2	W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza DTSQ	W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z PLA (MD=2,22 [95%CI: 0,87; 3,56], p<0,05).
Zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 1 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 1 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.
Zgony	W badaniu nie zgłoszono żadnych zgonów.
Hipoglikemia	<p>Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia; nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia; ciężka hipoglikemia</p> <p>Częstości występowania ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii; nocnej, ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii były porównywalne w grupach semaglutylu 1 mg i placebo. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>

Punkt końcowy	Wyniki
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego była porównywalna w grupach SEM 1 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	<p>Nudności, wymioty, biegunka</p> <p>Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nudności: OR=4,27 [95%CI: 1,67; 10,92], p=0,002; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,20], p=0,001; NNH_{52 tyg.}=8 [95%CI: 5; 20]. • Wymioty: OR=4,17 [95%CI: 1,35; 12,92], p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,15], p=0,007; NNH_{52 tyg.}=11 [95%CI: 6; 44]. • Biegunka: OR=4,83 [95%CI: 1,02; 22,81], p=0,047; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,03; NNH_{52 tyg.}=18 [95%CI: 9; 176].

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

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

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

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

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

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

- Udar niezakończony zgonem: HR=0,61 [0,38; 0,99], p=0,04.
- Nowa lub pogarszająca się nefropatia: HR=0,64 [0,46; 0,88], p=0,005.

- Zabieg rewaskularyzacji: HR=0,65 [0,50; 0,86], p=0,003.

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

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

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

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

Wnioski

Wyniki metaanalizy sieciowej Kanters 2019 wykazały, że stosowanie semaglutynu (w dawce 0,5 mg i 1 mg) w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 związane jest z istotnie statystycznie większą redukcją poziomu HbA_{1c}, stężenia glukozy na czczo (FPG) oraz masy ciała.

U chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia INS±MET (badanie SUSTAIN 5) wykazano przewagę semaglutynu niezależnie od dawki (0,5 mg lub 1 mg) nad placebo (dostosowanie insulinoterapii) w zakresie:

- kontroli glikemii (w szczególności: redukcja HbA_{1c} oraz większy odsetek chorych z HbA_{1c} < 7% i ≤ 6,5%);
- redukcji masy ciała (również redukcja BMI oraz większy odsetek chorych z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%);
- jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DT SQ.

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

Ograniczenia badań związane z szerszą niż wnioskowana populacją, są identyczne jak raportowane w przednim raporcie HTA, i zostały zaakceptowane przez analityków AOTMiT (pozytywna Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r.).

Powyższe wyniki porównania stosowania semaglutynu niezależnie od dawki dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad inhibitorami SGLT-2 w populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych MET±SUL, a także o przewadze nad placebo (tj. dostosowaniem insulinoterapii) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych INS±MET. Jednocześnie wyniki wskazują, że semaglutyd był dobrze tolerowany w obu

populacjach, przy profilu bezpieczeństwa podobnym do innych analogów receptora GLP-1.

Agoniści receptora GLP-1, w tym semaglutyd podawany podskórnie, oraz inhibitory SGLT2, spośród wszystkich leków stosowanych w leczeniu cukrzycy, poza wpływem na kontrolę glikemii, mają również udowodniony wpływ na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych.¹ Wyniki dotyczące skuteczności semaglutynu w zakresie redukcji występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zostały szczegółowo przedstawiono i opisane w badaniu SUSTAIN 6 (badanie włączone w niniejszym przeglądzie jako dodatkowe dowody naukowe).

Ponadto, jak wskazują najnowsze wytyczne ESC/EASD z 2019 r.² semaglutyd, w celu redukcji liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, zalecany jest u chorych z cukrzycą typu 2 oraz potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub bardzo wysokim/wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Definicja bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego przyjęta we wnioskowanym wskazaniu jest zgodna z przedstawioną w wytycznych ESC/EASD z 2019r.

Dlatego też mając na uwadze powyższe wytyczne kliniczne, wyniki metaanalizy sieciowej Kanters 2019 oraz wyniki badania SUSTAIN 5, a także dodatkowe dowody naukowe dla semaglutynu podawanego podskórnie dotyczące addytywnego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy (badanie SUSTAIN-6) należy wskazać, że **leczenie semaglutynem oferuje istotne dodatkowe korzyści dla chorych względem leczenia inhibitorami SGLT-2 i placebo w analizowanych populacjach chorych. Rozszerzenie aktualnie obowiązującego wskazania refundacyjnego semaglutynu ma na celu zapewnienie dostępu do leczenia w większym stopniu zgodnego z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w zakresie postępowania u chorych na cukrzycę.**

Słowa kluczowe

semaglutyd podawany podskórnie, cukrzyca typu 2, analiza kliniczna

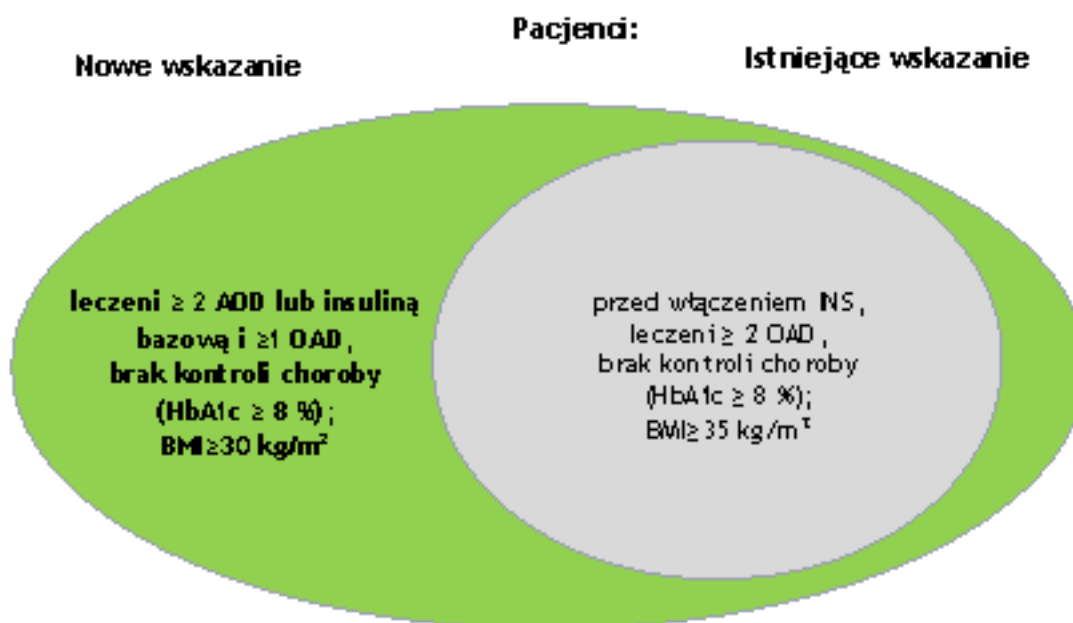
1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutynu podawanego podskórnie (Ozempic®) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie wskazania, w którym finansowany jest obecnie semaglutyd podawany podskórnie, tj. leczenie cukrzycy typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z określonym poziomem HbA_{1c} \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ryc. 1. Zakres wskazań dla semaglutylu podawanego podskórnie, u chorych z cukrzycą typu 2 oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym.



OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe (bez insuliny)

Za komparatory dla semaglutylu podawanego podskórnie w analizowanej populacji chorych przyjęto

- u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD (metforminą i pochodną sulfonilomocznika) z BMI w zakresie 30-35 kg/m²: **inhibitory SGLT-2**;
- u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 1 OAD (metforminą) i insuliną bazową, z BMI ≥ 30 kg/m²: **intensyfikację leczenia insuliną** (dostosowanie insulinoterapii).

Jako komparatory w ramach inhibitorów SGLT-2 uwzględniono poszczególne substancje czynne w dawkach refundowanych w Polsce: kanagliflozyna 100 mg, empagliflozyna 10 mg, dapagliflozyna 10 mg.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (████████████████████ Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020).

2 Analiza problemu decyzyjnego

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

[REDAKTOWANE] Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylidu podawanego podskórnie wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA _{1c} \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: <ol style="list-style-type: none"> 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu.
Intencja (I)	Semaglutyd (Ozempic®, [REDAKTOWANE])
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych nieskutecznie leczonych \geq 2 OAD z BMI w zakresie 30-35 kg/m²: inhibitory SGLT-2; • u chorych nieskutecznie leczonych \geq 1 OAD i insuliną bazową z BMI \geq 30 kg/m²: intensyfikacja leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii).
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • Kontrola glikemii <ul style="list-style-type: none"> ◦ poziom HbA_{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej; ◦ poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; ◦ poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; ◦ skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej; ◦ odsetek pacjentów z HbA_{1c} < 7%; ◦ odsetek pacjentów z HbA_{1c} \leq 6,5%; ◦ odsetek pacjentów z HbA_{1c} < 7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze. • Masa ciała

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> o zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej; o zmiana BMI w stosunku do wartości początkowej; o zmiana obwodu talii w stosunku do wartości początkowej; o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała $\geq 5\%$; o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała $\geq 10\%$. • Wpływ na układ sercowo-naczyniowy <ul style="list-style-type: none"> o poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej; • Gospodarka lipidowa <ul style="list-style-type: none"> o poziom TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom wolnych kwasów tłuszczowych - zmiana w stosunku do wartości początkowej. • Jakość życia <ul style="list-style-type: none"> o ocena za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36 v2; o ocena za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane śmiertelne; • Poważne zdarzenia niepożądane śmiertelne; • Zgony; • Ciężkie zdarzenia niepożądane śmiertelne; • Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane śmiertelne; • łagodne zdarzenia niepożądane śmiertelne; • Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • Hipoglikemia; • Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego; • Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane; • Inne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną; • badania wtórne; • badania oceniające efektywność praktyczną.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Cukrzyca jest chorobą społeczną - na świecie chorobowość przekracza 1% i stale rośnie. Według prognoz przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie ~360 mln osób chorych na cukrzycę, a w 2040 r. - ~640 mln. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a najbardziej u osób w średnim wieku (45-64 lat). Zjawiskowo to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku, a nie jak dotychczas - zwiększenia chorobowości wraz z wiekiem. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nieznana (nierozpoznana). ONZ uznała cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną.³

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

Według najnowszych danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, ang. *International Diabetes Federation*) z 2019 r. 463 mln osób (wiek 20-79 lat) na świecie choruje na cukrzycę, co stanowi 9,3% populacji osób dorosłych, z czego ponad połowa chorych pozostaje niezdiagnozowana. Szacowana liczba chorych w 2030 r. (przy 51% wzroście) wynosi 578 mln, a w 2045 r. - 700 mln (odpowiednio 10,2% i 10,9% populacji). Liczbę zgonów z powodu cukrzycy szacuje się na 4,2 mln, natomiast całkowite wydatki zdrowotne związane z cukrzycą 760,3 biliony USD (zakłada się, że wydatki na zdrowie dla osób z cukrzycą są średnio dwukrotnie większe niż dla chorych bez cukrzycy). Na świecie zdecydowaną większość, tj. około 90% przypadków cukrzycy stanowi cukrzyca typu 2.⁴

Wg IDF liczbę chorych na cukrzycę w Europie w 2019 r. oszacowano na 59 mln, natomiast w kolejnych latach, tj. 2030 r. i 2045 r. odpowiednio na 66 mln i 68 mln.⁴

Zgodnie z danymi IDF z 2019 r. liczbę chorych na cukrzycę w Polsce (w wieku 20-79 lat) oszacowano na 2 344 600 [95%CI: 1 702 300; 6 313 700] chorych, a odsetek chorych niezdiagnozowanych oszacowano na 42,2%. Chorobowość wynosi 8,1% [95%CI: 5,9; 21,9] (dla kraju) oraz 6,1% [95%CI: 4,3; 22,3] (wartość skorygowana o wiek do porównania między innymi i krajami). Oszacowana wg IDF liczba zgonów w Polsce z powodu cukrzycy wyniosła 18 536. Roczne wydatki (ze środków publicznych i dla chorego łącznie) związane z cukrzycą, w tym m. in. koszty związane ze świadczeniami usług zdrowotnych (profilaktyka i leczenie) oraz pomocą w nagłych przypadkach, wyniosły 923,5 USD na 1 osobę z cukrzycą (w wieku 20-79 lat).⁴

W latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce.⁵ Został on sfinansowany z funduszy Ministerstwa Zdrowia. Celem projektu była ocena jakości opieki diabetologicznej w kilka lat po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej.

W ramach projektu kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów w 39 różnych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. Dane zawarte w kwestionariuszach zawierały pytania o: wiek, płeć, BMI (wskaźnik masy ciała, ang. *body mass index*), typ i czas trwania cukrzycy, rodzaj leczenia hipoglikemizującego, HbA_{1c} (hemoglobina glikowana, ang. *glycated hemoglobin*), profile glikemii, lipidogram, ciśnienie tętnicze, powikłania cukrzycy, choroby towarzyszące i ich leczenie oraz inne aspekty opieki. Kwestionariusze były analizowane w centralnym ośrodku.⁵

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

Leczenie skojarzone dwoma lekami doustnymi było stosowane w badanej grupie u 22,3% chorych z cukrzycą typu 2 (MET+SUL - 20,3%; SUL + akarboza - 1,4%. MET + akarboza - 0,6%).⁵

Biorąc pod uwagę fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90% do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że dane dotyczące zapadalności i chorobowości dla tego typu cukrzycy odzwierciedlają zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2 oraz przewiduje się zachowanie trendu wzrostu w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Zapadalność na cukrzycę typu 2 rośnie z wiekiem (niewielka przed 30 r.ż.), pomimo rozpoznawania choroby u coraz młodszych osób. Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, a umieralność - ok. 15 na 100 000 osób, przy czym większość zgonów, tj. 70% powodują powikłania sercowo-naczyniowe.⁶

W 2019 r. NFZ opublikował raport na temat cukrzycy, wg którego w Polsce w 2014 r. na cukrzycę chorowało 2,55 mln osób dorosłych (4-letnia chorobowość rejestrowana na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach). W 2018 r. liczba ta wzrosła do 2,86 mln, co stanowi 9,1% populacji dorosłych. Dodatkowo w 2018 r. na cukrzycę chorowało 22,0 tys. dzieci i młodzieży, tj. 3,2 % populacji dzieci i młodzieży.⁷ W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania cukrzycy w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018 w Polsce na podstawie danych opublikowanych w raporcie NFZ z 2019 r. (dane na podstawie danych NFZ i GUS).

Tab. 6. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ).⁷

Rok	Liczba chorych w tys. - ogółem	% populacji dorosłych	Współczynnik chorobowości na 1000 dorosłych - ogółem	Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych - ogółem
2013	2 485	7,9%	78,9	77,6
2014	2 550	8,1%	80,9	78,2
2015	2 613	8,3%	82,9	78,9
2016	2 709	8,6%	85,9	80,5
2017	2 794	8,9%	88,7	81,9
2018	2 864	9,1%	91,0	82,9

W latach 2013-2018 zachorowalność rejestrowana na cukrzycę (obliczona na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) wzrosła wśród osób dorosłych o 13,7%. Jedynie w połowie za ten wzrost odpowiada zmiana struktury demograficznej.⁷ W poniższej tabeli przedstawiono zapadalność i współczynnik zachorowalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych na przestrzeni lat (2013-2018).

Tab. 7. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018.⁷

Rok	Zachorowalność w tys. - ogółem	Współczynnik zapadalności na 1 000 dorosłych osób - ogółem
2013	301,4	9,6
2014	326,0	10,3
2015	331,3	10,5
2016	341,4	10,8
2017	337,0	10,7
2018	342,6	10,9

W poniższej tabeli przedstawiono prognozę zachorowalności w trzech wariantach (w zależności od przyjętej metodyki; rozdz. 7 raportu NFZ⁷) dla lat 2019-2025.

Tab. 8. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019-2025.⁷

Rok	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
2019	350,4	355,5	352,5
2020	354,1	364,4	358,4
2021	357,7	373,5	364,3
2022	361,3	382,7	370,2
2023	364,7	392	375,9
2024	368,1	401,5	381,7
2025	371,4	411	387,4

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

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

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej,
- 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny,
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina,
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika,
- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,
- 85.0, Hormony trzustki - glukagon,
- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny,
- 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1.

Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z określonym poziomem HbA_{1c} \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.³

Ponadto, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd), inhibitory DPP-4 (preparaty sitagliptyny, witalagliptyny, saksagliptyny oraz linagliptyny), glinidów (pochodnych metyglinidu i fenyloalaniny) - repaglinid oraz pochodna sulfonilomocznika - glikwidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rosiglitazon - lek będący przedstawicielem glitazonów (pochodne tiazolidynodionu).⁹ Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynidionu - pioglitazon.

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

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie semaglutylu podawanego podskórnie oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności do analizy włączano prace, w których semaglutyd porównywano bezpośrednio z komparatorami (badania *head-to-head*), a w przypadku ich braku za spełniające kryteria włączenia uznawano także opracowania wtórne.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
 - o biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Polsce: pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej metforminę i pochodną sulfonylomocznika lub insulinę bazową w skojarzeniu z metforminą
 - o w ramach strategii poszukiwania badań z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych kryteria włączenia rozszerzono do populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą + pochodną sulfonylomocznika lub insuliną bazową + metforminą, bez uwzględnienia wyjściowego HbA_{1c}, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego;

Interwencja (I):

- semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w dawkach podtrzymujących wskazanych w ChPL¹⁰ (0,5 mg i 1 mg¹);

Komparatory (C):

- u chorych leczonych ≥ 20AD z BMI w zakresie 30-35 kg/m²:
 - o inhibitory SGLT-2²;

¹ Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego semaglutylu: „Dawka początkowa wynosi 0,25 mg semaglutylu raz na tydzień. Po 4 tygodniach dawkę należy zwiększyć do 0,5 mg raz na tydzień. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 0,5 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na tydzień, w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii”. Dawka 0,25 mg nie jest zatem dawką podtrzymującą i jest stosowana wyłącznie przejściowo w momencie rozpoczynania leczenia (4 tygodnie). W związku z tym w niniejszej analizie uwzględniono dawki 0,5 mg i 1 mg.

² empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna - w dawkach refundowanych w Polsce

- u chorych leczonych ≥ 10 AD i insuliną bazową:
 - dostosowanie insulinoterapii (placebo);

Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

- kontrola glikemii
 - poziom HbA_{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7%;
 - odsetek pacjentów z HbA_{1c} $\leq 6,5\%$;
 - odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze;
 - masa ciała
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej;
 - zmiana BMI w stosunku do wartości początkowej;
 - zmiana obwodu talii w stosunku do wartości początkowej;
 - odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$;
 - odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$;
 - wpływ na układ sercowo-naczyniowy
 - poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - gospodarka lipidowa
 - poziom TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom wolnych kwasów tłuszczowych - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - jakość życia
-

- o ocena za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36v2;
- o ocena za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- Zdarzenia niepożądane łącznie;
- Poważne zdarzenia niepożądane łącznie;
- Zgony;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie;
- Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie;
- Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie;
- Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- Hipoglikemia;
- Zdarzenia niepożądane układu serowo-naczyniowego;
- Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane;
- Inne zdarzenia niepożądane.

Rodzaj badań:

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

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

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie semaglutylidu podawanego podskórnie w analizowanej populacji chorych (w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, z HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym). Ponadto nie prowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających.

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

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

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

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin lub Japonii,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia semaglutydem,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),
- publikacje w językach innych niż język polski i język angielski.

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 29 kwietnia 2020 r.,
- EMBASE z datą odcięcia 29 kwietnia 2020 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 29 kwietnia 2020 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia z datą odcięcia 29 kwietnia 2020 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp: 29.04.2020 r.), w tym:

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

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

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 29 kwietnia 2020 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, patrz Tab. 9, Tab. 10, Tab. 11, Tab. 12, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W bazie EMBASE uwzględniono zapytania dotyczące randomizowanych badań klinicznych, opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej, natomiast w bazach MEDLINE (PubMed) i *the Cochrane Library* ze względu na mniejszą liczbę trafień, nie zastosowano ograniczenia dotyczącego typu publikacji.

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

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

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce) po nieskuteczności terapii metforminą pochodną sulfonilomocznika. Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 możliwe było na podstawie odnalezionej metaanalizy sieciowej (opracowanie wtórne).

Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu podawanego podskórnie w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 29.04.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	semaglutide [nm]	137
#2	semaglutide [tw]	364
#3	Ozempic	365
#4	Ozempic [tw]	12
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	365

Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu podawanego podskórnie w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 29.04.2020 r.

Klasyfikacja	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'semaglutide' /exp	1 043
#2	semaglutide	1 103
#3	Ozempic	29
#4	#1 OR #2 OR #3	1 103
#5	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 834 159
#6	'review' /exp OR ((literature NEAR/3 review*):ab,ti) OR 'meta analysis' /exp OR 'systematic review' /exp	2 926 004
#7	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 OR 'retracted article'	279 415
#8	#6 AND #7	220 754
#9	((systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti) OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti	333 760
#10	'retrospective study' /de	905 659
#11	real AND world	95 314
#12	effectiveness	832 566
#13	practical	298 348
#14	#5 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3 861 369
#15	#4 AND #14	681

Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu podawanego podskórnie w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 29.04.2020 r.

Klasyfikacja	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	semaglutide	362
#2	Ozempic	10
#3	#1 OR #2	362
#4	#3 in Cochrane Reviews	2
#5	#3 in Cochrane Protocols	2
#10	#3 in Trials	358

Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu podawanego podskórnie w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 29.04.2020 r.

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

3.4 Selekcja informacji

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

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

3.5 Ocena wiarygodności badań

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad¹¹ i COCHRANE¹² a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR (patrz aneksy 14.2, 14.3 i 14.4).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

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

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.1 a ocenę jakości opracowań wtórnych - w rozdz. 4.1.1 i 14.1.

W aneksie 14.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.7 Analiza statystyczna

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

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010 i w programie RevMan wersja 5.3.5.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania semaglutylu w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library*) lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 29 kwietnia 2020 r. (patrz rozdz. 3.1.1, 3.3).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 57 publikacji, spośród których 51 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.6).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.5).

Diagram wg QUOROM¹³/PRISMA¹⁴, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 7 opracowań wtórnych (Li 2018, Witkowski 2018, Avgerinos 2019, Kanters 2019, Zhu 2019, CADTH 2019, Hussein 2020).

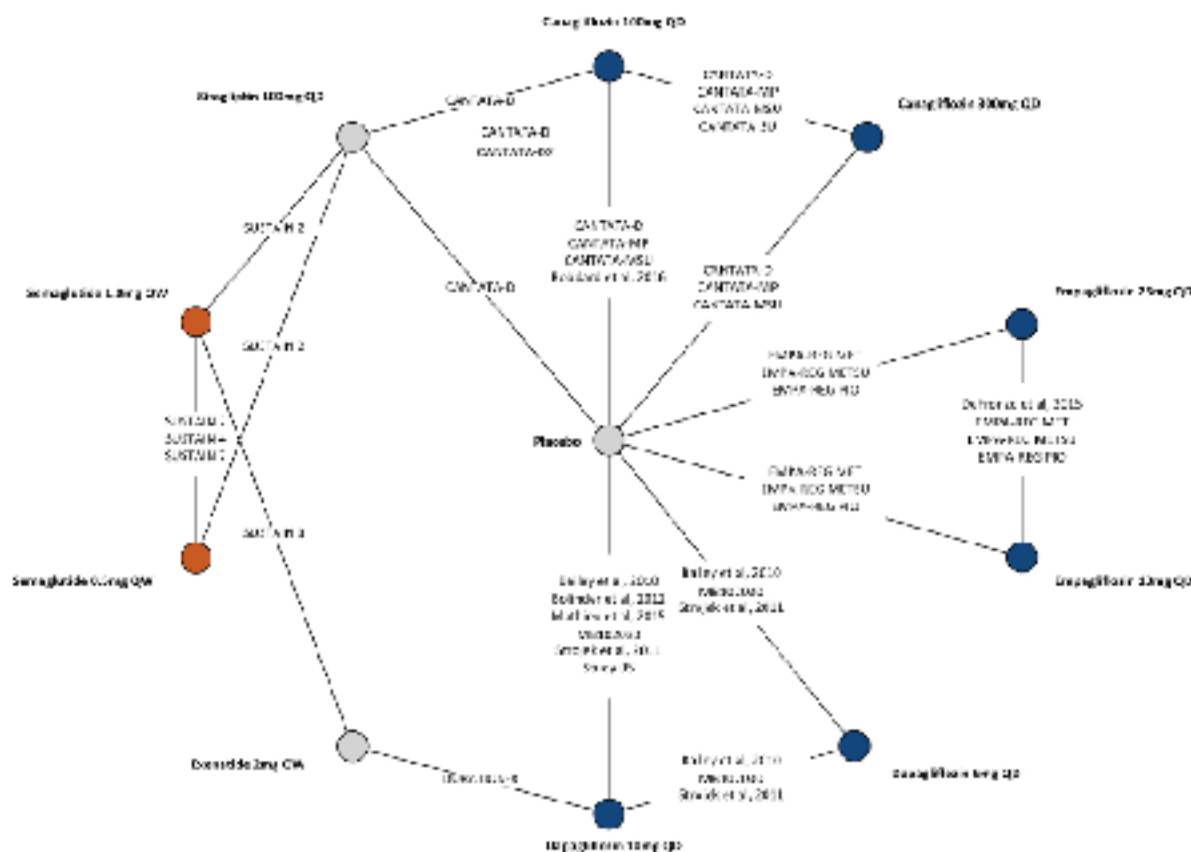
Kanters 2019

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej **Kanters 2019** była ocena skuteczności semaglutylu podawanego podskórnie w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z nieodpowiednią kontrolą glikemii podczas leczenia za pomocą 1-2 doustnych leków przeciwcukrzycowych. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych w bazach: MEDLINE, EMBASE i CENTRAL z datą odcięcia 16 sierpnia 2017 r. (pierwotnie 5 kwietnia 2016r.). Dodatkowo przeszukiwano materiały konferencyjne: *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, *International Diabetes Federation*, EASD and ADA. Do przeglądu kwalifikowane badania (III fazy) opublikowane w języku angielskim, w których oceniano skuteczność semaglutylu podawanego podskórnie (w dawce 0,5 mg lub 1 mg) lub inhibitora SGLT-2 w populacji dorosłych chorych (w wieku ≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2 leczonych uprzednio 1-2 OAD.

Do przeglądu systematycznego włączono 21 badań (48 publikacji). Włączone badania były podobne pod kątem charakterystyki początkowej populacji chorych. Przedstawiono wyniki po 26 \pm 4 tygodniach obserwacji dla następujących punktów końcowych: zmiana poziomu HbA_{1c}; odsetek chorych z HbA_{1c} <7,0%; zmiana masy ciała, zmiana skurczowego ciśnienia krwi (SBP), zmiana stężenie glukozy na czczo (FPG).

Na poniższym schemacie przedstawiono schemat przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.

Ryc. 2. Schemat metaanalizy sieciowej Kanters 2019.



Wyniki metaanalizy sieciowej Kanters 2019 przedstawiono w rozdz. 5 (wyniki dotyczące skuteczności).

Autorzy przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej Kanters 2019 wskazują, że niemożliwe było przeprowadzenie porównań pośrednich (w ramach metaanalizy) w zakresie bezpieczeństwa ze względu na przerwanie sieci lub brak danych dla okresu obserwacji 26±4 tygodnie (raportowanie punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa dla SEM i inhibitorów SGLT2 w różnych okresach obserwacji).

Avgerinos 2018

Celem przeglądu systematycznego **Avgerinos 2018** była ocena wpływu leczenia analogami receptora GLP-1 na punkty końcowe związane z nerkami i retinopatią cukrzycową u dorosłych chorych z cukrzyca typu 2. Randomizowanych badań klinicznych poszukiwano w bazach MEDLINE, EMBASE i *Cochrane Library* z datą odciążenia 11 czerwca 2018 r. Ostatecznie włączono 117 publikacji opisujących 60 randomizowanych badań klinicznych. W przeglądzie Avgerinos 2018 uwzględniono wyniki badania SUSTAIN 5. W badaniu przedstawiono metaanalizę wyników dla semaglutynu na podstawie badań włączonych do przeglądu. Nie wykazano istotnie statystycznie większej częstości występowania retinopatii cukrzycowej ani zwiększonego stosunku albuminy do kreatyny w moczu (mg/g) w grupie SEM w porównaniu z analizowanymi aktywnymi komparatorami.

CADTH 2019

Celem przeglądu systematycznego **CADTH 2019** była ocena korzystnych i szkodliwych skutków leczenia semaglutydem podawanym podskórnie w zalecanej dawce w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, niewystracząco kontrolowanych za pomocą diety i ćwiczeń lub połączenia diety i ćwiczeń z jedną z następujących terapii: MET, MET+SUL lub INS+MET. W tym celu przeszukano bazy MEDLINE i EMBASE pod kątem opublikowanych i nieopublikowanych randomizowanych badań klinicznych. Początkowe przeszukiwanie zostało zakończone 21 grudnia 2018 r. Kolejno wprowadzono regularne powiadomienia w celu aktualizacji wyszukiwania przed spotkaniem *CADTH Canadian Drug Expert Committee*. Ostatecznie do przeglądu włączono 8 badań, w tym badanie SUSTAIN 5. Wyniki badania w obszarze oceny bezpieczeństwa są spójne z wyniki przedstawionymi w niniejszej analizie klinicznej (wyniki dotyczące skuteczności dla badania SUSTAIN 5 są zaczerpnięte - wyniki w odpowiednich subpopulacjach chorych stosujących SEM w drugiej/trzeciej linii leczenia).

Hussein 2020

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej **Hussein 2020** było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2 i analogów receptora GLP-1 u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. W tym celu przeszukano bazy PubMed, *Cochrane* i *Web of Science* pod kątem randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano aktywne interwencje, tj. analogi receptora GLP-1 i inhibitory SGLT2 lub interwencję z placebo/terapią standardową. Ostatecznie do przeglądu włączono 64 badania spełniające kryteria włączenia, w tym badanie SUSTAIN 5, uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej. Wyniki przeglądu wskazują, że semaglutyd powoduje istotnie statystycznie większą redukcję HbA_{1c} w porównaniu do placebo oraz inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny; 24 tyg. okres obserwacji; łączna analiza dla wszystkich dawek). Wykazano również, że stosowanie długodziałających analogów receptora GLP-1 związane jest z istotnie statystycznie większą redukcją HbA_{1c} po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do inhibitorów SGLT-2 (MD=0,28% [95%CI: -0,47; -0,10]).

Li 2018

Celem metaanalizy **Li 2018** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu w leczeniu cukrzycy typu 2. Randomizowane badania kliniczne wyszukiwano w bazach: PubMed, *Cochrane Library*, Embase, *ClinicalTrials.gov* z datą odcięcia do 18 stycznia 2018 r. Do przeglądu włączono 11 badań. Wyniki badania SUSTAIN 5, które zostało włączone do przeglądu systematycznego Li 2018 są spójne z wynikami, w niniejszej analizie klinicznej.

Witkowski 2018

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej **Witkowski 2018** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa analogów receptora GLP-1 jako terapii dodanej do insuliny w monoterapii lub w połączeniu z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym w leczeniu cukrzycy typu 2. Badania włączone do przeglądu pochodziły z przeglądu systematycznego Witkowski 2018 (patrz opis powyżej). Ostatecznie do przeglądu włączono 12 badań, w tym badanie SUSTAIN 5. Wyniki analizy wskazują, że semaglutyd w dawce 1 mg powoduje istotnie statystycznie większą redukcję HbA_{1c} i masy ciała w porównaniu do innych analogów receptora GLP-1 u chorych przyjmujących wcześniej insulinę. Najczęstsze występujące

zdarzenia niepożądane to zdarzenia żołądkowo-jelitowe. Uważa się jednak, że są zależne od dawki leku i mogą ustępować z czasem. Wyniki analizy wskazują na porównywalną częstość występowania żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących SEM oraz inne analogi receptora GLP-1, co wskazuje na to, że większa skuteczność SEM nie jest związana z większym ryzykiem zdarzeń niepożądanych (w porównaniu do analogów GLP-1).

Tab. 13. Włtkowski 2018. Wyniki metaanalizy sieciowej. Mediany rang [95%CI].

Comparator	CTR in HbA _{1c}	HbA _{1c} < 7%	HbA _{1c} ≥ 6.4%	CTR in FPG	CTR in weight	≥ 4% weight loss	Nausea	Vomiting	Diarrhea
Semaglutide 0.5 mg QW	3 (2, 3)	2 (2, 3)	3 (2, 7)	3 (1, 3)	4 (2, 6)	3 (2, 4)	3 (2, 3)	4 (2, 8)	9 (5, 11)
Semaglutide 1.0 mg QW	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 1)	1 (1, 2)	6 (5, 9)	6 (4, 10)	10 (5, 11)
Aliqalpaik 30 mg QW	4 (3, 7)	6 (4, 10)	5 (3, 10)	9 (4, 16)	8 (5, 10)		5 (4, 10)	4 (2, 9)	9 (5, 11)
Dulaglutide 1.5 mg QW	5 (4, 8)	5 (4, 9)	7 (5, 10)	3 (2, 5)	4 (2, 5)		11 (6, 11)	11 (5, 11)	8 (4, 11)
Escanatide 10 µg BID	6 (4, 8)	8 (5, 10)	7 (4, 10)	5 (4, 8)	3 (2, 5)		9 (7, 11)	7 (4, 10)	7 (5, 10)
Insulin glargine QD [†]	9 (5, 11)	9 (5, 10)	9 (5, 10)	6 (4, 10)	9 (7, 10)	4 (4, 6)	2 (1, 3)	5 (1, 10)	2 (1, 6)
Insulin glargine TID [†]	8 (4, 10)	5 (4, 8)	4 (2, 8)	7 (4, 10)	10 (7, 11)	6 (4, 6)	1 (1, 3)	6 (2, 10)	1 (1, 3)
Insulin Tard [†]	7 (5, 10)	8 (5, 10)	8 (4, 10)	10 (6, 10)	11 (9, 11)		10 (7, 11)	1 (1, 3)	4 (1, 8)
Liraglutide 1.8 mg	3 (2, 3)	3 (2, 4)	2 (1, 4)	11 (10, 11)	3 (2, 4)		8 (5, 11)	9 (5, 11)	7 (4, 11)
Lixisenatide 30 µg QD	4 (3, 10)	8 (5, 10)	8 (4, 10)	6 (4, 9)	6 (5, 7)	3 (1, 3)	7 (5, 9)	10 (7, 11)	5 (3, 9)
Placebo [†]	11 (10, 11)	11 (11, 11)	11 (11, 11)	6 (4, 9)	8 (7, 10)	5 (4, 6)	4 (4, 5)	2 (1, 4)	3 (2, 5)

Najwyższe i drugie w kolejności najwyższe mediany rang zostały zaznaczone na zielono i niebiesko. BID (ang. *twice daily*) - dwa razy dziennie; CFB (ang. *change from baseline*) - zmiana w stosunku do wartości początkowej; FPG (ang. *fasting plasma glucose*) - stężenie glukozy na czczo w osoczu; HbA_{1c} (ang. *glycated hemoglobin*) - hemoglobina glikowana; QD (ang. *once daily*) - raz dziennie; QW (ang. *once weekly*) - raz w tygodniu; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze skurczowe; TD (ang. *trice-daily*) - trzy razy dziennie.

Zhu 2019

Celem meta-analizy **Zhu 2019** była ocena bezpieczeństwa analogów receptora GLP-1 podawanych raz w tygodniu, w zakresie ryzyka sercowo-naczyniowego i rzadkich zdarzeń niepożądanych. W bazach PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library* poszukiwano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. randomizowanych badań klinicznych oceniających głównie ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych analogami receptora GLP-1 w porównaniu do stosowania placebo lub aktywnego leku (doustny lek przeciwocukrzycowy/insulina). Ostatecznie w metaanalizie uwzględniono 41 badań. Wyniki badania SUSTAIN 5 uwzględnione w przeglądzie są spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie klinicznej.

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- Kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- Selekcji badań,
- Jakości badań,

- Wskazania konfliktu interesu.

Większość opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej charakteryzowała się niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań. Opracowanie CADTH 2019 charakteryzuje się umiarkowaną jakością wg skali AMSTAR 2. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawiono w rozdz. 14.1.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo semaglutynu podawanego podskórnie w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej (patrz rozdz. 8) semaglutynu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych dla analizowanego problemu decyzyjnego, poszukiwano badań przeprowadzonych w dwóch populacjach chorych:

- u chorych leczonych ≥ 2 OAD - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika,
- u chorych leczonych ≥ 1 OAD i insuliną bazową - po nieskuteczności insuliny bazowej dodanej do metforminy.

Prace zidentyfikowane w procesie przeszukiwania poszczególnych baz oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 70 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM¹³/PRISMA¹⁴, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą \pm pochodną sulfonylomocznika (zamiast chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika) lub insuliną bazową \pm metforminą (zamiast chorych leczonych insuliną bazową i metforminą) bez uwzględnienia wyjściowego HbA_{1c}, BMI oraz bez uwzględnienia ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do dnia 29 kwietnia 2020 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące semaglutyn podawany podskórnie z placebo jako terapią dodaną do INS lub MET + INS (badanie SUSTAIN 5).

W zakresie populacji chorych leczonych ≥ 2 OAD (po nieskuteczności metforminy \pm pochodnej sulfonylomocznika) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie semaglutynu ze stosowaniem insuliny glargine w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonylomocznika lub bez (badanie SUSTAIN 4¹⁵). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało

wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (insulina g argine).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu podawanego podskórnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce) po nieskuteczności terapii metforminą/pochodną sulfonilomocznika. Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie odnalezionej opublikowanej metaanalizy sieciowej (opracowanie wtórne) Kanters 2019 (patrz rozdz. 4.1)

Badanie SUSTAIN 5 nie było dedykowane ściśle populacji wnioskowanej, tj. populacji chorych z HbA1c $\geq 8\%$ i BMI ≥ 30 kg/m², stosujących co najmniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym. Pomimo możliwości stosowania terapii jednym lekiem przeciwcukrzycowym w badaniu, aż 83% otrzymywało leczenie skojarzone INS+MET. Dodatkowo, pomimo włączenia do badania SUSTAIN 5 chorych z HbA1c w zakresie 7-10% oraz braku szczegółowych kryteriów włączenia w zakresie BMI w badaniu, wyjściowy poziom tych parametrów wynosił odpowiednio HbA1c=8,4% i BMI=31,8 kg/m².

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

Ostatecznie do części właściwej analizy zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne: **badanie SUSTAIN 5 (1 publikacja pełnotekstowa + 2 abstrakty)**, natomiast badanie **SUSTAIN 6 (1 publikacja pełnotekstowa)** zostało opisane w rozdz. 7 jako dodatkowe dowody naukowe.

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

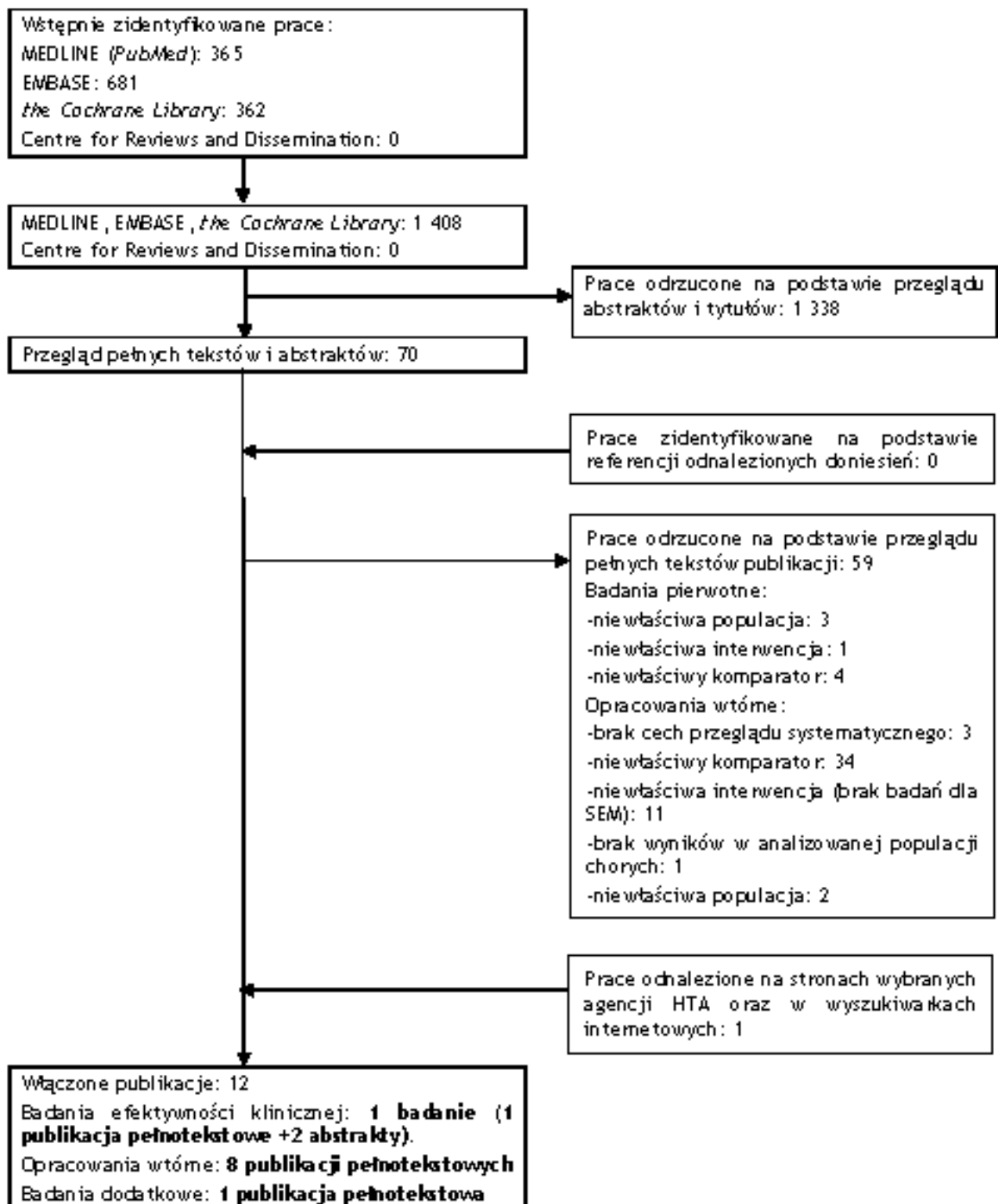
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej semaglutylu podawanego podskórnie przedstawiono w rozdz. 8.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.6

Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla semaglutylu podawanego podskórnie (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylu podawanego podskórnie w dawce 0,5 mg i 1 mg z placebo (dostosowanie insulinoterapii, SUSTAIN 5).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu podawanego podskórnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce) po nieskuteczności terapii metforminą pochodną sulfonilomocznika. Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie odnalezionej opublikowanej metaanalizy sieciowej (opracowanie wtórne) Kanters 2019 (patrz rozdz. 4.1)

Badanie **SUSTAIN 5** to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy IIIa, w którym porównano zastosowanie semaglutylu podawanego podskórnie (w dawkach: 0,5 mg i 1 mg) z placebo w połączeniu z insuliną bazową (INS) lub insuliną bazową i metforminą (INS + MET).

W badaniu SUSTAIN 5 zarówno semaglutyd, jak i placebo stosowane były jako terapia dodana do terapii insuliny bazowej, rozumianej jako przyjmowanie insuliny glargine, insuliny detemir, insuliny degludec i/lub insuliny NPH w dawce minimum 0,25 IU/kg/d i/lub 20 IU/d (zgodnie z kryteriami włączenia do badania). Biorąc to pod uwagę, przyjmowanie placebo w praktyce placebo oznaczało dostosowanie insulinoterapii.

Badanie prowadzone było w 90 ośrodkach klinicznych w 5 krajach pomiędzy grudniem 2014 r., a listopadem 2015 r. Włączono do niego 397 chorych. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana HbA_{1c} w ciągu 30 tyg., a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały między innymi parametry w zakresie oceny zmiany HbA_{1c}, zmiany masy ciała, wpływu na układ sercowo-naczyniowy oraz parametry w zakresie gospodarki lipidowej.

397 pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 odpowiednio do grupy przyjmującej semaglutyd podawany podskórnie w dawce 0,5 mg raz na tydzień, semaglutyd podawany podskórnie w dawce 1 mg raz na tydzień lub placebo podawane podskórnie łącznie z leczeniem podstawowym insuliną bazową (17%) lub insuliną bazową i metforminą (83%) oraz stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami:

- poziom HbA_{1c} na początku badania ($\leq 8\%$ lub $> 8\%$),
- stosowanie metforminy (tak lub nie).

Ostatecznie leczenie rozpoczęło 396 chorych: 132 chorych w grupie SEM 0,5 mg, 131 chorych w grupie SEM 1 mg i 133 chorych w grupie PLA.

Ze względu na zaślepienie badania, tak bardzo jak to możliwe, semaglutyd i placebo były wizualnie identyczne i zapakowane w identyczny sposób, tak aby pacjenci i badacze nie byli w stanie odróżnić testowanych produktów. Dodatkowo, semaglutyd i placebo zostały dopasowane objętościowo podczas leczenia, aby zapewnić zaślepienie w zakresie dawki.

U wszystkich chorych miareczkowanie insuliny oparte było na najniższym z trzech samodzielnie wykonanych kolejnych pomiarów stężenia glukozy we krwi zgodnie

z protokołem. W miarę możliwości dawki insuliny i metforminy miały pozostać stabilne przez okres badania, z wyjątkiem zmniejszenia dawki z powodu hipoglikemii lub przekroczenia określonego poziomu stężenia glukozy we krwi. W tych przypadkach chorym proponowano intensyfikację terapii (tzw. leki ratunkowe). Wzrost podstawowej dawki insuliny był pierwszym wyborem leczenia ratunkowego.

Okres obserwacji w badaniu SUSTAIN 5 wynosił 35 tygodni (w tym 30 tygodni leczenia).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (ang. *full analysis set*).

Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi obu dawek semaglutylu podawanego podskórnie w porównaniu do placebo (*superiority*).

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

Tab. 14. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania , cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
SEM vs PLA							
SUSTAIN 5 (Rodbard 2018)	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne za randomizacją	Równoległe	90 ośrodków w klinicznych w 5 krajach (Niemcy, Japonia, Serbia, Słowacja, Stany Zjednoczone)	396 chorych	35 tygodni (w tym 30 tygodni leczenia)	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, którzy stosowali uprzednio insulinę bazową w monoterapii lub w połączeniu z metforminą	SEM 0,5 mg (N=132) SEM 1 mg (N=131) PLA (N=133)

W grupie SEM 0,5 mg, przez pierwsze 4 tygodnie chorzy przyjmowali dawkę 0,25 mg (raz na tydzień), a następnie 0,5 mg (raz na tydzień), a w grupie SEM 1 mg, chorzy przyjmowali dawkę 0,25 mg (raz na tydzień) przez 4 tygodnie i 0,5 mg (raz na tydzień) przez kolejne 4 tygodnie, a następnie dawkę 1 mg (raz na tydzień). W w grupie PLA chorzy przyjmowali odpowiednie dawki placebo z godnie ze schematem dawkowania SEM.

Tab. 15. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania , cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
SEM vs PLA						
SUSTAIN 5	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Novo Nordisk	Analiza FAS	<i>Superiority</i>	Tak

FAS (ang. *full analysis set*)-wszyscy chorzy randomizowani, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.¹¹ oraz zgodnie ze skalą Cochrane¹².

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

Badanie SUSTAIN 5 włączone do analizy charakteryzowało się wysoką jakością w skali Jadad (5 pkt.).

Zgodnie ze skalą Cochrane oceniano ryzyko błędu systematycznego związanego z randomizacją, ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy, pacjentów i oceny efektów, kompletnością wyników, selektywnym raportowaniem i innymi czynnikami. Uwzględniono 3 możliwe warianty oceny ryzyka błędu systematycznego: niskie, nieznanie i wysokie.

Badanie SUSTAIN 5 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu we wszystkich domenach.

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

Tab. 16. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
SBM vs PLA					
SUSTAIN 5	2*	2	1	5	IIA

* interaktywny system odpowiedzi głosowej/internetowej

Tab. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	SUSTAIN 5	Komentarz (SUSTAIN 5)
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system internetowy przy użyciu dedykowanych identyfikatorów.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie.
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria.

Badanie	SUSTAIN 5	Komentarz (SUSTAIN 5)
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu SUSTAIN 5 włączonym do analizy.

Tab. 18. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
SBM vs PLA		
SUSTAIN 5	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 18 lat (w Japonii ≥ 20 lat) z cukrzycą typu 2; stosowanie insuliny bazowej (insulina glargine, insulina detemir, insulina degludec i/lub insulina NPH w dawce minimum 0,25 IU/kg/d i/lub 20 IU/d) w monoterapii lub w połączeniu z metforminą przez 90 dni przed badaniem przesiewowym; HbA_{1c} 7,0%-10,0% [53,0-85,8 mmol/mol] 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie innego leku przeciwcukrzycowego, niż wymienione w kryteriach włączenia, w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym (z wyjątkiem krótkodziałającej insuliny bolus przez mniej niż 7 dni); zapalenie trzustki (ostre lub przewlekłe); wystąpienie u członków rodziny raka rdzenia szerego tarczycy bądź mnogiej guzolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2; ciężkie zaburzenia czynności nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] < 30 mL/min /1,73 m²); więcej niż trzy epizody ciężkiej hipoglikemii w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca ostrego leczenia; ciąża, karmienie piersią lub planowane zajście w ciążę.

d-dzień

4.2.4 Charakterystyka populacji

Populację w badaniu SUSTAIN 5 stanowili dorośli chorzy z cukrzycą typu 2.

Do badania SUSTAIN 5 włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z cukrzycą typu 2 (HbA_{1c} 7,0%-10,0%), którzy w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym stosowali insulinę bazową (w określonej minimalnej dawce) w monoterapii lub w połączeniu z metforminą.

W trwającym 30 tygodni badaniu SUSTAIN 5 (okres leczenia) prowadzonym metodą podwójnie zaślepionej próby, 397 pacjentów zrandomizowano do grup przyjmujących (1:1:1): SEM 0,5 mg raz na tydzień, SEM 1 mg raz na tydzień PLA łącznie z leczeniem podstawowym.

W badaniu SUSTAIN 5, 83% chorych stosowało metforminę (poza insuliną). Średni poziom HbA_{1c} w momencie rozpoczęcia badania w całej badanej populacji wynosił 8,4%, przy BMI na poziomie 32,2 kg/m².

Ostatecznie do badania SUSTAIN 5 włączono odpowiednio: 132 pacjentów do grupy SEM 0,5 mg, 131 pacjentów do grupy SEM 1 mg oraz 133 pacjentów do grupy PLA.

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

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 5, uwzględnionego w niniejszej analizie.

Tab. 19. Charakterystyka populacji w badaniu SUSTAIN 5.

Charakterystyka pacjentów	SUSTAIN 5		
	SEM 0,5 mg (N=132)	SEM 1 mg (N=131)	PLA (N=133)
Wiek (lata)	59,1 (28-84)	58,5 (33-80)	58,8 (19-86)
Mężczyźni, n (%)	74 (56)	77 (59)	71 (53)
HbA _{1c} (%)	8,4 (7,0-10,3)	8,3 (6,9-10,8)	8,4 (6,8-11,1)
HbA _{1c} (mmol/mol)	67,9 (53,0-89,1)	67,3 (51,9-94,5)	68,6 (50,8-97,8)
Poziom glukozy w osoczu, mmol/L	8,9 (2,9-21,9)	8,5 (2,6-17,1)	8,6 (3,9-19,1)
Poziom glukozy w osoczu, mg, dL	161,0 (52,3-394,6)	152,5 (46,9-308,1)	154,1 (70,3-344,2)
Czas trwania cukrzycy (lata)	12,9 (0,4-37,1)	13,7 (0,6-36,9)	13,3 (0,8-39,6)
Masa ciała (kg)	92,7 (50,4-162,8)	92,5 (48,5-165,6)	89,9 (47,5-157,3)
BMI (kg/m ²)	32,8 (21,1-51,4)	32,0 (19,5-51,6)	31,8 (21,0-48,8)
Doustne leki przeciwcukrzycowe, n (%)			
Metformina	110 (83)	110 (84)	110 (83)
Sulfonylomocznik	-	-	1 (1) ^a
Przyjmowana insulina bazowa, n (%)			
Insulina glargine	76 (58)	70 (53)	67 (50)
Insulina detemir	20 (15)	27 (21)	28 (21)
Insulina degludec	10 (8)	19 (15)	14 (11)
Insulina NPH	27 (21)	15 (12)	24 (18)
Rasa, n (%)			

Charakterystyka pacjentów	SUSTAIN 5		
	SEM 0,5 mg (N=132)	SBM 1 mg (N=131)	PLA (N=133)
Azjatycka	19 (14)	23 (18)	24 (18)
Czarna lub afroamerykańska	4 (3)	9 (7)	8 (6)
Biała	108 (82)	98 (75)	101 (76)
Inna	0	1 (1)	0
Kraj, n (%)			
Niemcy	25 (19)	24 (18)	21 (16)
Japonia	17 (13)	22 (17)	22 (17)
Serbia	17 (13)	13 (10)	15 (11)
Słowacja	13 (10)	13 (10)	14 (11)
Stany Zjednoczone	60 (46)	59 (45)	61 (46)

Dane wyrażone są jako średnie (min-max) lub n (%). eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*) - szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej; MDRD (ang. *modification of diet in renal disease*) - modyfikacja diety w chorobie nerek; NA (ang. *not applicable*) - nie dotyczy; ^pacjent uwzględniony w randomizacji w wyniku błędu, wykluczony z badania.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu SUSTAIN 5, włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
SBM vs PLA		
SUSTAIN 5	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA_{1c} w 30. tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała; odsetek chorych z HbA_{1c} <7,0% [53 mmol/mol]; odsetek chorych z HbA_{1c} <6,5% [48 mmol/mol]; odsetek chorych z HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze; zmiana poziomu stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG); zmiana poziomu stężenia glukozy w osoczu - pomiar własny (SMPG) zmiana dawki insuliny, wpływ na masę ciała (zmiana BMI, odsetek chorych ze zmianą masy ciała ≥5%, odsetek chorych ze zmianą masy ciała ≥10%, zmiana obwodu talii), wpływ na układ sercowo naczyniowy (zmiana DBP, SBP); ocena gospodarki lipidowej (poziom lipidów w osoczu); jakość życia;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	punkty	Drugorzędowe punkty końcowe
			• bezpieczeństwo

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniu SUSTA IN 5, włączonym do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu SUSTAIN 5.

Badanie	mITT* N	Ukończ. leczenia, n (%)	Ukończenie leczenia bez lekówwratunkow., n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia leczenia			
					Zdarzenia niepożądane, n (%)	Ciąża, n (%)	Naruszenie protokołu, n (%)	Inne, n (%)
SEM vs PLA (SUSTAIN 5)								
SEM 0,5 mg	132	118 (89)	115 (87)	14 (11)	6 (5)	1 (1)	1 (1)	6 (5)
SEM 1 mg	131	115 (87)	114(86)	16 (12)	10 (8)	-	-	6 (5)
PLA	133	120 (91)	101 (77)	13 (10)	1 (1)	-	2 (2)	10 (8)

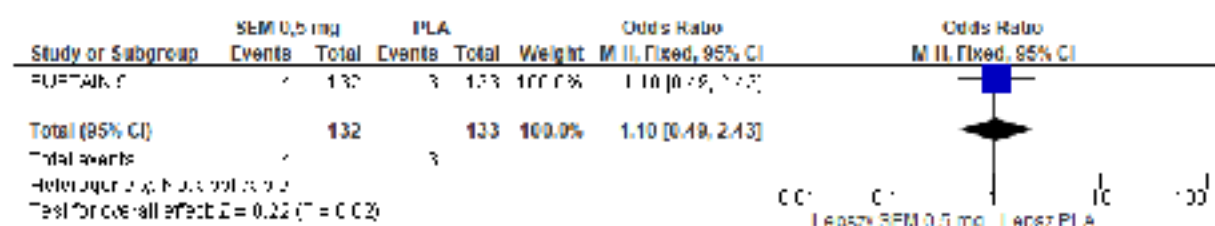
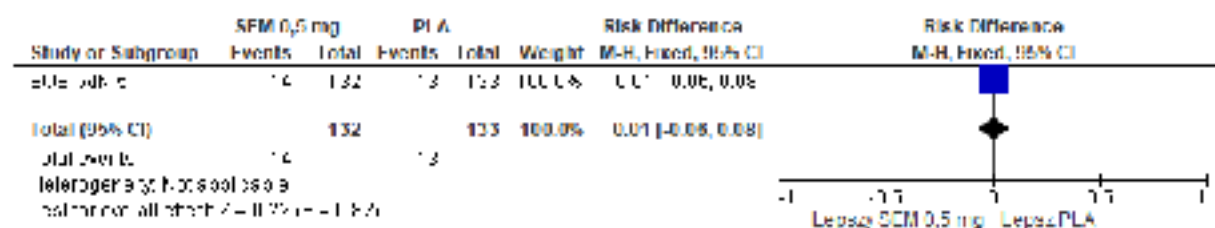
*liczba chorych, którzy otrzymali leczenie

Przerwanie leczenia – SEM 0,5 mg vs PLA (SUSTAIN 5)

Odsetek chorych, którzy przerwali i leczenie w badaniu SUSTAIN 5 był porównywalny w obu analizowanych ramionach (OR=1,10 [95%CI: 0,49; 2,43], p=ns; RD=0,01 [-0,06; 0,08], p=ns).

Tab. 22. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA.

Punkt końcowy	N/N	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	132/133	1,10 [0,49; 2,43]	p=ns	0,01 [-0,06; 0,08]	p=ns	na

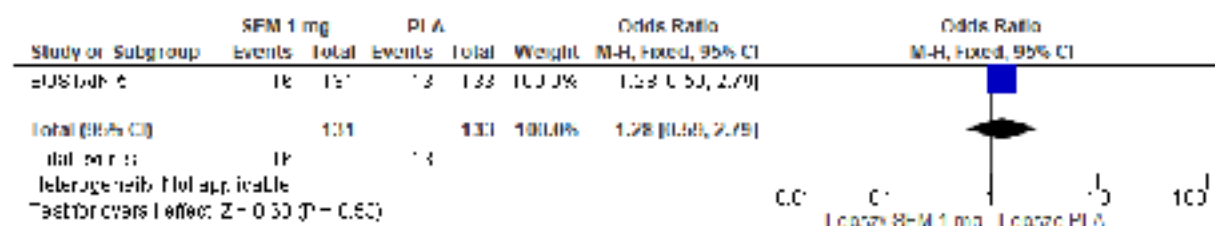
Ryc. 4. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA (OR).**Ryc. 5. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA (RD).****Przerwanie leczenia – SEM 1 mg vs PLA (SUSTAIN 5)**

Odsetek chorych, którzy przerwali i leczenie w badaniu SUSTAIN 5 był porównywalny w obu analizowanych ramionach (OR=1,28 [95%CI: 0,59; 2,79], p=ns; RD=0,02 [-0,05; 0,10], p=ns).

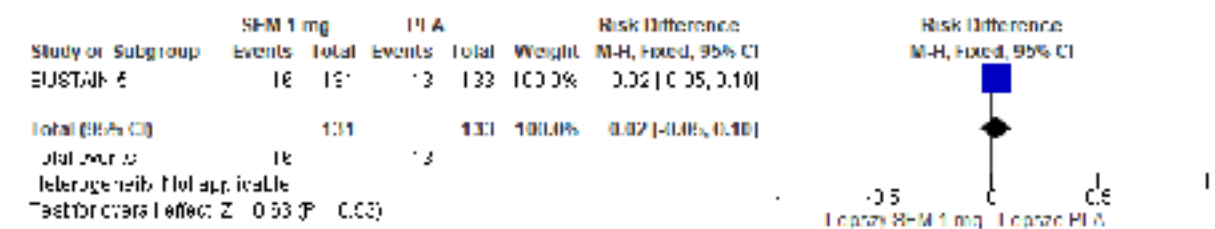
Tab. 23. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA.

Punkt końcowy	N/N	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	131/133	1,28 [0,59; 2,79]	p=ns	0,02 [-0,05; 0,10]	p=ns	na

Ryc. 6. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA (OR).



Ryc. 7. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania semaglutynu podawanego podskórnie w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, z HbA_{1c} ≥ 8%, z otyłością zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w porównaniu z analizowanymi komparatorami.

Tab. 2.4. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 08.05.2020 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT02305381	Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo as add-on to Basal Insulin Alone or Basal Insulin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN™ 5).	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: SUSTAIN 5 (Rodbard 2018)

Tab. 25. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 08.05.2020 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2013-004502-26	Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus placebo as add-on to basal insulin alone or basal insulin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes.	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: SUSTAIN 5 (Rodbard 2018)

5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą±pochodną sulfonylomocznika lub insuliną bazową±metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA_{1c}, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutynu ze stosowaniem placebo (dostosowanie insulinoterapii) jako terapia dodana do leczenia insuliną bazową w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie SUSTAIN 5).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutynu w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce), po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonylomocznika. Porównanie semaglutynu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie odnalezionej opublikowanej metaanalizy sieciowej Kanters 2019 (patrz rozdz. 4.1).

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- Kontrola glikemii
 - poziom HbA_{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7%;
 - odsetek pacjentów z HbA_{1c} ≤6,5%;
 - odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze.
- Masa ciała
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej;
 - zmiana BMI w stosunku do wartości początkowej;
 - zmiana obwodu talii w stosunku do wartości początkowej;
 - odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%;
 - odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%.
- Wpływ na układ sercowo-naczyniowy
 - poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;

- o częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- Gospodarka lipidowa
 - o poziom TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - o poziom LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - o poziom HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - o poziom VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - o poziom TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - o poziom wolnych kwasów tłuszczowych - zmiana w stosunku do wartości początkowej.
- Jakość życia
 - o ocena za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36v2;
 - o ocena za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ.

Analizę skuteczności w badaniu SUSTAIN 5 przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (ang. *full analysis set*). Okres obserwacji pacjentów w badaniu wyniósł 35 tygodni (w tym okres leczenia - 30 tygodni).

W zakresie porównania semaglutynu z placebo (dostosowaniem insulinoterapii) przedstawiono wyniki badania SUSTAIN 5 (populacja ITT) dla 30 tygodniowego okresu obserwacji.

W zakresie porównania semaglutynu z inhibitorami SGLT-2 wyniki metaanalizy sieciowej Kanters 2019 przedstawiono dla okresu obserwacji 26±4 tygodni.

5.1 SEM 0,5 mg vs SGLT-2

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutynu podawanego podskórnie z inhibitorami SGLT-2 w analizie porównanie przedstawiono na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Kanters 2019. Metody metaanalizy sieciowej przedstawiono szczegółowo w rozdz. 4.1.

5.1.1 Kontrola glikemii

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie semaglutynu 0,5 mg związane jest z **istotnie statystycznie większą redukcją HbA1c** niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:

- SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,45% [95%CI: -0,68; -0,21], p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-0,53% [95%CI: -0,80; -0,27], p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs DAPA: MD=-0,55% [95%CI: -0,78; -0,29], p<0,05.

HbA1c<7% uzyskiwały istotnie statystycznie większe odsetki chorych stosujących semaglutyd 0,5 mg niż inhibitory SGLT-2:

- SEM 0,5 mg vs CANA: OR=4,07 [95%CI: 2,86; 5,83] , p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs EMPA: OR=2,53 [95%CI: 1,57; 4,09] , p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs DAPA: OR=2,70 [95%CI: 1,83; 4,02] , p<0,05.

Stosowanie semaglutylu 0,5 mg związane było także z **istotnie statystycznie większą redukcją stężenia glukozy na czczo (FPG)** niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:

- SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,35 mmol /L [95%CI: -0,68; -0,01] , p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-0,46 mmol /L [95%CI: -0,86; -0,07] , p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs DAPA: MD=-0,64 mmol /L [95%CI: -1,01; -0,28] , p<0,05.

Tab. 26. Analiza skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2. Kontrola glikemii.

Punkt końcowy , komparator	26±4 tyg.
	Średnia [95%CI]
HbA1c , zmiana od wartości początkowej , %	
CANA 100 mg	-0,45 [-0,68; -0,21]
EMPA 10 mg	-0,53 [-0,80; -0,27]
DAPA 10 mg	-0,55 [-0,78; -0,29]
HbA1c<7%, OR	
CANA 100 mg	4,07 [2,86; 5,83]
EMPA 10 mg	2,53 [1,57; 4,09]
DAPA 10 mg	2,70 [1,83; 4,02]
FPG , zmiana od wartości początkowej , mmol /L	
CANA 100 mg	-0,35 [-0,68; -0,01]
EMPA 10 mg	-0,46 [-0,86; -0,07]
DAPA 10 mg	-0,64 [-1,01; -0,28]

5.1.2 Masa ciała

Stosowanie semaglutylu 0,5 mg związane było z **istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała** niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:

- SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,62 kg [95%CI: -1,22; -0,01] , p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-0,88 kg [95%CI: -1,53; -0,23] , p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs DAPA MD=-0,80 kg [95%CI: -1,42; -0,18] , p<0,05.

Tab. 27. Analiza skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2. Masa ciała.

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.	
	Średnia [95%CI]	
Masa ciała, zmiana od wartości początkowej, kg		
CANA 100 mg	-0,62 [-1,22; -0,01]	
EMPA 10 mg	-0,88 [-1,53; -0,23]	
DAPA 10 mg	-0,80 [-1,42; -0,18]	

5.1.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Obserwowano porównywalną redukcję SBP dla semaglutynu 0,5 mg i inhibitorów SGLT-2:

- SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,82 mmHg [95%CI: -2,90; 1,25], p=ns;
- SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-1,64 mmHg [95%CI: -3,99; 0,75], p=ns;
- SEM 0,5 mg vs DAPA MD=-0,97 mmHg [95%CI: -3,16; 1,23], p=ns.

Tab. 28. Analiza skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.	
	Średnia [95%CI]	
SBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg		
CANA 100 mg	-0,82 [-2,90; 1,25]	
EMPA 10 mg	-1,64 [-3,99; 0,75]	
DAPA 10 mg	-0,97 [-3,16; 1,23]	

5.2 SEM 1 mg vs SGLT-2

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutynu podawanego podskórnie z inhibitorami SGLT-2 w analizie porównanie przedstawiono na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Kanters 2019. Metody metaanalizy sieciowej przedstawiono szczegółowo w rozdz. 4.1.

5.2.1 Kontrola glikemii

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie semaglutynu 1 mg związane jest z **istotnie statystycznie większą redukcją HbA1c** niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:

- SEM 1 mg vs CANA: MD=-0,71% [95%CI: -0,92; -0,48], p<0,05;
- SEM 1mg vs EMPA: MD=-0,79% [95%CI: -1,04; -0,53], p<0,05;
- SEM 1 mg vs DAPA: MD=-0,80% [95%CI: -1,02; -0,57], p<0,05.

HbA1c<7% uzyskiwały istotnie statystycznie większe odsetki chorych stosujących semaglutyd 1 mg niż inhibitory SGLT-2:

- SEM 1 mg vs CANA: OR=5,52 [95%CI: 3,91; 7,81], p<0,05;
- SEM 1 mg vs EMPA: OR=3,43 [95%CI: 2,13; 5,49], p<0,05;
- SEM 1 mg vs DAPA: OR=3,66 [95%CI: 2,53; 5,30], p<0,05.

Stosowanie semaglutylu 1 mg związane było także z **istotnie statystycznie większą redukcją stężenia glukozy na czczo (FPG)** niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:

- SEM 1 mg vs CANA: MD=-0,78 mmol /L [95%CI: -1,10; -0,46], p<0,05;
- SEM 1 mg vs EMPA: MD=-0,90 mmol /L [95%CI: -1,27; -0,53], p<0,05;
- SEM 1 mg vs DAPA: MD=-1,08 mmol /L [95%CI: -1,42; -0,73], p<0,05.

Tab. 29. Analiza skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2. Kontrola glikemii.

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.
	Średnia [95%CI]
HbA1c, zmiana od wartości początkowej, %	
CANA 100 mg	-0,71 [-0,92; -0,48]
EMPA 10 mg	-0,79 [-1,04; -0,53]
DAPA 10 mg	-0,80 [-1,02; -0,57]
HbA1c<7%, OR	
CANA 100 mg	5,52 [3,91; 7,81]
EMPA 10 mg	3,43 [2,13; 5,49]
DAPA 10 mg	3,66 [2,53; 5,30]
FPG, zmiana od wartości początkowej, mmol /L	
CANA 100 mg	-0,78 [-1,10; -0,46]
EMPA 10 mg	-0,90 [-1,27; -0,53]
DAPA 10 mg	-1,08 [-1,42; -0,73]

5.2.2 Masa ciała

Stosowanie semaglutylu 1 mg związane było z **istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała** niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:

- SEM 1 mg vs CANA: MD=-1,98 kg [95%CI: -2,56; -1,40], p<0,05;
- SEM 1 mg vs EMPA: MD=-2,24 kg [95%CI: -2,86; -1,61], p<0,05;
- SEM 1 mg vs DAPA: MD=-2,17 kg [95%CI: -2,75; -1,57], p<0,05.

Tab. 30. Analiza skuteczności SEM1 mg vs SGLT-2 Masa ciała.

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.
	Średnia[95%CI]
Masa ciała, zmiana od wartości początkowej, kg	
CANA 100 mg	-1,98 [-2,56; -1,40]
EMPA 10 mg	-2,24 [-2,86; -1,61]
DAPA 10 mg	-2,17 [-2,75; -1,57]

5.2.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Obserwowano porównywalną redukcję SBP dla semaglutylu 1 mg kanagliflozyny 100 mg i dapagliflozyny 10:

- SEM 1 mg vs CANA: MD=-1,63 mmHg [95%CI: -3,65; 0,35], p=ns;
- SEM 1 mg vs DAPA MD=-1,78 mmHg [95%CI: -3,87; 0,24], p=ns.

Stosowanie semaglutylu 1 mg związane było z **istotnie statystycznie mniejszą redukcją SBP** niż stosowanie emapgliflozyny 10 mg; MD=-2,45 mmHg [95%CI: -4,75; -0,14].

Tab. 31. Analiza skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.	
	Średnia [95%CI]	
SBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg		
CANA 100 mg	-1,63 [-3,65; 0,35]	
EMPA 10 mg	-2,45 [-4,75; -0,14]	
DAPA 10 mg	-1,78 [-3,87; 0,24]	

5.3 SEM 0,5 mg vs PLA (dostosowanie INS)

5.3.1 Kontrola glikemii

HbA_{1c}, FPG, SMPG, skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 5 w grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA_{1c}, FPG, SMPG oraz większą redukcję skoków glikemii po posiłku w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki:

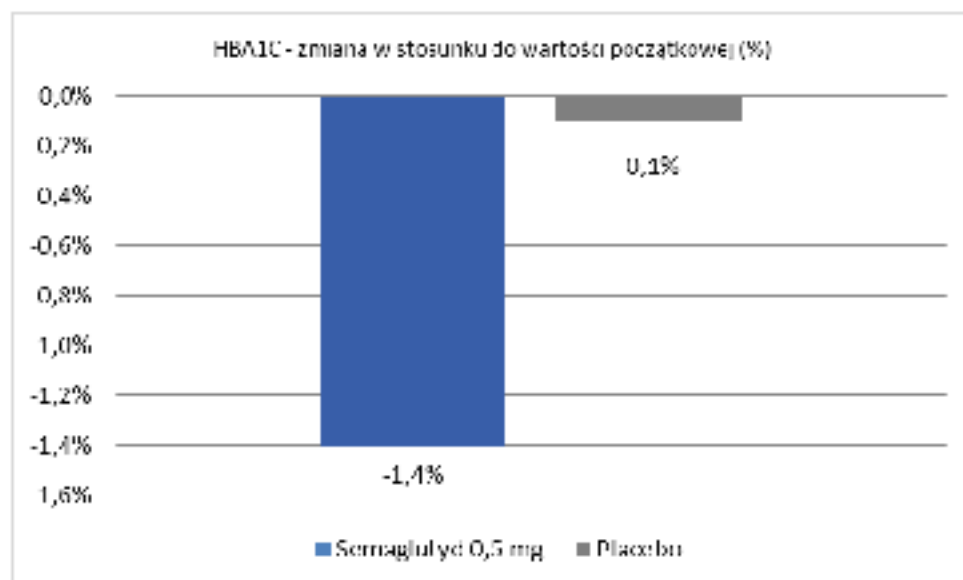
- HbA_{1c}: MD=-1,35 p.p. [95% CI: -1,61; -1,10], p<0,0001; MD=14,79 mmol/mol [95% CI: -17,54; -12,03], p<0,0001;
- FPG: MD=-1,14 [95% CI: -1,75; -0,54], p=0,0002;
- SMPG: MD=-1,76 [95% CI: -2,32; -1,19], p<0,0001;
- Skoki glikemii po posiłku: MD=-0,66 [95% CI: -1,10; -0,23], p=0,003.

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Kontrola glikemii.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa	Zmiana, średnia (SE)	SEM 0,5 mg vs PLA MD [95%CI]	p
HbA _{1c} , %	SEM 0,5 mg	132	8,4	-1,4 (0,09)	-1,35 [-1,61; -1,10]	p<0,0001
	PLA	133	8,4	-0,1 (0,09)		
HbA _{1c} , mmol/mol	SEM 0,5 mg	132	67,9	-15,95 (11,76)	-14,79 [-17,54; -12,03]	p<0,0001
	PLA	133	68,6	-2,09 (11,74)		
FPG, mmol/L	SEM 0,5 mg	132	8,9	-1,6 (0,21)	-1,14 [-1,75; -0,54]	p=0,0002
	PLA	133	8,6	-0,5 (0,22)		
SMPG, mmol/L	SEM 0,5 mg	132	bd	-2,5 (0,20)	-1,76 [-2,32; -1,19]	p<0,0001
	PLA	133	bd	-0,8 (0,21)		
Skoki glikemii po posiłku	SEM 0,5 mg	132	bd	-0,8 (0,15)	-0,66 [-1,10; -0,23]	p=0,003
	PLA	133	bd	-0,2 (0,16)		

HbA_{1c} (ang. *glycated hemoglobin*) - hemoglobina glikowana; FPG (ang. *Fasting Plasma Glucose*) - stężenie glukozy na czczo w osoczu; SMPG (ang. *Self Monitoring of Plasma Glucose*) - własny pomiar glukozy w osoczu (w skali 7-punktowej).

Ryc. 8. HbA_{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30 tyg, SEM 0,5 mg vs PLA, (%)



Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7%, HbA_{1c} ≤6,5%, HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze

W badaniu SUSTAIN 5 w grupie SEM 0,5 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA_{1c} <7%, HbA_{1c} ≤6,5% oraz HbA_{1c} <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze). Otrzymano następujące wyniki:

- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7%: OR=12,49 [95%CI: 6,58; 23,73], p<0,0001; RD=0,50 [95%CI: 0,40; 0,60], p<0,0001; NNT_{30 tyg}=2 [95% CI: 2; 3].
- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} ≤6,5%: OR=12,46 [95%CI: 5,40; 28,76], p<0,0001; RD=0,36 [95%CI: 0,26; 0,45], p<0,0001; NNT_{30 tyg}=3 [95% CI: 3; 4].
- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze: OR=16,04 [95%CI: 7,51; 34,23], p<0,0001; RD=0,47 [95%CI: 0,38; 0,57], p<0,0001; NNT_{30 tyg}=3 [95% CI: 2; 3].

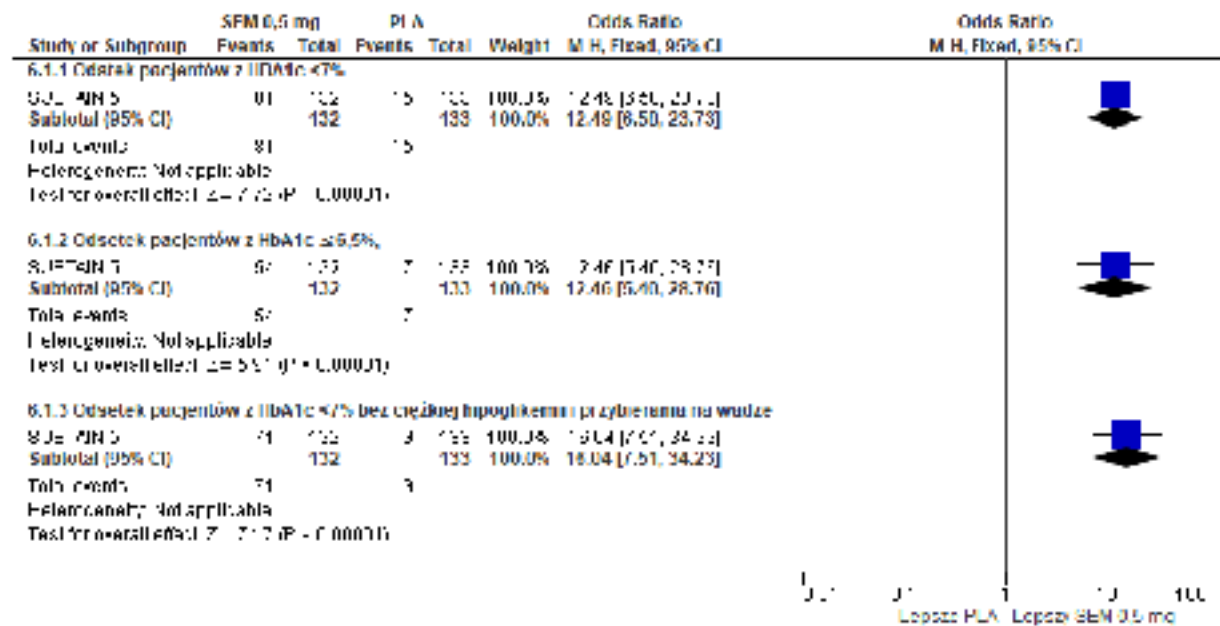
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Odsetek pacjentów HbA_{1c} < 7%, HbA_{1c} ≤ 6,5%, HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze.

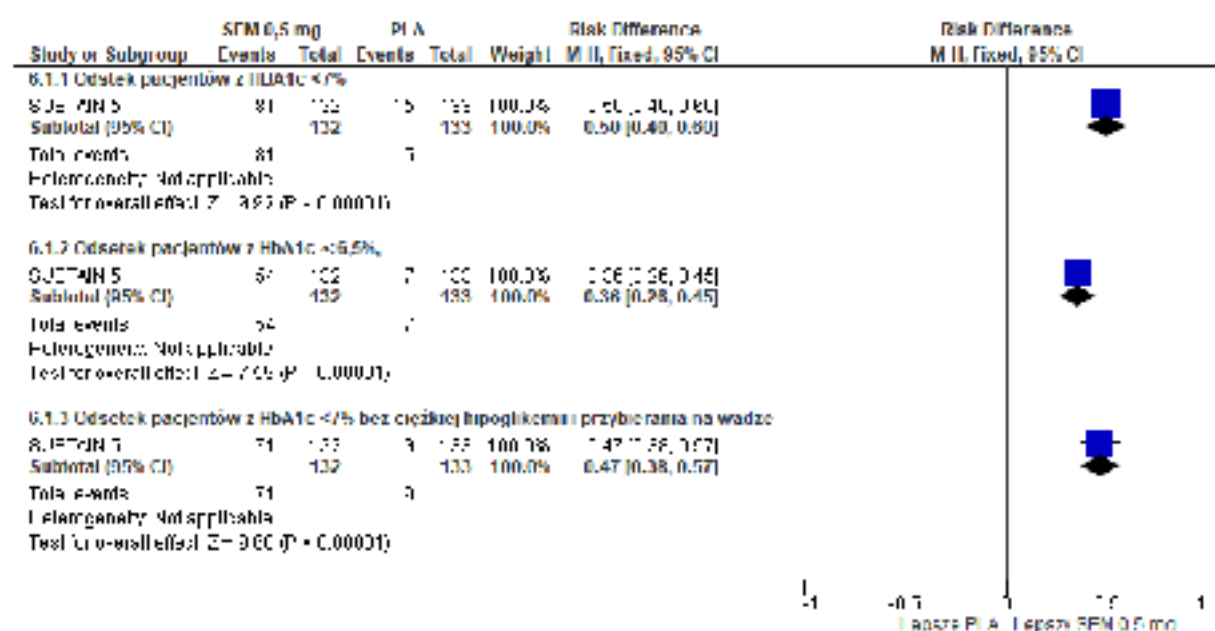
Punkt końcowy	Interwencja	N	n* (%)	OR [95%CI]* RD [9%CI]*	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	SEM 0,5 mg	132	81 (61)	12,49 [6,58; 23,73]	<0,0001	2 [2; 3]
	PLA	133	15 (11)	0,50 [0,40; 0,60]	<0,0001	
	SEM 0,5 mg	132	54 (61)	12,46 [5,40; 28,76]	<0,0001	3 [3; 4]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n* (%)	OR [95%CI]* RD [9%CI]*	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} ≤ 6,5%,	PLA	133	7 (5)	0,36 [0,26; 0,45]	<0,0001	
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	SEM 0,5 mg	132	71 (54)	16,04 [7,51; 34,23]	<0,0001	3 [2; 3]
	PLA	133	9 (7)	0,47 [0,38; 0,57]	<0,0001	

*Obliczenia własne na podstawie danych z publikacji

Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Odsetek pacjentów HbA_{1c} < 7%, HbA_{1c} ≤ 6,5%, HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (OR).



Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Odsetek pacjentów HbA_{1c} < 7%, HbA_{1c} ≤ 6,5%, HbA_{1c} < 7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (RD).

5.3.2 Masa ciała

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

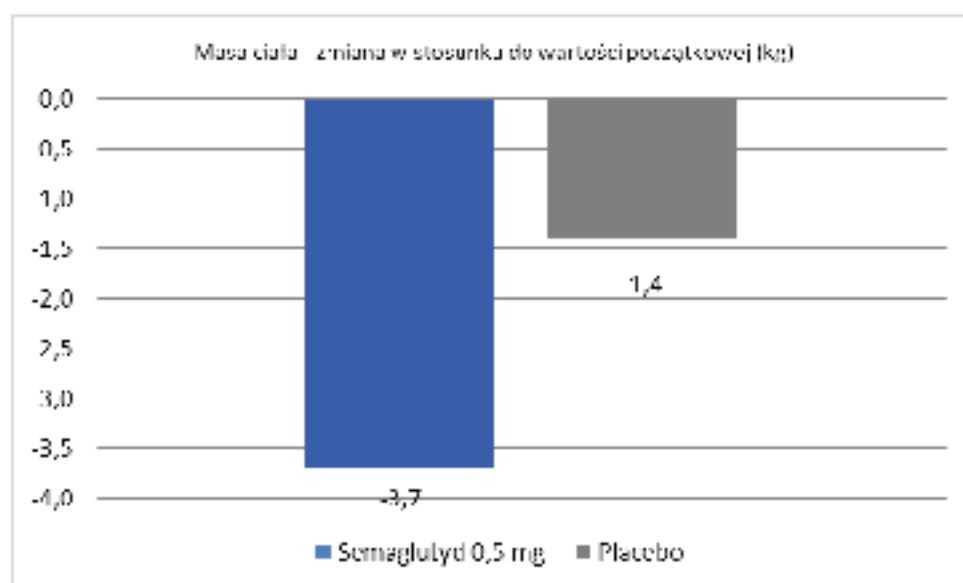
W badaniu SUSTAIN 5 stosowanie SEM 0,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała oraz wskaźnika BMI, a także istotnie statystycznie większą redukcję obwodu talii w porównaniu do PLA. Otrzymano następujące wyniki:

- Masa ciała: MD=-2,31 kg [95%CI: -3,33; -1,29], p<0,0001.
- BMI: MD=-0,84 kg/m² [95%CI: -1,20; -0,49], p<0,0001.
- Obwód talii: MD=-1,46 cm [95%CI: -2,83; -0,09], p=0,0365.

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Masa ciała.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 0,5 mg vs PLA MD [95%CI]	p
Masa ciała, kg	SEM 0,5 mg	132	92,7	-3,7 (0,36)	-2,31 [-3,33; -1,29]	<0,0001
	PLA	133	89,9	-1,4 (0,37)		
BMI, kg/m ²	SEM 0,5 mg	132	32,8	-1,3 (0,12)	-0,84 [-1,20; -0,49]	<0,0001
	PLA	133	31,8	-0,5 (0,13)		
Obwód talii, cm	SEM 0,5 mg	132	bd	-3,5 (0,48)	-1,46 [-2,83; -0,09]	0,0365
	PLA	133	bd	-2,0 (0,50)		

Ryc. 11. Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 0,5 mg vs PLA, (kg).



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

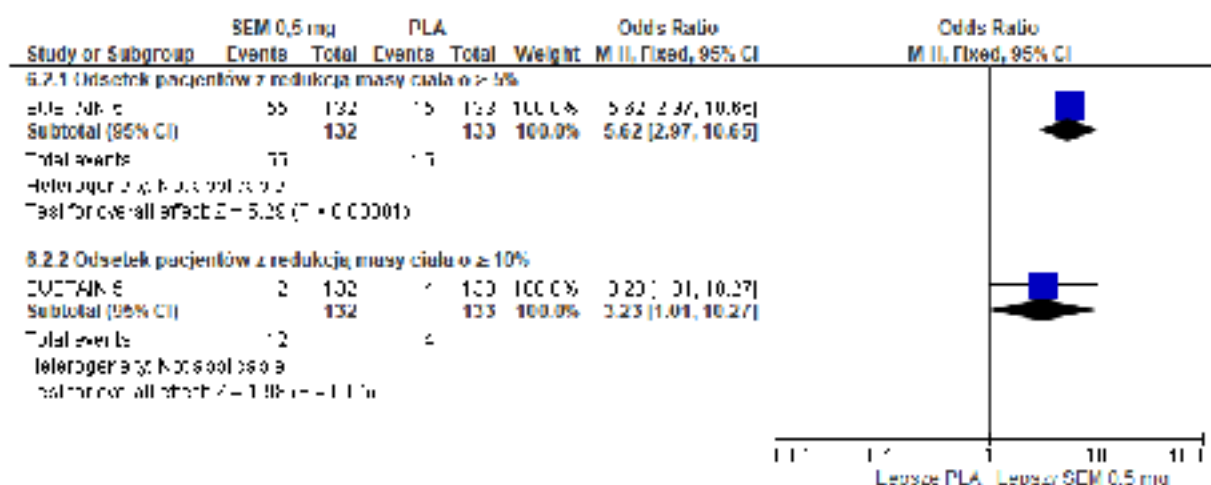
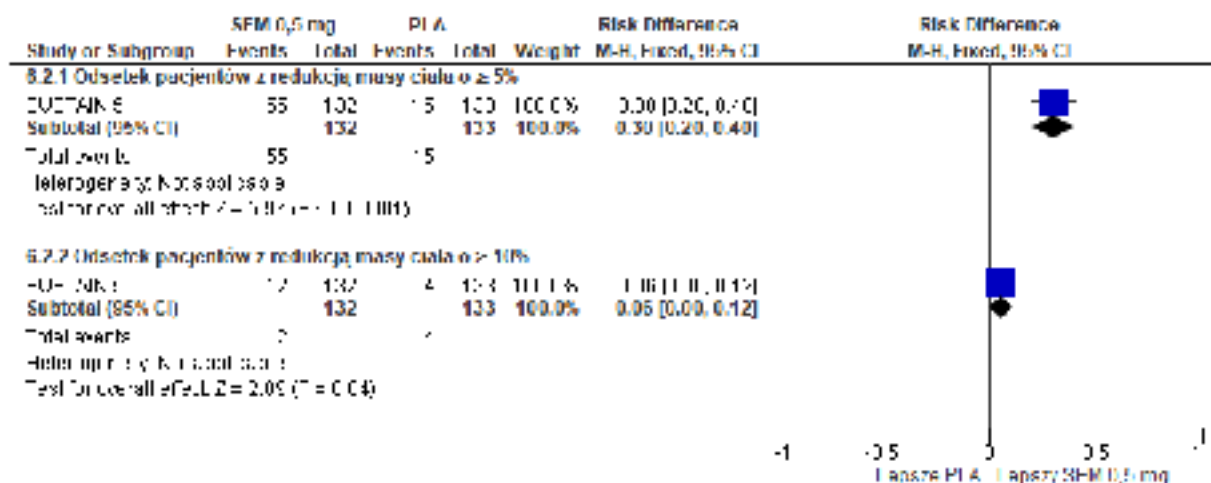
W badaniu SUSTAIN 5 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i o $\geq 10\%$ w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki:

- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$: OR=5,62 [95%CI: 2,97; 10,65], $p < 0,0001$; RD=0,30 [95%CI: 0,20; 0,40], $p < 0,0001$; NNT_{30 tyg.}=4 [95% CI: 3; 5].
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$: OR=3,23 [95%CI: 1,01; 10,27], $p = 0,048$; RD=0,06 [95%CI: 0,004; 0,12], $p = 0,04$; NNT_{30 tyg.}=17 [95% CI: 9; 261].

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR [95%CI]* RD [95%CI]*	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$	SEM 0,5 mg	132	55 (42)	5,62 [2,97; 10,65]	<0,0001	4 [3; 5]
	PLA	133	15 (11)	0,30 [0,20; 0,40]	<0,0001	
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$	SEM 0,5 mg	132	12 (9)	3,23 [1,01; 10,27]	0,048	17 [9; 261]
	PLA	133	4 (3)	0,06 [0,004; 0,12]	0,04	

*Obliczenia własne na podstawie danych z publikacji

Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ (OR).**Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ (RD).**

5.3.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

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

W badaniu SUSTAIN 5 zmiany SBP, DBP i częstości rytmu serca były porównywalne w obu grupach (SEM 0,5 mg i PLA).

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Ciśnienie krwi, częstość rytmu serca.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95% CI]	SEM 0,5 mg vs PLA MD [95% CI]	p
DBP, mm Hg	SEM 0,5 mg	132	bd	-1,8 (0,73)	1,63 [-0,62; 3,88]	ns
	PLA	133	bd	-2,2 (0,79)		

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95% CI]	SEM 0,5 mg vs PLA MD [95% CI]	p
SBP, mm Hg	SEM 0,5 mg	132	bd	-4,3 (1,26)	-3,31 [-6,92; 0,31]	ns
	PLA	133	bd	-1,0 (1,34)		
Częstość rytmu serca, bpm	SEM 0,5 mg	132	bd	0,8 (0,81)	1,63 [-0,62; 3,88]	ns
	PLA	133	bd	-0,8 (0,81)		

DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze rozkurczowe; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze skurczowe; bpm - uderzenia na minutę (ang. *beats per minute*)

5.3.4 Gospodarka lipidowa

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

W badaniu SUSTAIN 5 w grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu cholesterolu całkowitego (TC) w porównaniu z PLA. Odpowiednio:

- Cholesterol całkowity (TC): ETR=0,95 [95%CI: 0,91; 0,99], p=0,0146.

Zmiany poziomu cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, VDL, trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w grupie SEM 0,5 mg i PLA były porównywalne - wyniki dla porównania były nieistotne statystycznie.

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Gospodarka lipidowa.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SE)	Zmiana średnia geometryczna * (SE)	SEM 0,5 mg vs PLA, ETR [95% CI]	p
TC, mmol/L	SEM 0,5 mg	132	bd	0,9 (0,01)	0,95 [0,91; 0,99]	0,0146
	PLA	133	bd	1,0 (0,02)		
LDL, mmol/L	SEM 0,5 mg	132	bd	0,9 (0,03)	0,93 [0,84; 1,03]	ns
	PLA	133	bd	0,9 (0,03)		
HDL, mmol/L	SEM 0,5 mg	132	bd	1,0 (0,01)	0,99 [0,95; 1,03]	ns
	PLA	133	bd	1,0 (0,01)		
VLDL, mmol/L	SEM 0,5 mg	132	bd	1,0 (0,03)	0,91 [0,82; 1,01]	ns
	PLA	133	bd	1,1 (0,04)		
TG, mmol/L	SEM 0,5 mg	132	bd	1,0 (0,03)	0,92 [0,83; 1,02]	ns
	PLA	133	bd	1,1 (0,04)		
Wolne kwasy tłuszczowe, mmol/L	SEM 0,5 mg	132	bd	1,2 (0,04)	0,90 [0,81; 1,01]	ns
	PLA	133	bd	1,3 (0,05)		

TC (ang. *total cholesterol*) - cholesterol całkowity; LDL (ang. *low density lipoprotein*) - lipoproteina niskiej gęstości; HDL (ang. *high density lipoprotein*) - lipoproteina wysokiej gęstości; VLDL (ang. *very*

(*low density lipoprotein*) - lipoproteina bardzo niskiej gęstości; TG - trójglicerydy; *stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej.

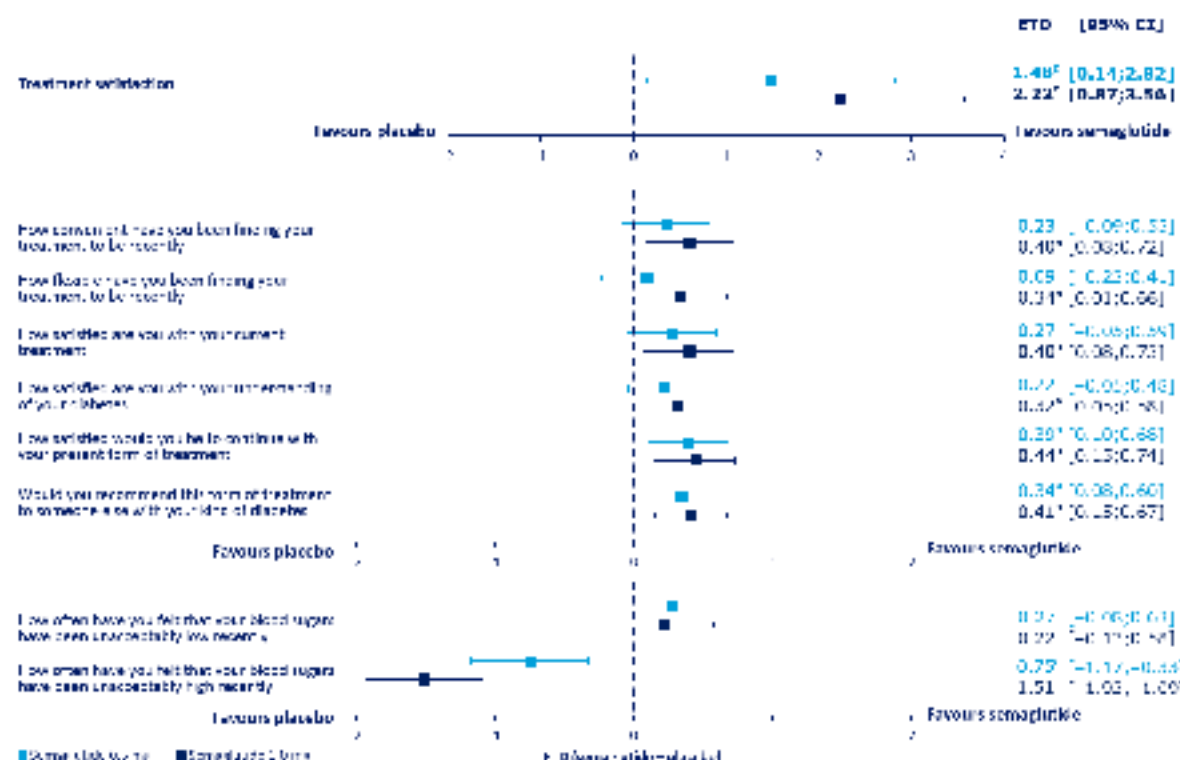
5.3.5 Jakość życia

W badaniu SUSTAIN 5 jakość życia oceniono za pomocą dwóch kwestionariuszy: SF-36v2 i kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy (DTSQ, ang. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*). Charakterystykę kwestionariuszy przedstawiono w aneksie 14.7.

W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z PLA (MD=1,48 [95%CI: 0,14; 2,82], $p<0,05$).

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

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



5.4 SEM 1 mg vs PLA (dostosowanie INS)

5.4.1 Kontrola glikemii

HbA_{1c}, FPG, SMPG, skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 5 w grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA_{1c}, FPG, SMPG oraz większą redukcję skoków glikemii po posiłku w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki:

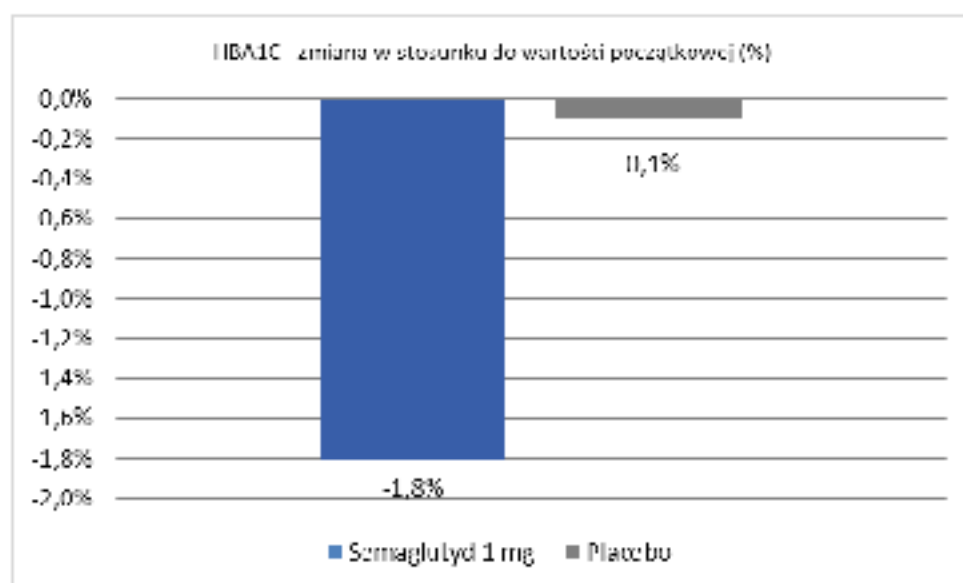
- HbA_{1c}: MD=-1,75 p.p . [95%CI: -2,01; -1,50], p<0,0001; MD=-19,18 mmol/mol [95% CI: -21,95; -16,42], p<0,0001;
- FPG: MD=-1,88 [95%CI: -2,48; -1,28], p<0,0001;
- SMPG: MD=-2,28 [95%CI: -2,84; -1,72], p<0,0001;
- Skoki glikemii po posiłku: MD=-1,01 [95%CI: -1,44; -0,58], p<0,0001.

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Kontrola glikemii.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa	Zmiana, średnia (SE)	SEM 1 mg vs PLA MD [95%CI]	p
HbA _{1c} , %	SEM 1 mg	131	8,3	-1,8 (0,09)	-1,75 [-2,01; -1,50]	<0,0001
	PLA	133	8,4	-0,1 (0,09)		
HbA _{1c} , mmol/mol	SEM 1 mg	131	67,3	-20,41 (9,95)	-19,18 [-21,95; -16,42]	<0,0001
	PLA	133	68,6	-2,09 (11,74)		
FPG, mmol/L	SEM 1 mg	131	8,5	-2,4 (0,21)	-1,88 [-2,48; -1,28]	<0,0001
	PLA	133	8,6	-0,5 (0,22)		
SMPG, mmol/L	SEM 1 mg	131	bd	-3,0 (0,20)	-2,28 [-2,84; -1,72]	<0,0001
	PLA	133	bd	-0,8 (0,21)		
Skoki glikemii po posiłku	SEM 1 mg	131	bd	-1,2 (0,15)	-1,01 [-1,44; -0,58]	<0,0001
	PLA	133	bd	-0,2 (0,16)		

HbA_{1c} (ang. *glycated hemoglobin*) - hemoglobina glikowana; FPG (ang. *Fasting Plasma Glucose*) - stężenie glukozy na czczo w osoczu; SMPG (ang. *Self Monitoring of Plasma Glucose*) - własny pomiar glukozy w osoczu (w skali 7-punktowej).

Ryc. 15. HbA_{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30 tyg, SEM 1 mg vs PLA, (%)



Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7%, HbA_{1c} ≤6,5%, HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze

W badaniu SUSTAIN 5 w grupie SEM 1 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA_{1c} <7%, HbA_{1c} ≤6,5% oraz HbA_{1c} <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze). Otrzymano następujące wyniki:

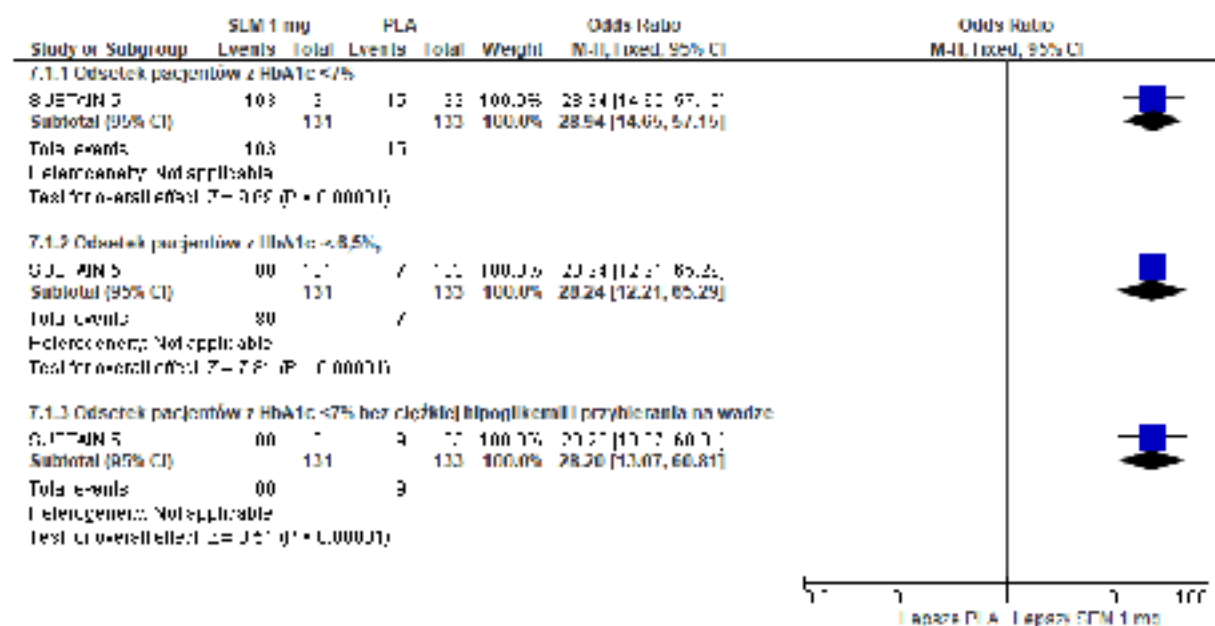
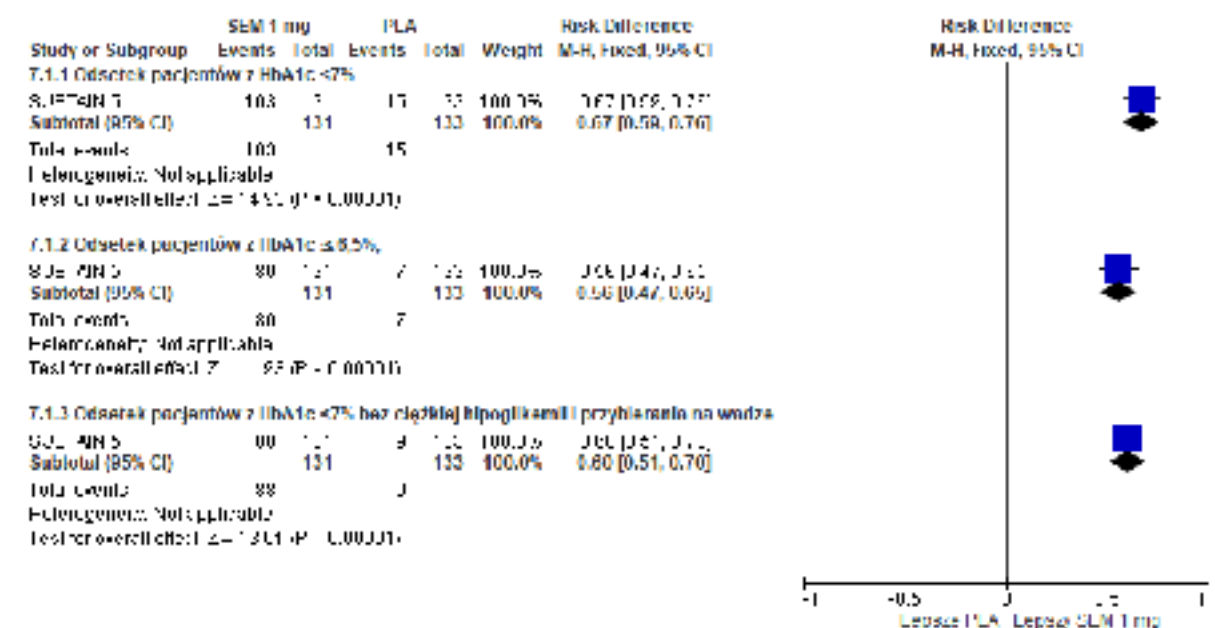
- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7%: OR=28,94 [95%CI: 14,65; 57,15], p<0,0001; RD=0,67 [95%CI: 0,59; 0,76], p<0,0001; NNT_{30 tyg}=2 [95% CI: 2; 2].
- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} ≤6,5%: OR=28,24 [95%CI: 12,21; 65,29], p<0,0001; RD=0,56 [95%CI: 0,47; 0,65], p<0,0001; NNT_{30 tyg}=2 [95% CI: 2; 3].
- Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze: OR=28,20 [95%CI: 13,07; 60,81], p<0,0001; RD=0,60 [95%CI: 0,51; 0,70], p<0,0001; NNT_{30 tyg}=2 [95% CI: 2; 2].

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Odsetek pacjentów HbA_{1c} <7%, HbA_{1c} ≤6,5%, HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n* (%)	OR [95%CI]* RD [95%CI]*	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	SEM 1 mg	131	103 (79)	28,94 [14,65; 57,15] 0,67 [0,59; 0,76]	<0,0001 <0,0001	2 [2; 2]
	PLA	133	15 (11)			
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} ≤6,5%	SEM 1 mg	131	80 (61)	28,24 [12,21; 65,29] 0,56 [0,47; 0,65]	<0,0001 <0,0001	2 [2; 3]
	PLA	133	7 (5)			
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7% bez ciężkiej	SEM 1 mg	131	88 (67)	28,20 [13,07; 60,81] 0,60 [0,51; 0,70]	<0,0001 <0,0001	2 [2; 2]
	PLA	133	9 (7)			

Punkt końcowy	Interwencja	N	n* (%)	OR [95%CI]* RD [95%CI]*	p	NNT [95%CI]
hipoglikemii i przybierania na wadze						

*Obliczenia własne na podstawie danych z publikacji

Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Odsetek pacjentów HbA_{1c} < 7%, HbA_{1c} ≤ 6,5%, HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (OR).Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Odsetek pacjentów HbA_{1c} < 7%, HbA_{1c} ≤ 6,5%, HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (RD).

5.4.2 Masa ciała

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

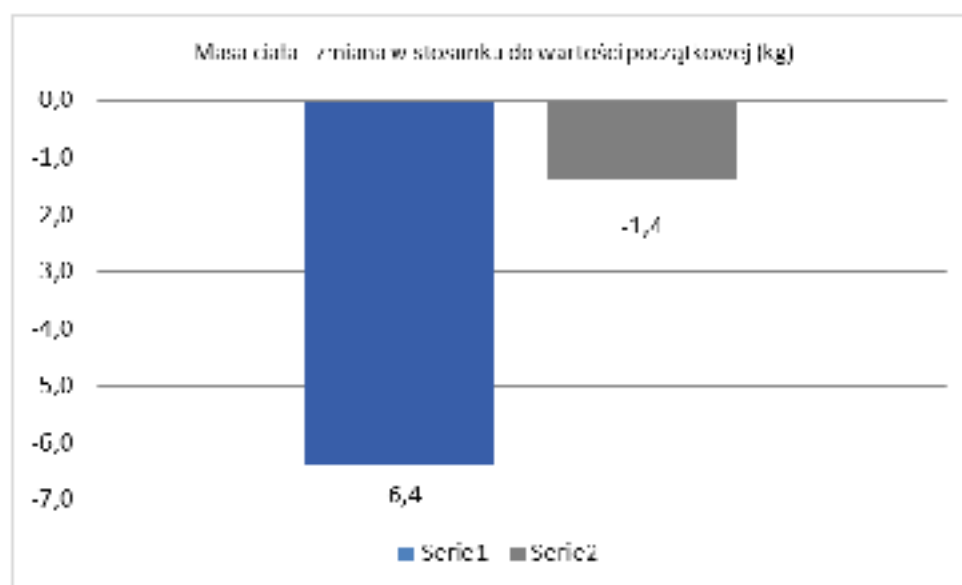
W badaniu SUSTAIN 5 stosowanie SEM 1 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała oraz wskaźnika BMI, a także istotnie statystycznie większą redukcję obwodu talii w porównaniu do PLA. Otrzymano następujące wyniki:

- Masa ciała: MD=-5,06 kg [95%CI: -6,08; -4,04], p<0,0001.
- BMI: MD=-1,82 kg/m² [95%CI: -2,18; -1,47], p<0,0001.
- Obwód talii: MD=-4,05 cm [95%CI: -5,42; -2,67], p<0,0001.

Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Masa ciała.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 1 mg vs PLA MD [95%CI]	p
Masa ciała, kg	SEM 1 mg	131	92,5	-6,4 (0,36)	-5,06 [-6,08; -4,04]	<0,0001
	PLA	133	89,9	-1,4 (0,37)		
BMI, kg/m ²	SEM 1 mg	131	32,0	-2,3 (0,13)	-1,82 [-2,18; -1,47]	<0,0001
	PLA	133	31,8	-0,5 (0,13)		
Obwód talii, cm	SEM 1 mg	131	bd	-6,0 (0,49)	-4,05 [-5,42; -2,67]	<0,0001
	PLA	133	bd	-2,0 (0,50)		

Ryc. 18. Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 1 mg vs PLA, (kg).



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

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

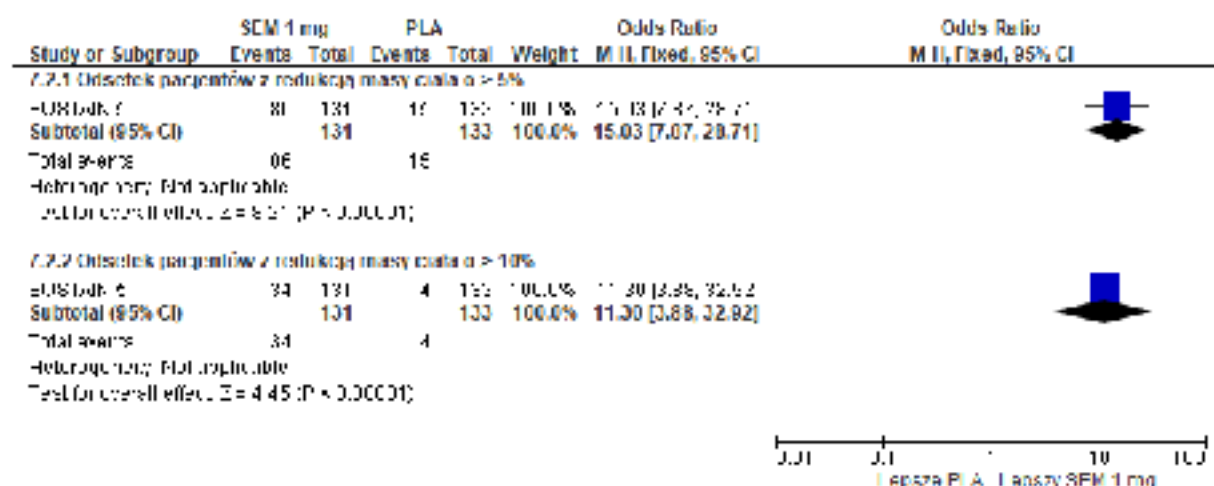
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$: OR=15,03 [95%CI: 7,87; 28,71], $p < 0,0001$; RD=0,54 [95%CI: 0,45; 0,64], $p < 0,0001$; NNT_{30 tyg.}=2 [95% CI: 2; 3].
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$: OR=11,30 [95%CI: 3,88; 32,92], $p < 0,0001$; RD=0,23 [95%CI: 0,15; 0,31], $p < 0,0001$; NNT_{30 tyg.}=5 [95% CI: 4; 7].

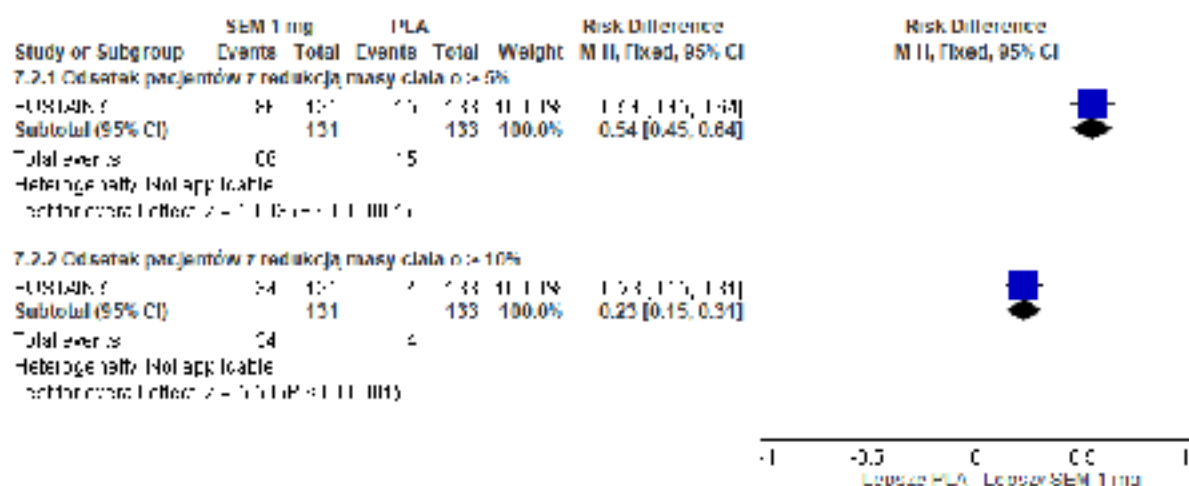
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR [95%CI]* RD [95%CI]*	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$	SEM 1 mg	131	86 (66)	15,03 [7,87; 28,71]	<0,0001	2 [2; 3]
	PLA	133	15 (11)	0,54 [0,45; 0,64]	<0,0001	
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$	SEM 1 mg	131	34 (26)	11,30 [3,88; 32,92]	<0,0001	5 [4; 7]
	PLA	133	4 (3)	0,23 [0,15; 0,31]	<0,0001	

*Obliczenia własne na podstawie danych z publikacji

Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ (OR).



Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ (RD).

5.4.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

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

W badaniu SUSTAIN 5 w grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP oraz istotnie statystycznie większy wzrost częstości rytmu serca w porównaniu do grupy PLA. Odpowiednio:

- SBP: MD=-6,29 mmHg [95% CI: -9,91; -2,66], p=0,0007.
- Częstość rytmu serca: MD=4,74 bpm [95% CI: 2,48; 7,01], p<0,0001.

Zmiany DBP były porównywalne w obu grupach.

Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Ciśnienie krwi, częstość rytmu serca.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95% CI]	SEM 1 mg vs PLA MD [95% CI]	p
DBP, mm Hg	SEM 1 mg	131	bd	-1,5 (0,74)	0,66 [-1,47; 2,80]	ns
	PLA	133	bd	-2,2 (0,79)		
SBP, mm Hg	SEM 1 mg	131	bd	-7,3 (1,27)	-6,29 [-9,91; -2,66]	0,0007
	PLA	133	bd	-1,0 (1,34)		
Częstość rytmu serca, bpm	SEM 1 mg	131	bd	4,0 (0,82)	4,74 [2,48; 7,01]	<0,0001
	PLA	133	bd	-0,8 (0,81)		

DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze rozkurczowe; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze skurczowe; bpm - uderzenia na minutę (ang. *beats per minute*)

5.4.4 Gospodarka lipidowa

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

W badaniu SUSTAIN 5 w grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu VLDL i trójglicerydów w porównaniu z PLA. Odpowiednio:

- VLDL: ETR=0,90 [95%CI: 0,89; 0,99], p=0,0354.
- Trójglicerydy: ETR=0,90 [0,81; 1,00], p=0,0476.

Zmiany poziomu cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i wolnych kwasów tłuszczowych w grupie SEM 1 mg i PLA były porównywalne - wyniki dla porównania były nieistotne statystycznie.

Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Gospodarka lipidowa.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SE)	Zmiana średnia geometryczna * (SE)	SEM 1 mg vs PLA, ETR [95% CI]	p
TC, mmol/L	SEM 1 mg	131	bd	0,9 (1,01)	0,97 [0,93; 1,02]	ns
	PLA	133	bd	1,0 (0,02)		
LDL, mmol/L	SEM 1 mg	131	bd	0,9 (0,03)	0,98 [0,89; 1,08]	ns
	PLA	133	bd	0,9 (0,03)		
HDL, mmol/L	SEM 1 mg	131	bd	1,0 (0,01)	0,97 [0,93; 1,02]	ns
	PLA	133	bd	1,0 (0,01)		
VLDL, mmol/L	SEM 1 mg	131	bd	1,0 (0,03)	0,90 [0,81; 0,99]	0,0354
	PLA	133	bd	1,1 (0,04)		
TG, mmol/L	SEM 1 mg	131	bd	1,0 (0,03)	0,90 [0,81; 1,00]	0,0476
	PLA	133	bd	1,1 (0,04)		
Wolne kwasy tłuszczowe, mmol/L	SEM 1 mg	131	bd	1,2 (0,05)	0,94 [0,85; 1,05]	ns
	PLA	133	bd	1,3 (0,05)		

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

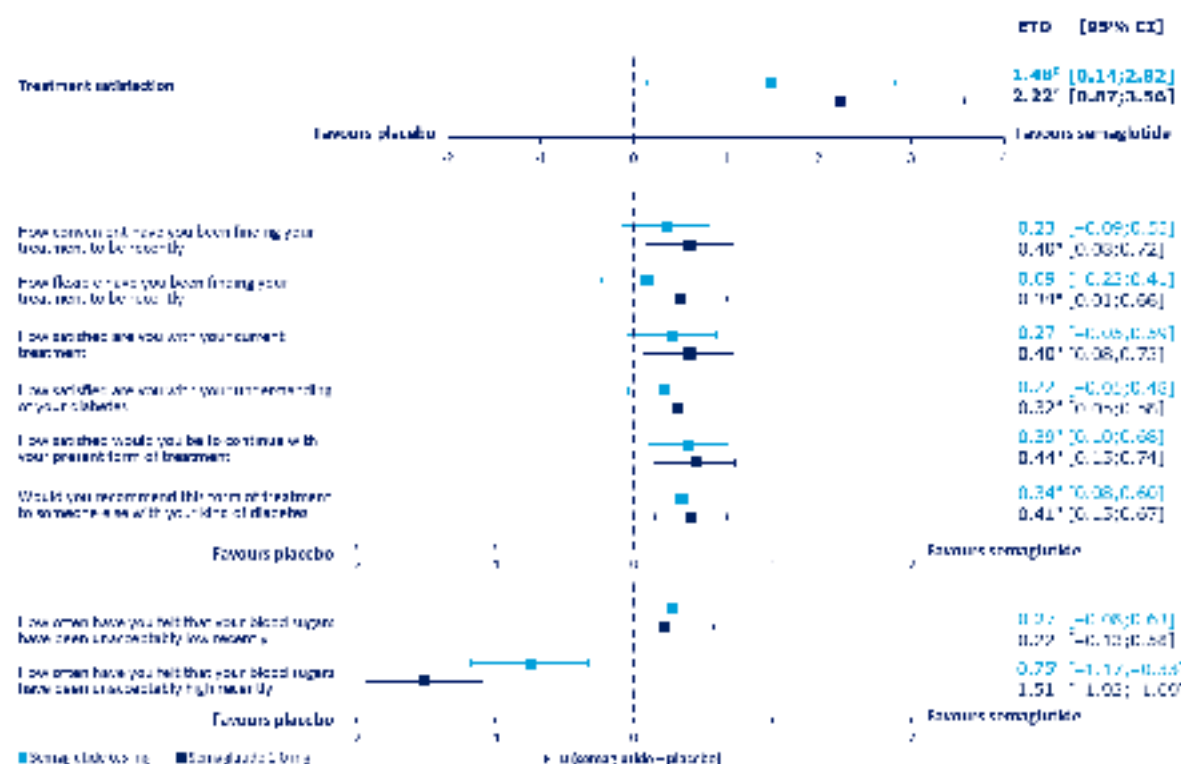
5.4.5 Jakość życia

W badaniu SUSTAIN 5 jakość życia oceniono za pomocą dwóch kwestionariuszy: SF-36v2 i kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy (DTSQ, ang. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*). Charakterystykę kwestionariuszy przedstawiono w aneksie 14.7.

W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z PLA (MD=2,22 [95%CI: 0,87; 3,56], p<0,05).

W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (brak przedstawienia wyników liczbowych w publikacji).

Ryc. 21. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30 tyg. (MD).



6 ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą±pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową±metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA_{1c}, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutynu ze stosowaniem placebo (dostosowanie insulinoterapii) jako terapia dodana do leczenia insuliną bazową w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie SUSTAIN 5).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutynu w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce), po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonilomocznika. W odnalezionej opublikowanej metaanalizie sieciowej Kanter's 2019 (patrz rozdz. 4.1), której celem było porównanie semaglutynu z inhibitorami SGLT-2 jako terapia dodana do 1-2 OAD, nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa ze względu na brak danych dla okresu obserwacji 26±4 tygodnie (raportowanie punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa dla SEM i inhibitorów SGLT2 w różnych okresach obserwacji).

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- Zdarzenia niepożądane łącznie;
- Poważne zdarzenia niepożądane łącznie;
- Zgony;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie;
- Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie;
- Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie;
- Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- Hipoglikemia;
- Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego;
- Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane;
- Inne zdarzenia niepożądane.

Analizę bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5 przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Okres obserwacji pacjentów w badaniu wynosił 35 tygodni (w tym okres leczenia - 30 tygodni).

Ze względu na brak wyników dotyczących bezpieczeństwa w metaanalizie sieciowej Kanter's 2019, w zakresie porównania semaglutynu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono porównanie opisowe oraz zestawienie działań niepożądanych dla analizowanych interwencji

(semaglutyd, emagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego semaglutyd podawanego podskórnie z placebo przedstawiono w Tab. 44.

Tab. 44. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5.

Zdarzenie niepożądane	Semaglutyd 0,5 mg (N=132)		Semaglutyd 1 mg (N=131)		Placebo (N=133)	
	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń
Zdarzenia niepożądane łącznie	91 (67)	312	84 (64)	244	77 (58)	223
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	8 (6)	10	12 (9)	17	9 (7)	111
Zgony	0	NA	0	NA	0	NA
Ciężkie* zdarzenia niepożądane	5 (4)	1	10 (8)	13	6 (5)	10
Średnio-ciężkie* zdarzenia niepożądane	42 (32)	84	32 (24)	57	28 (21)	55
Łagodne* zdarzenia niepożądane	81 (61)	218	68 (52)	174	64 (48)	158
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	6 (5)	8	8 (6)	12	1 (1)	1
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	12 (9)	13	7 (5)	9	8 (6)	12
Zdarzenia niepożądane związane z ryzykiem złośliwym	3 (2)	3	1 (1)	1	0	NA
Hipoglikemia						
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	11 (8)	17	14 (11)	25	7 (5)	13
Nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	2 (2)	3	4 (3)	6	4 (3)	6
Ciężka hipoglikemia	0	NA	2 (2)	2	1 (1)	1
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane						
Nudności	15 (11)	21	22 (17)	23	6 (5)	6
Wymioty	8 (6)	9	15 (12)	17	4 (3)	4
Biegunka	6 (5)	6	9 (7)	9	2 (2)	2
Inne zdarzenia niepożądane						

Zdarzenie niepożądane	Semaglutyd 0,5 mg (N=132)		Semaglutyd 1 mg (N=131)		Placebo (N=133)	
	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń
Retinopatia cukrzycowa	4 (3)	NA	1 (1)	NA	0	NA
Nowotwory łącznie	4 (3)	5	0	NA	1 (1)	1
Nowotwory łagodne łącznie	4 (3)	4	0	NA	1 (1)	1
Łagodny nowotwór jelita grubego	1 (1)	1	0	NA	1 (1)	1
Łagodny nowotwór skóry	2 (2)	2	0	NA	0	NA
Łagodny nowotwór jamy nosowo-gardłowej	1 (1)	1	0	NA	0	NA
Złośliwy nowotwór skóry	1 (1)	1	0	NA	0	NA

*ciężkie zdarzenia niepożądane - znaczna ingerencja w codzienne czynności badanego, niedopuszczalne; średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane - wyraźne objawy, umiarkowana interferencja z codziennymi czynnościami; łagodne zdarzenia niepożądane - brak lub przemijające objawy, brak ingerencji w życie codzienne pacjenta.

6.1 SEM vs SGLT-2

Autorzy przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej Kanters 2019 wskazują, że przeprowadzenie porównania semaglutynu i inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych 1-2 OAD w celu oceny bezpieczeństwa było niemożliwe ze względu na przerwanie sieci lub brak danych dla okresu obserwacji 26±4 tygodnie (raportowanie punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa dla SEM i inhibitorów SGLT2 w różnych okresach obserwacji).

Należy jednak zauważyć, że profil bezpieczeństwa obu klas leków, tj. analogów receptora GLP-1, do których należy semaglutynu, oraz inhibitorów SGLT-2 jest różny. Wiadomo, że w przypadku leczenia inhibitorami SGLT-2 występują objawy związane z infekcjami dróg moczowych i rodnych, zmniejszenie objętości płynów, kwasica ketonowa i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, natomiast u chorych stosujących semaglutyn występuje więcej zdarzeń żołądkowo-jelitowych czy hipoglikemii.¹⁶

Najczęściej zgłaszanymi w czasie badań klinicznych (8 badań, 4 792 chorych) działaniami niepożądanymi u chorych leczonych semaglutynem były zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (bardzo często), biegunka (bardzo często) i wymioty (często). Objawy te były zwykle łagodne lub umiarkowane oraz krótkotrwałe.¹⁰ U chorych leczonych empagliflozyną i kanagliflozyną najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym była hipoglikemia^{17,18}, natomiast u chorych leczonych dapagliflozyną - zakażenia dróg płciowych.¹⁹ Dodatkowo u chorych leczonych empagliflozyną reakcjami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania

leczenia w badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy (u kobiet) i zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia (u mężczyzn).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie działań niepożądanych dla semaglutynu i inhibitorów SGLT-2 zgłoszonych w badaniach klinicznych na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego.

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wykazanie przewagi semaglutynu nad inhibitorami SGLT-2 (lub odwrotnie) w zakresie bezpieczeństwa.

Tab. 45. Zestawienie działań niepożądanych raportowanych w badaniach klinicznych dla semaglutylidu i inhibitorów SGLT-2 na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego. ^{1,2,3,4}

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA/Substancja czynna		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenie pasożytnicze	SEM	-				
	CANA	kandydoza sromu i pochwy	zapalenie żołędzi lub zapalenie żołędzi i napletka prącia, zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicy moczopochodną stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu)	-	-	martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Foumiera)
	EMPA	-	kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołędzi i inne zakażenia narządów płciowych zakażenie dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicy moczopochodna)	-	-	martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Foumiera)
	DAPA	-	zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażenia układu moczowego	zakażenia grzybicze	-	martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Foumiera)
Zaburzenia układu immunologicznego	SEM	-	-	-	reakcja anafilaktyczna	-
	CANA	-	-	-	reakcja anafilaktyczna	-
	EMPA	-				
	DAPA	-				

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA/Substancja czynna		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu odżywiania	SEM	hipoglikemia podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonylomocznika	hipoglikemia podczas stosowania z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, zmniejszenie apetytu	-	-	-
	CANA	hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonylomocznikiem	-	odwodnienie	cukrzycowa kwasica ketonowa	-
	EMPA	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną)	-	-	cukrzycowa kwasica ketonowa	-
	DAPA	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną)	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 1)	niedobór płynów nadmierne pragnienie	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2)	-
Zaburzenia układu nerwowego	SEM		zawroty głowy	zaburzenia smaku	-	-
	CANA	-	-	zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, omdlenie	-	-
	EMPA	-				
	DAPA	-	zawroty głowy	-	-	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA/Substancja czynna		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia oka	SEM	-	powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej	-	-	-
	CANA	-				
	EMPA	-				
	DAPA	-				
Zaburzenia serca	SEM	-	-	przyspieszenie częstości akcji serca	-	-
	CANA	-				
	EMPA	-				
	DAPA	-				
Zaburzenia żołądka i jelit	SEM	nudności, biegunka	wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, zaparcie, dyspepsja, zapalenie żołądka, choroba refluksowa przełyku, nadmierne wytwarzanie gazów w jelitach	-	-	-
	CANA	-	zaparcie, pragnienie, nudności	-	-	-
	EMPA	-				
	DAPA	-	zaparcia, suchość w ustach	-	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	SEM	-	kamica żółciowa	-	-	-
	CANA	-				
	EMPA	-				
	DAPA	-				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	SEM	-				
	CANA	-	-	nadwrażliwość na światło, wysypka, pokrzywka	obrzęk naczynio ruchowy	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA/Substancja czynna		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
	EMPA	-	świąd (uogólniony), wysypka	pokrzywka	-	obrzęk naczynio rucho wy
	DAPA	-	wysypka	-	obrzęk naczynio rucho wy (bardzo rzadko)	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	SEM	-				
	CANA	-	-	zatrucia kości	-	-
	EMPA	-				
	DAPA	-	ból pleców	-	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	SEM	-				
	CANA	-	wielomocz lub częstomocz	niewydolność nerek (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów)	-	-
	EMPA	-	zwiększone oddawanie moczu	dyzuria	-	-
	DAPA	-	dysuria, wielomocz	nykturia	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	SEM	-				
	CANA	-				
	EMPA	-				
	DAPA	-	-	świąd sromu i pochwy, świąd na narządów płciowych	-	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA/Substancja czynna		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	SEM	-	zmęczenie	reakcje w miejscu wstrzyknięcia	-	-
	CANA	-				
	EMPA	-				
	DAPA	-				
Badania diagnostyczne/ laboratoryjne	SEM	-	zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy, zmniejszenie masy ciała	-	-	-
	CANA	-	dyslipidemia, zwiększony hematokryt	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia fosforanów we krwi	-	-
	EMPA	-				
	DAPA	-	zwiększony hematokryt [®] , obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego, dyslipidemia	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zmniejszenie masy ciała	-	-
	SEM					

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA/Substancja czynna		Bardzo często	Często	Niezbęd często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia na czyniowe	CANA	-	-	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne	-	-
	EMPA	-	-	zmniejszenie objętości płynów	-	-
	DAPA	-				
Procedury medyczne i chirurgiczne	SEM	-				
	CANA	-	-	amputacje kończyn dolnych (głównie palców i śródstopia) szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem choroby serca	-	-
	EMPA	-				
	DAPA	-				

6.2 SEM 0,5 mg vs PLA (dostosowanie INS)

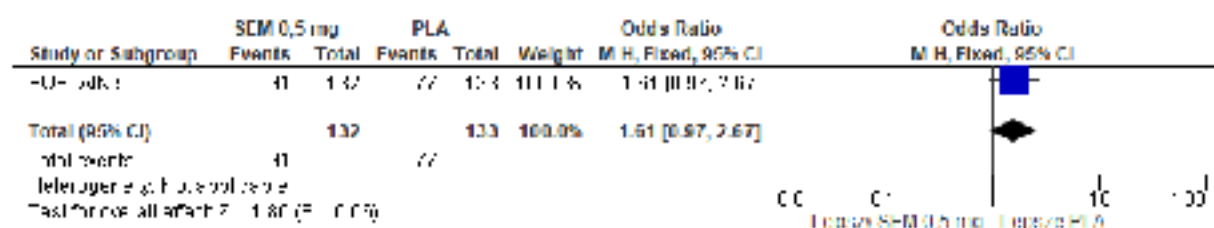
6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

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

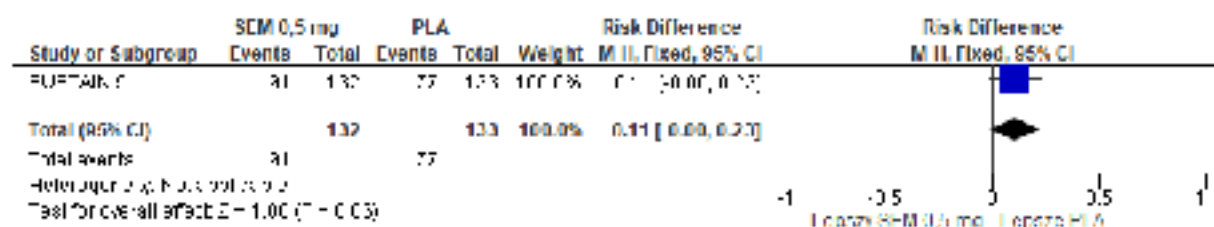
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	N/nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	132/133	1,61 [0,97; 2,67]	ns	0,11 [-0,005; 0,23]	ns	na

Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).

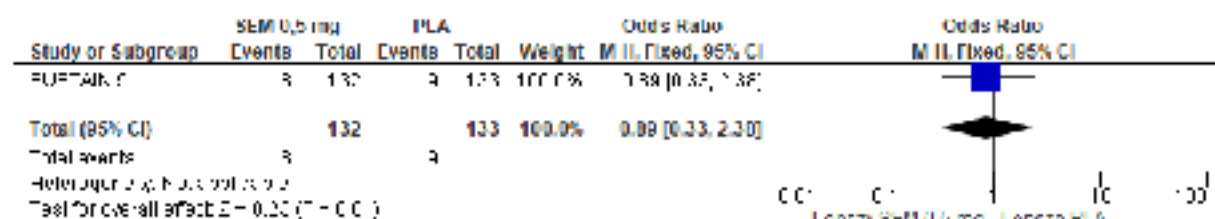
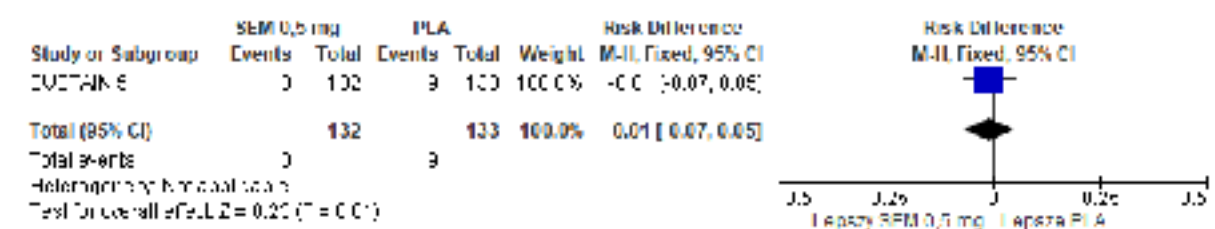


6.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 5 częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach semaglutylu 0,5 mg i placebo.

Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	N/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	132 /133	0,89 [0,33; 2,38]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns	na

Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).**Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).**

6.2.3 Zgony

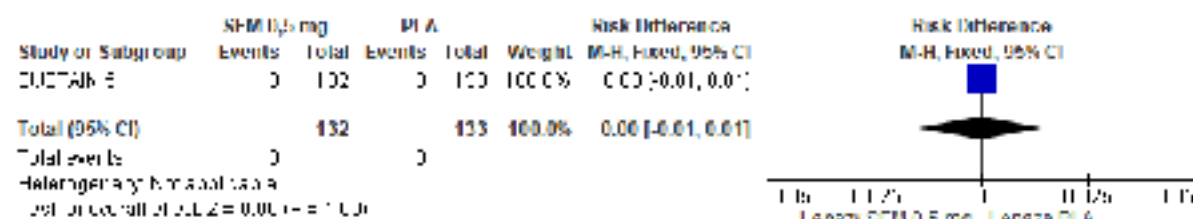
W badaniu SUSTAIN 5 nie zgłoszono żadnych zgónów w grupie SEM 0,5 mg i w grupie PLA.

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zgony.

Punkt końcowy	N/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	132 /133	NE	NE	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na

NE (ang. not estimable) - nie oszacowano;

Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zgony (RD).



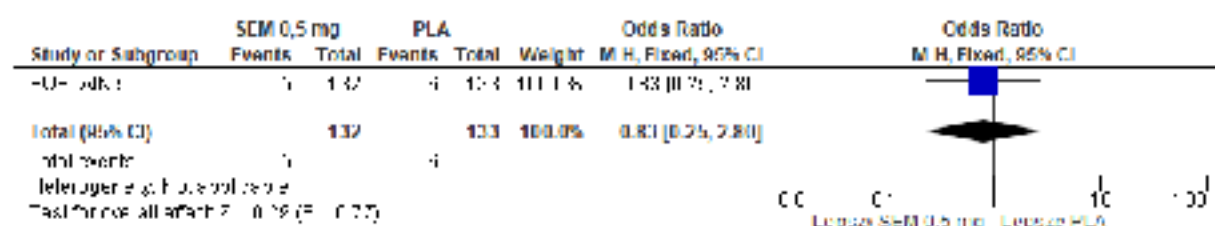
6.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 5 częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach semaglutylu 0,5 mg i placebo.

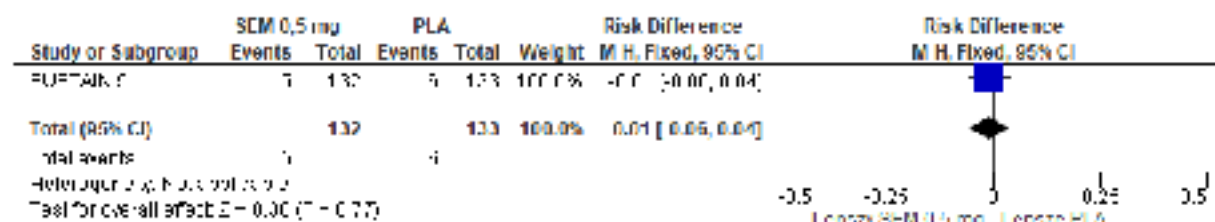
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	N/nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	132 / 133	0,83 [0,25 ; 2,80]	ns	-0,01 [-0,06 ; 0,04]	ns	na

Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.2.5 Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

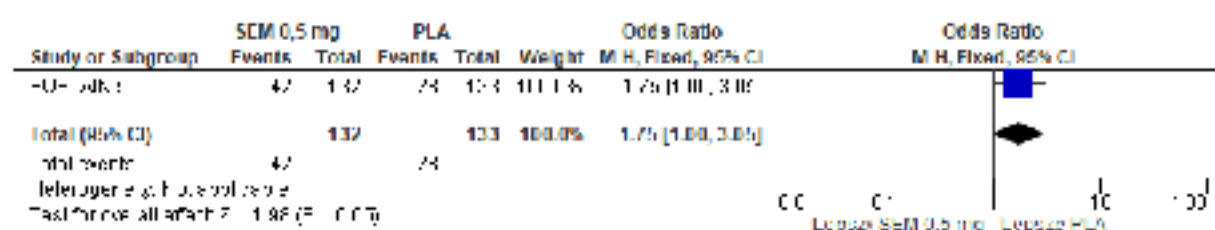
W badaniu SUSTAIN 5 średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące

wyniki: OR=1,75 [95%CI: 1,00; 3,05], p=0,048; RD=0,11 [95%CI: 0,002; 0,21]; p=0,045; NNH_{35tyg} 9 [95%CI: 4; 448].

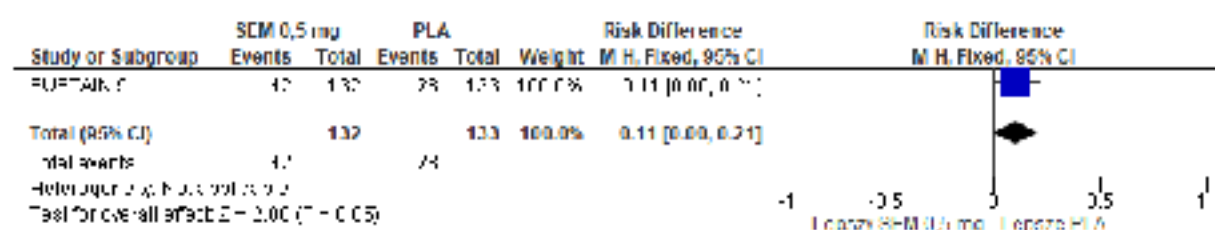
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	N/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	132 / 133	1,75 [1,00; 3,05]	p=0,048	0,11 [0,002; 0,21]	0,045	9 [4; 448]

Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



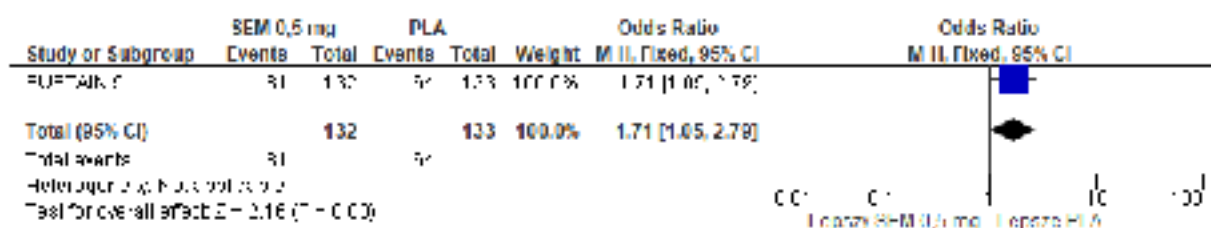
6.2.6 Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 5 łagodne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=1,71 [95%CI: 1,05; 2,79], p=0,03; RD=0,13 [95%CI: 0,01; 0,25]; p=0,03; NNH_{35tyg} 7 [95%CI: 3; 73].

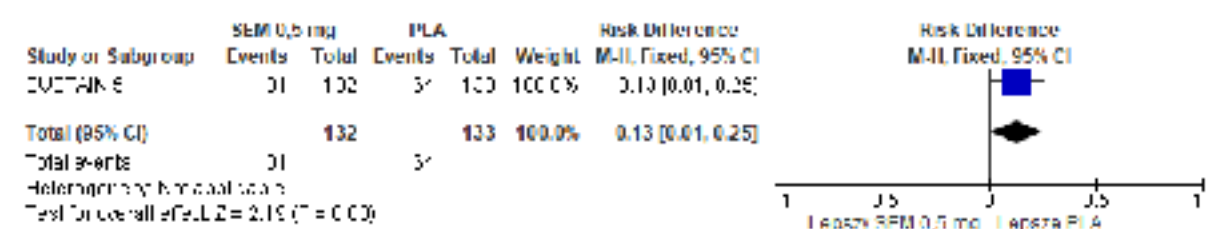
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	N/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie	132 / 133	1,71 [1,05; 2,79]	0,03	0,13 [0,01; 0,25]	0,03	7 [3; 73]

Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



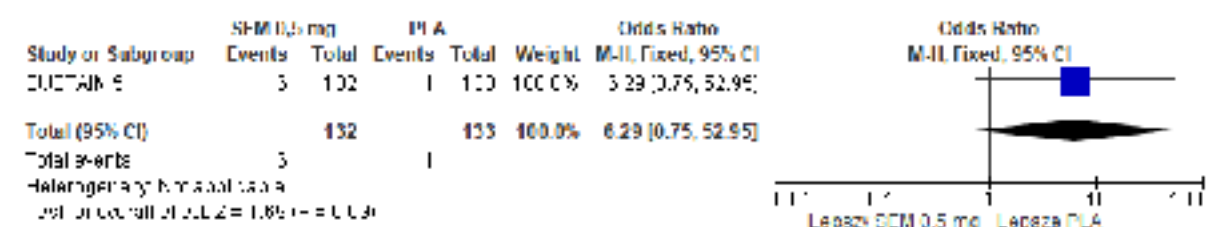
6.2.7 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu SUSTAIN 5 częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była porównywalna w grupach semaglutylu 0,5 mg i placebo.

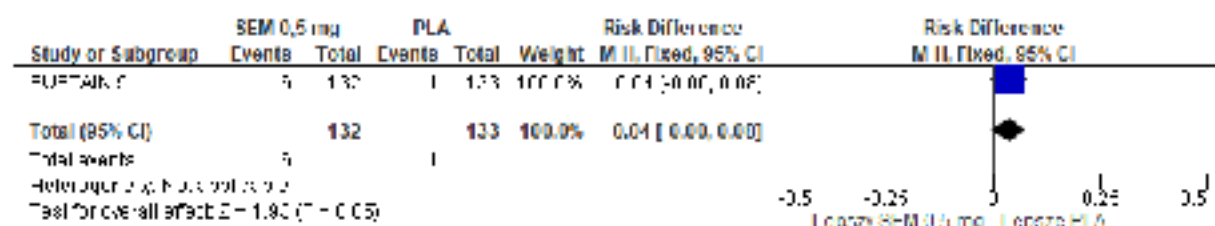
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Punkt końcowy	N/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	132/133	6,29 [0,75; 52,95]	ns	0,04 [-0,001; 0,08]	ns	na

Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).



Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).



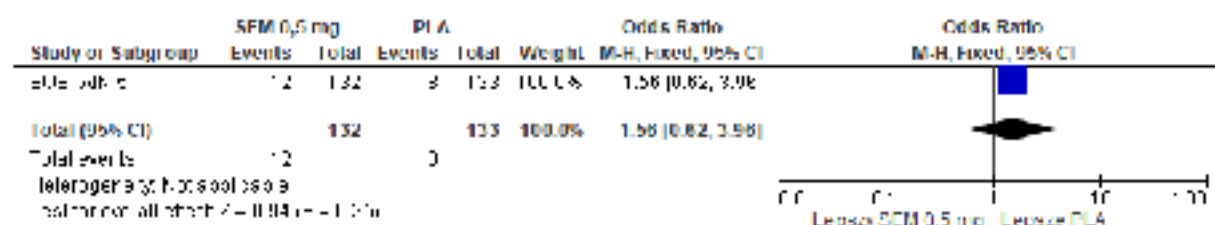
6.2.8 Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego

W badaniu SUSTAIN 5 częstość występowania zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego była porównywalna w grupach semaglutynu 0,5 mg i placebo.

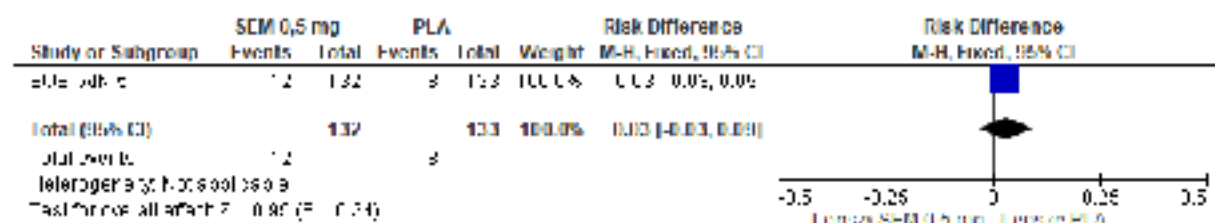
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.

Punkt końcowy	N/nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	132/133	1,56 [0,62; 3,96]	ns	0,03 [-0,03; 0,09]	ns	na

Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).



Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).



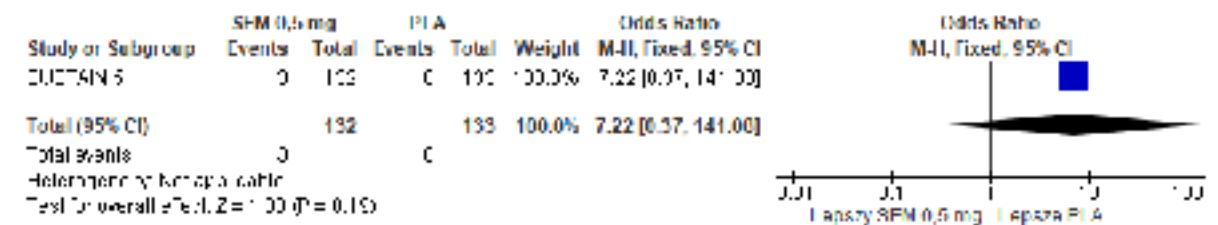
6.2.9 Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym

W badaniu SUSTAIN 5 częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z pęcherzykiem żółciowym była porównywalna w grupach semaglutylu 0,5 mg i placebo.

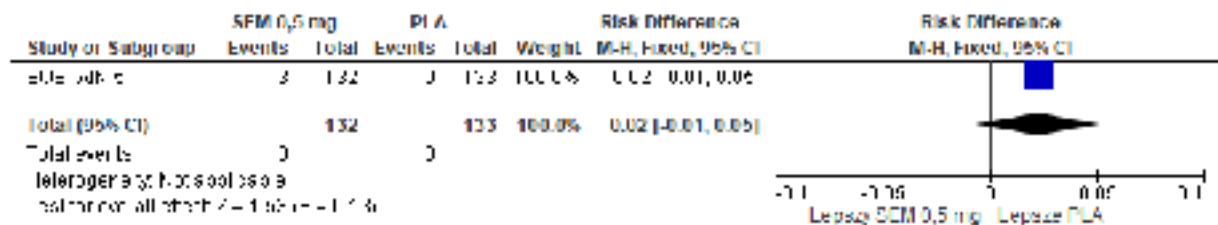
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym.

Punkt końcowy	N/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym	132 /133	7,22 [0,37; 141,08]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na

Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym (OR).



Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym (RD).



W badaniu SUSTAIN 5 w grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost średniego stężenia amylazy i lipazy w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące wyniki:

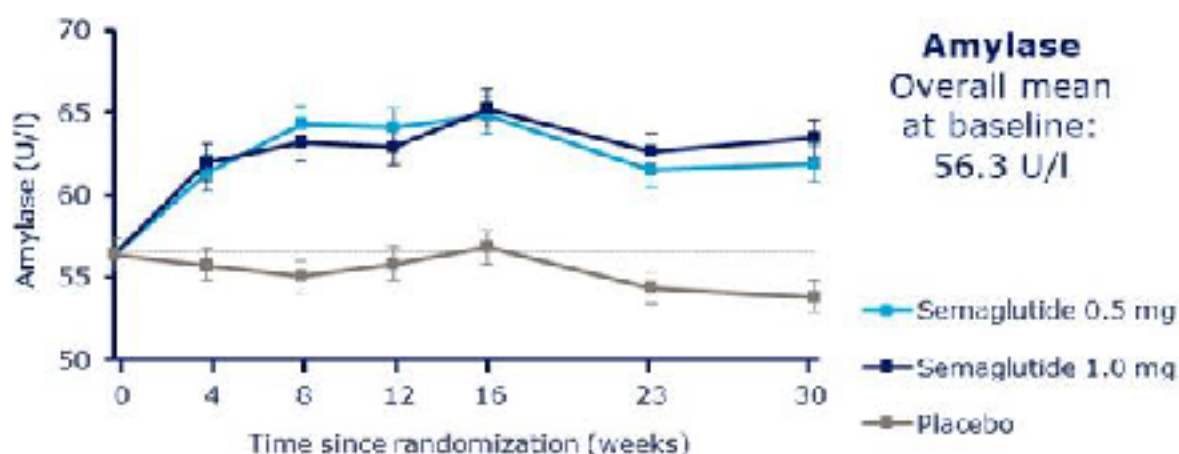
- Średnie stężenie amylazy: ETR=1,15 [95%CI: 1,08; 1,22], p<0,0001.
- Średnie stężenie lipazy: ETR=1,35 [95%CI: 1,21; 1,51], p<0,0001.

Tab. 55. Zmiana stężenia amylazy i lipazy u chorych w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA.

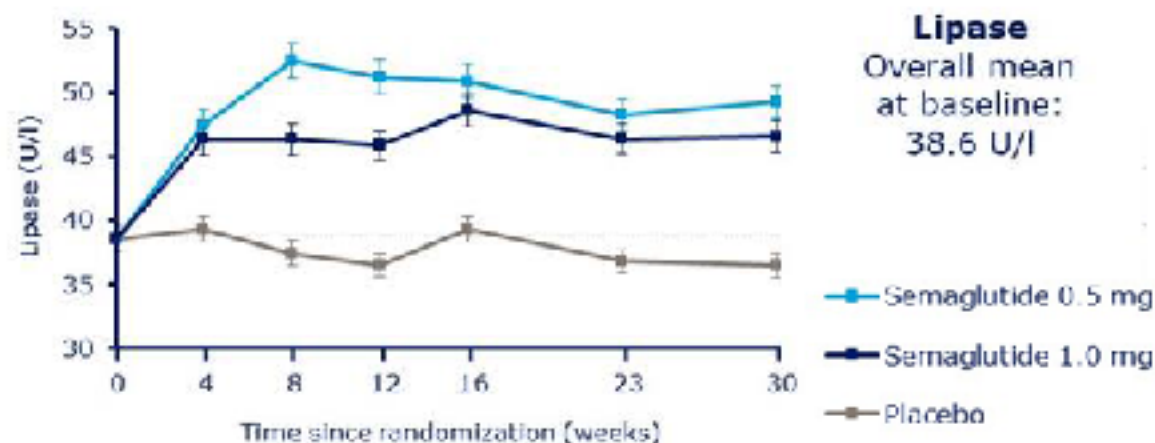
Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość w 30 tyg., średnia (SE)	Zmiana średnia*(SE)	SEM 0,5 mg vs PLA, ETR [95% CI]	p
Amylaza (U/l)	SEM 0,5 mg	132	61,9 (1,39)	1,1 (0,02)	1,15 [1,08; 1,22]	<0,0001
	PLA	133	53,8	1,0 (0,02)		
Lipaza (U/l)	SEM 0,5 mg	132	49,3 (1,97)	1,3 (0,05)	1,35 [1,21; 1,51]	<0,0001
	PLA	133	36,5	1,0 (0,04)		

*stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej.

Ryc. 39. Średnie stężenie amylazy w ciągu 30 tygodni - badanie SUSTAIN 5: SEM vs PLA.



Ryc. 40. Średnie stężenie lipazy w ciągu 30 tygodni - badanie SUSTAIN 5: SEM vs PLA.



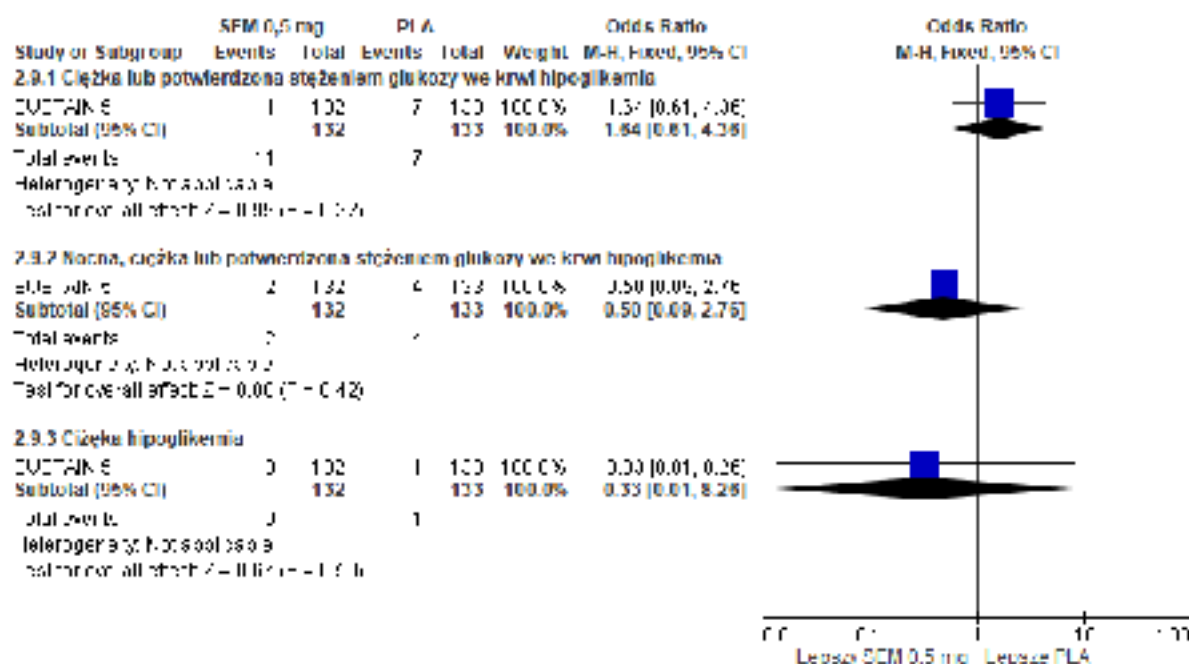
6.2.10 Hipoglikemia

W badaniu SUSTAIN 5 częstości występowania ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii; nocnej, ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii były porównywalne w grupach semaglutylidu 0,5 mg i placebo.

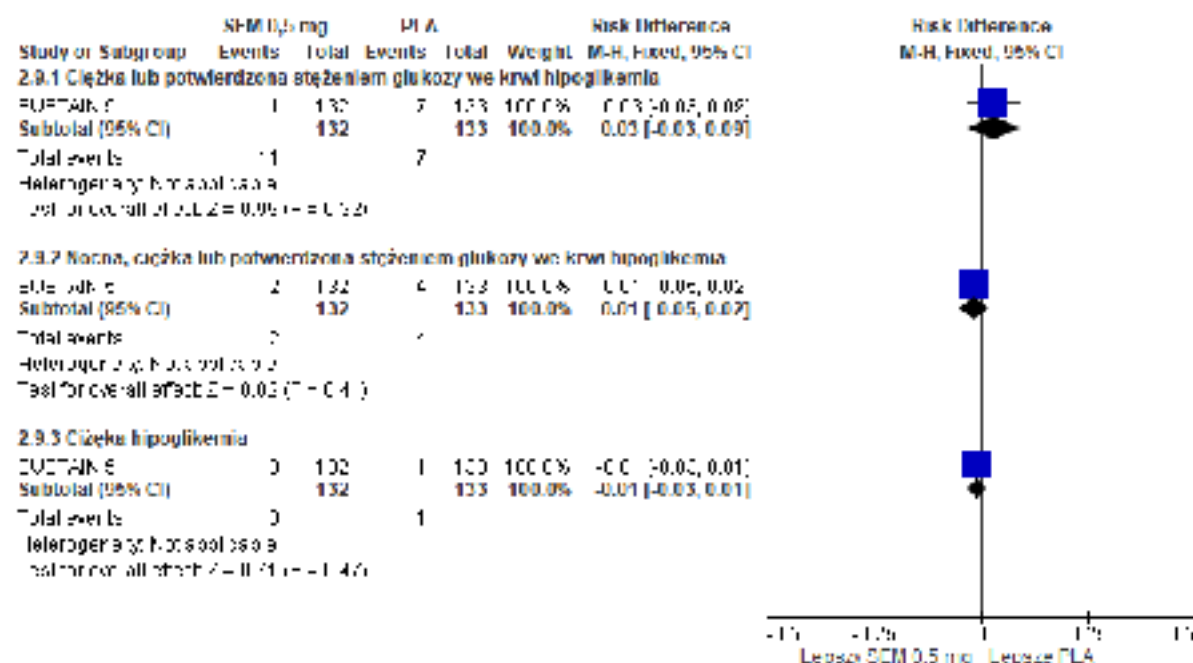
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Hipoglikemia.

Punkt końcowy	N/nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	132 / 133	1,64 [0,61; 4,36]	ns	0,03 [-0,03; 0,09]	ns	na
Nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	132 / 133	0,50 [0,09; 2,76]	ns	-0,01 [-0,05; 0,02]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	132 / 133	0,33 [0,01; 8,26]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Hipoglikemia (OR).



Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Hipoglikemia (RD).



6.2.11 Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane

W badaniu SUSTAIN 5 nudności występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące wyniki:

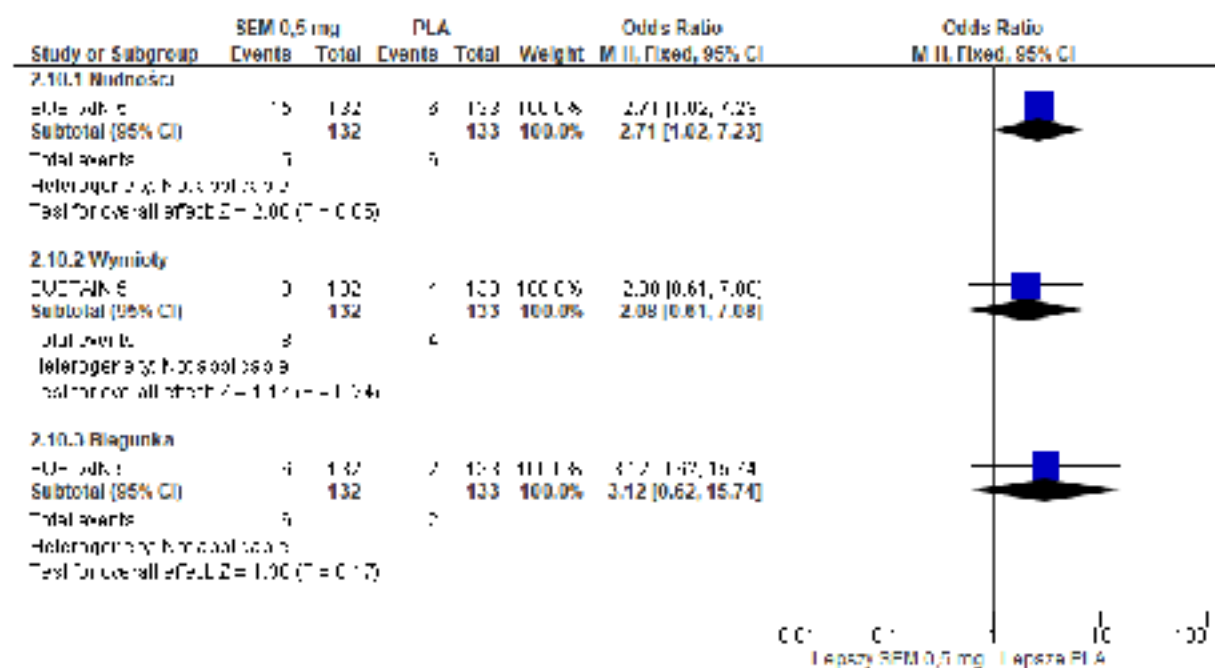
- Nudności: OR=2,71 [95%CI: 1,02; 7,23], p=0,046; RD=0,07 [95%CI: 0,004; 0,13], p=0,04; NNH_{35 tyg.}=14 [95%CI: 7; 256].

Częstości występowania wymiotów i biegunki były porównywalne w grupach semaglutylu 0,5 mg i placebo.

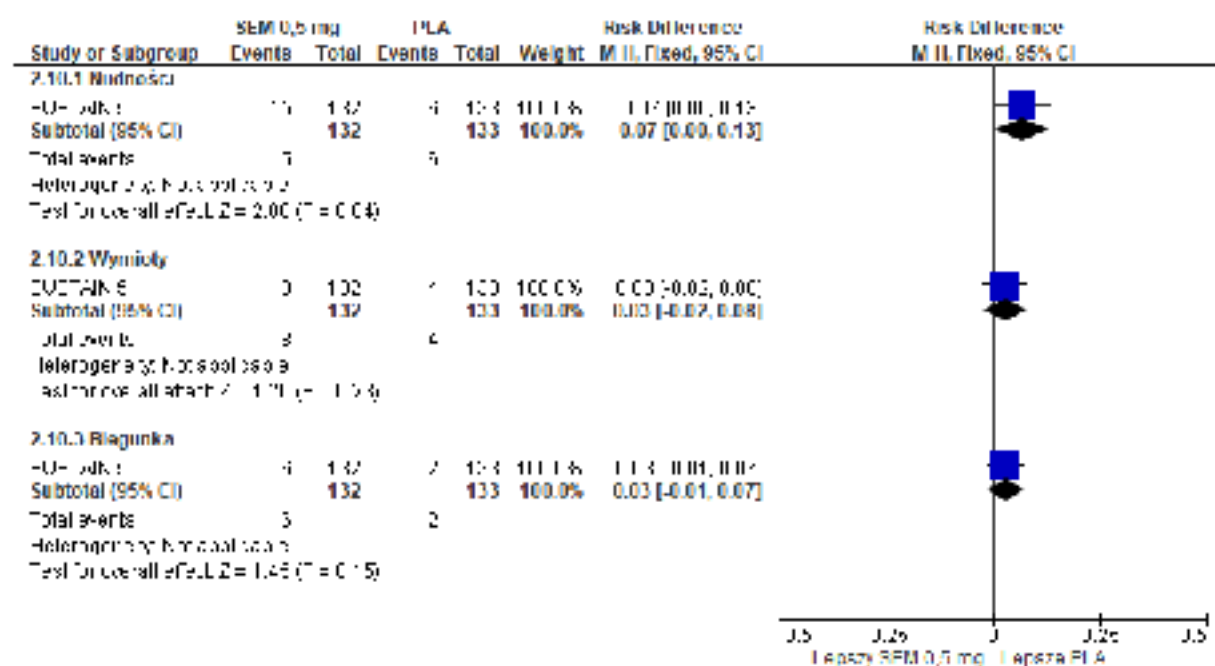
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	N/n	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nudności	132/133	2,71 [1,02; 7,23]	0,046	0,07 [0,004; 0,13]	0,04	14 [7; 256]
Wymioty	132/133	2,08 [0,61; 7,08]	ns	0,03 [-0,02; 0,08]	ns	na
Biegunka	132/133	3,12 [0,62; 15,74]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na

Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (RD).



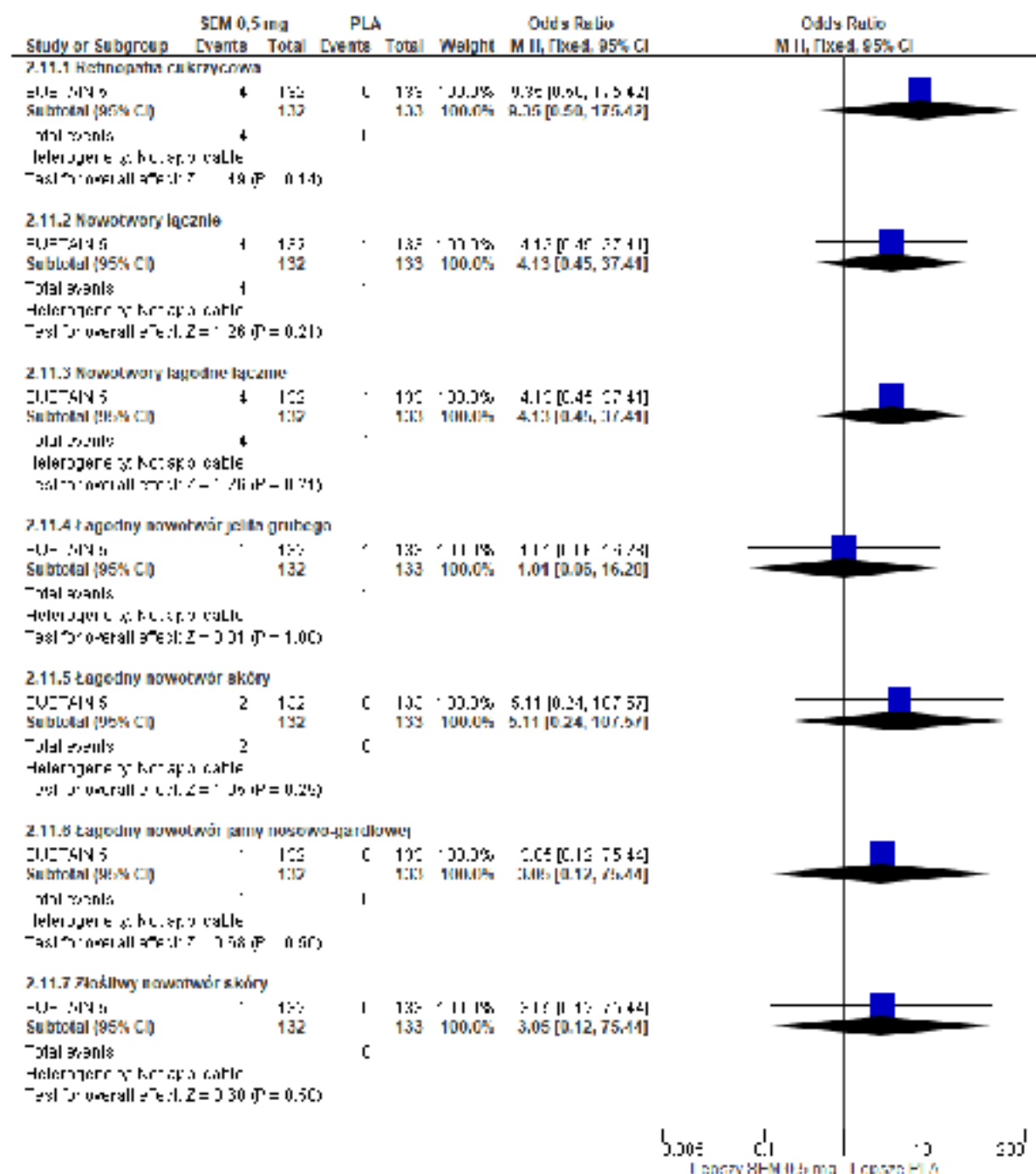
6.2.12 Inne zdarzenia niepożądane

W badaniu SUSTAIN 5 częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych (retinopatii cukrzycowej, nowotworów) były porównywalne w grupach semaglutylu 0,5 mg i placebo.

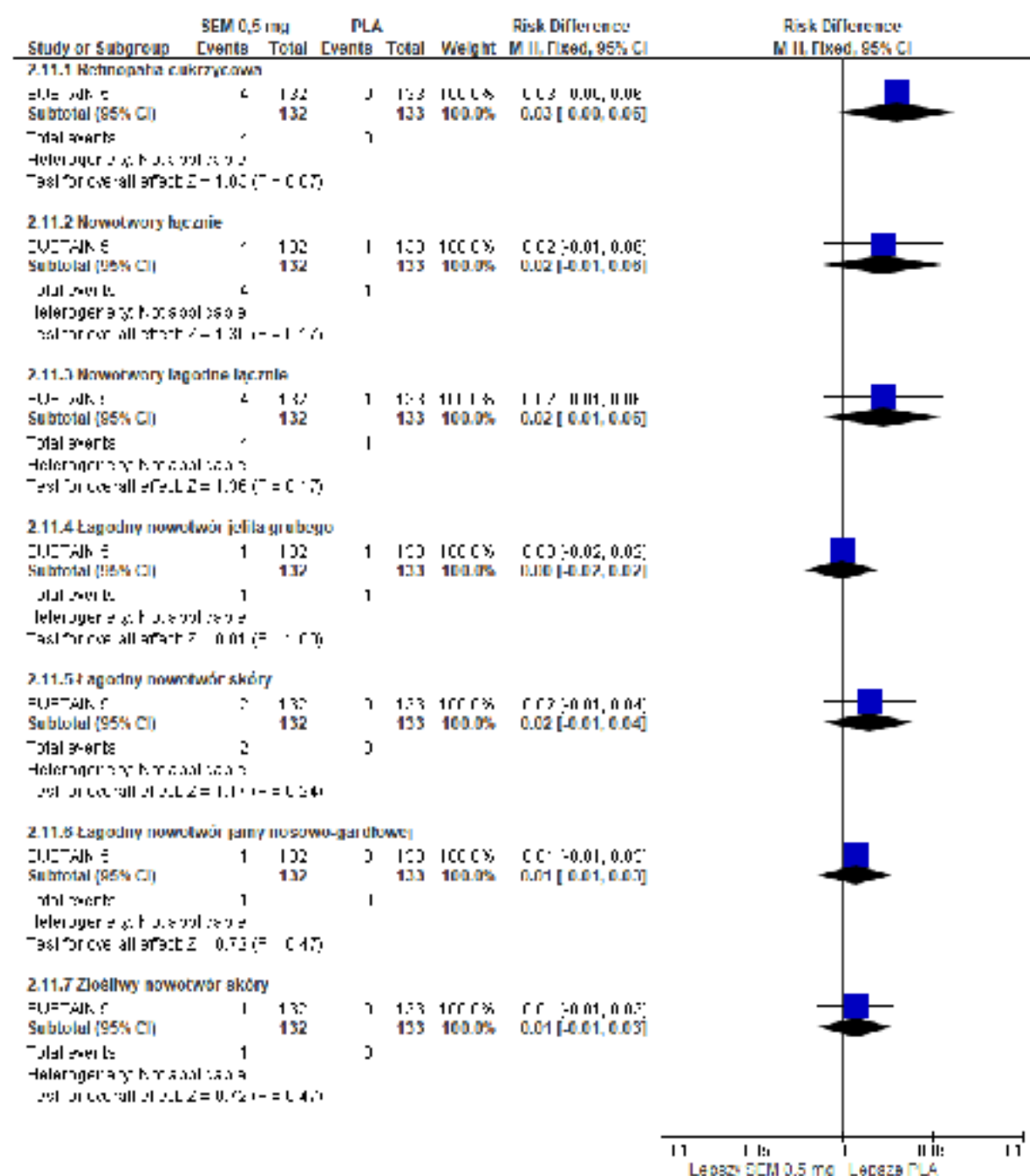
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	N/nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Retinopatia cukrzycowa	132/133	9,35 [0,50; 175,42]	ns	0,03 [-0,002; 0,06]	ns	na
Nowotwory łącznie	132/133	4,13 [0,45; 37,41]	ns	0,02 [-0,01; 0,06]	ns	na
Nowotwory łagodnie łącznie	132/133	4,13 [0,45; 37,41]	ns	0,02 [-0,01; 0,06]	ns	na
Łagodny nowotwór jelita grubego	132/133	1,01 [0,06; 16,28]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Łagodny nowotwór skóry	132/133	5,11 [0,24; 107,57]	ns	0,02 [-0,01; 0,04]	ns	na
Łagodny nowotwór jamy nosowo-gardłowej	132/133	3,05 [0,12; 75,44]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Złośliwy nowotwór skóry	132/133	3,05 [0,12; 75,44]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD).



6.3 SEM 1 mg vs PLA (dostosowanie INS)

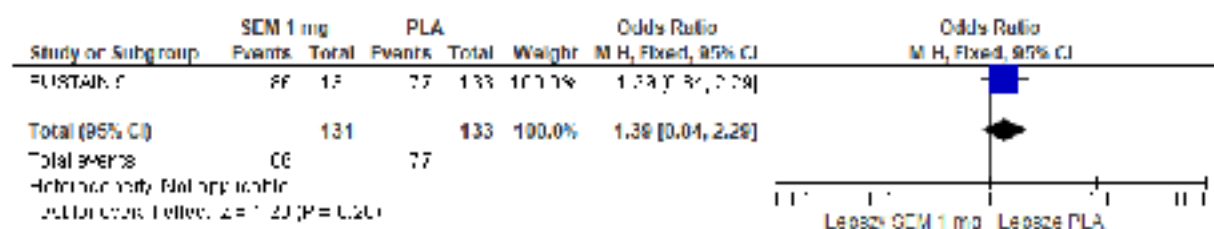
6.3.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 5 częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach semaglutylu 1 mg i placebo.

Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	N/nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	131/133	1,39 [0,84; 2,29]	ns	0,08 [-0,04; 0,19]	ns	na

Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).

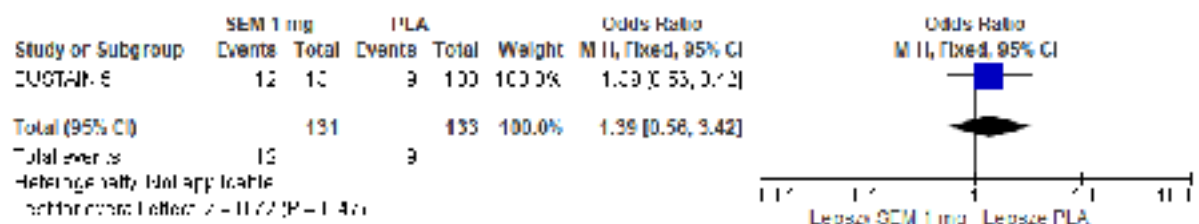
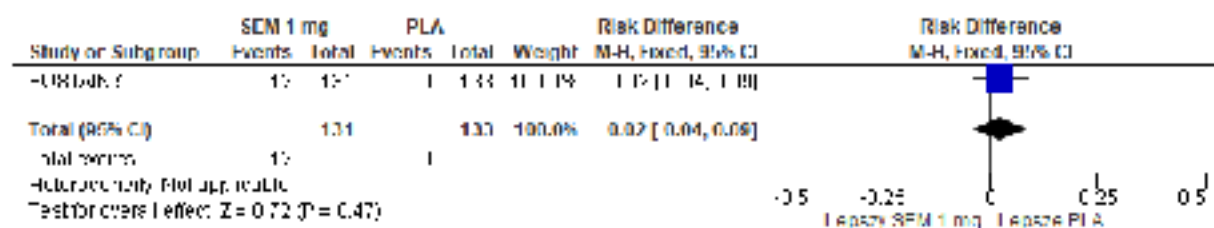


6.3.2 Poważne zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 5 częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach semaglutylu 1 mg i placebo.

Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	N/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	131 / 133	1,39 [0,56; 3,42]	ns	0,02 [-0,04; 0,09]	ns	na

Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).**Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).**

6.3.3 Zgony

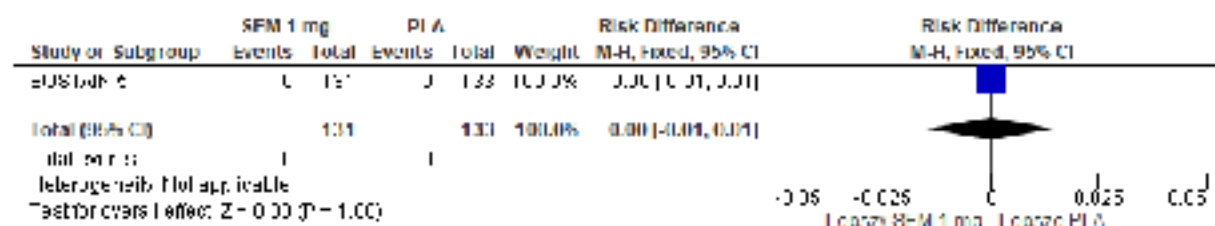
W badaniu SUSTAIN 5 nie zgłoszono żadnych zgonów w grupie SEM 1 mg i w grupie PLA.

Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zgony.

Punkt końcowy	N/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	131 / 133	NE	NE	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na

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

Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zgony (RD).



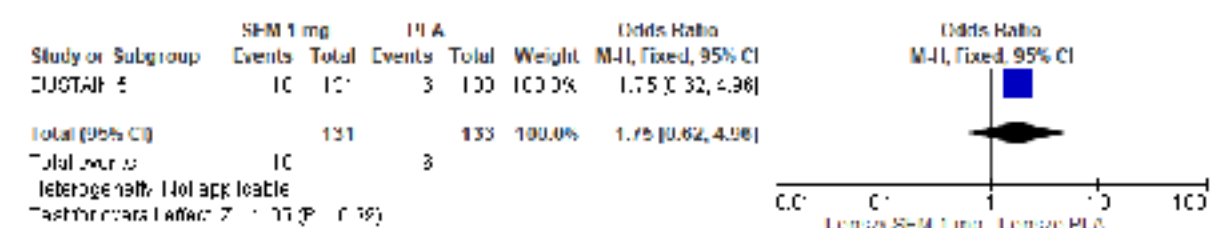
6.3.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 5 częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach semaglutylu 1 mg i placebo.

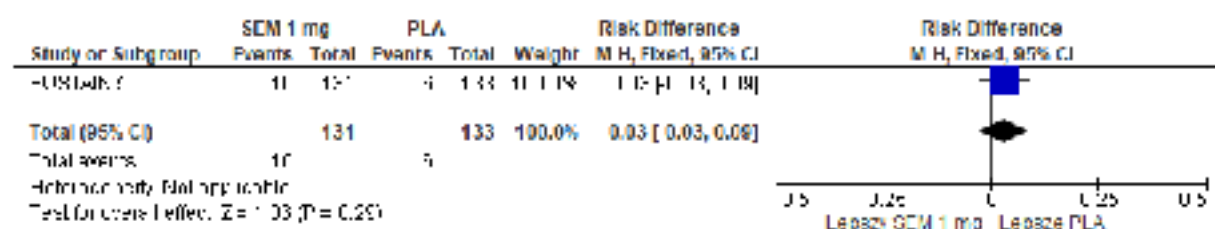
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	N/nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	131/133	1,75 [0,62; 4,96]	ns	0,03 [-0,03; 0,09]	ns	na

Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



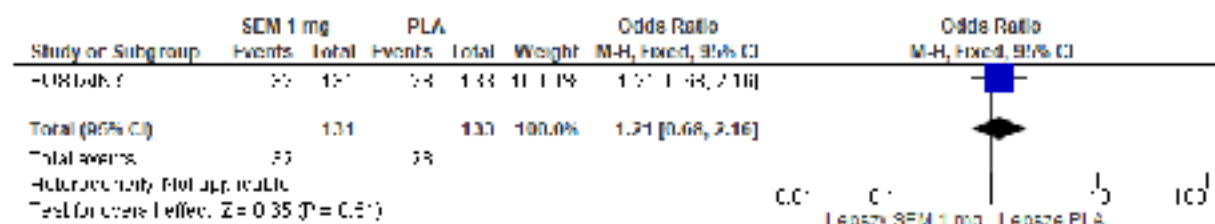
6.3.5 Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 5 częstość występowania średnio-ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach semaglutylu 1 mg i placebo.

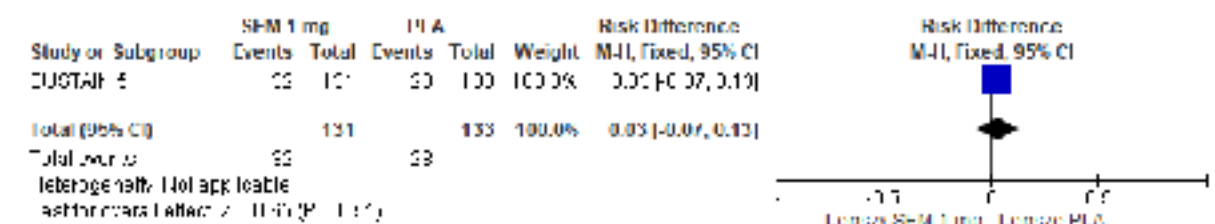
Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	N/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	131/133	1,21 [0,68; 2,16]	ns	0,03 [-0,07; 0,13]	ns	na

Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).

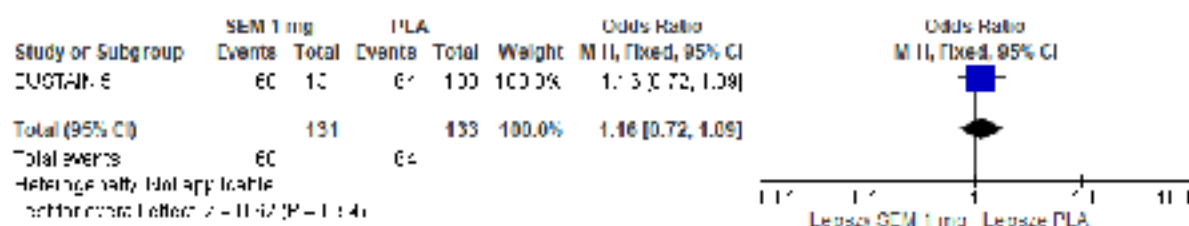
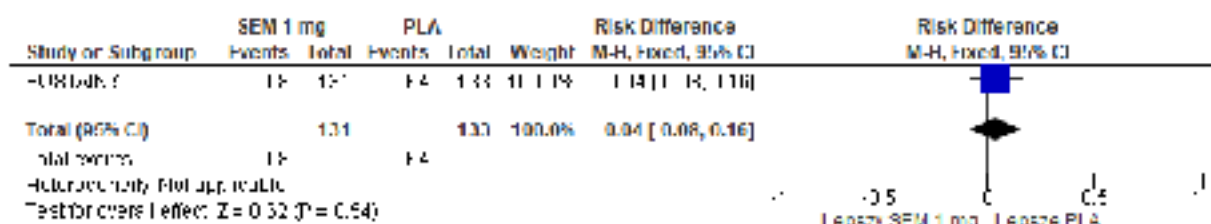


6.3.6 Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 5 częstość występowania łagodnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach semaglutylu 1 mg i placebo.

Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	N/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie	131/133	1,16 [0,72; 1,89]	ns	0,04 [-0,08; 0,16]	ns	na

Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).**Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).**

6.3.7 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

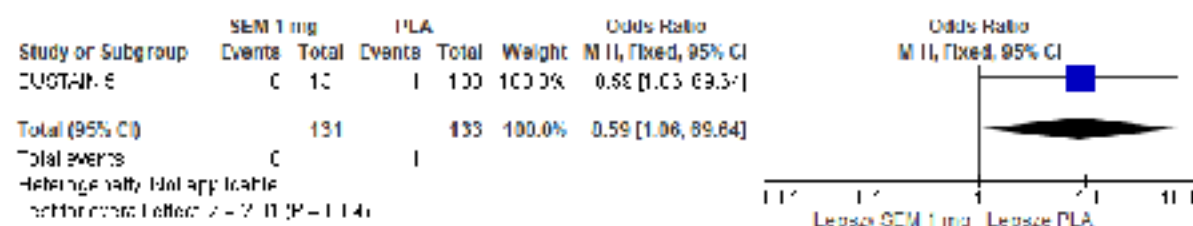
W badaniu SUSTAIN 5 zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące wyniki:

- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: OR=8,59 [95%CI: 1,06; 69,64], $p=0,04$; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], $p=0,02$; NNT_{35 tyg.}=18 [95%CI: 10; 100].

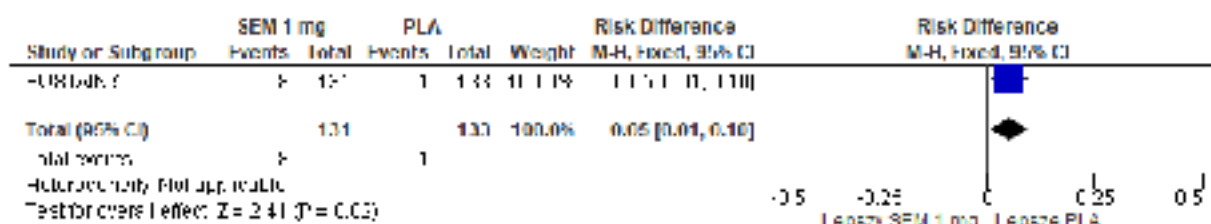
Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Punkt końcowy	N/nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	131/133	8,59 [1,06; 69,64]	0,04	0,05 [0,01; 0,10]	0,02	18 [10; 100]

Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).



Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).



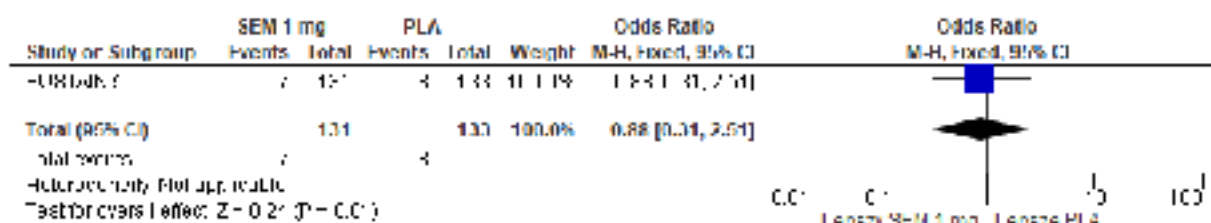
6.3.8 Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego

W badaniu SUSTAIN 5 częstość występowania zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego była porównywalna w grupach semaglutylu 1 mg i placebo.

Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.

Punkt końcowy	N/nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	131/133	0,88 [0,31; 2,51]	ns	-0,01 [-0,05; 0,05]	ns	na

Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).



Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).



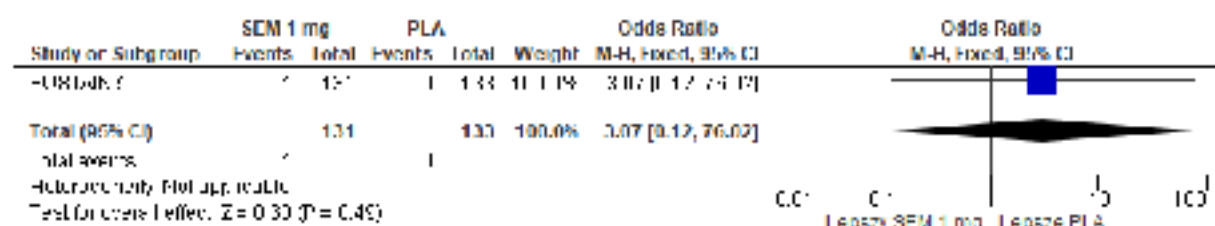
6.3.9 Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym

W badaniu SUSTAIN 5 częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z pęcherzykiem żółciowym była porównywalna w grupach sem aglutyny 1 mg i placebo.

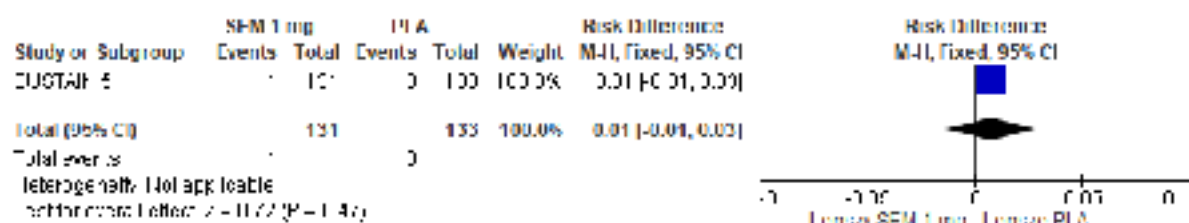
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym.

Punkt końcowy	N/nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym	131 / 133	3,07 [0,12; 76,02]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym (OR).



Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym (RD).



W badaniu SUSTAIN 5 w grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost średniego stężenia amylazy i lipazy w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące wyniki:

- Średnie stężenie amylazy: ETR=1,18 [95%CI: 1,11; 1,26], p<0,0001.
- Średnie stężenie lipazy: ETR=1,28 [95%CI: 1,14; 1,43], p<0,0001.

Tab. 68. Zmiana stężenia amylazy i lipazy u chorych w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość w 30 tyg., średnia (SE)	Zmiana średnia* (SE)	SEM 1 mg vs PLA, ETR [95% CI]	p
Amylaza (U/l)	SEM 1 mg	131	63,4	1,1 (0,03)	1,18 [1,11; 1,26]	<0,0001
	PLA	133	53,8	1,0 (0,02)		
Lipaza (U/l)	SEM 1 mg	131	46,6 (1,88)	1,2 (0,05)	1,28 [1,14; 1,43]	<0,0001
	PLA	133	36,5	1,0 (0,04)		

*stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej.

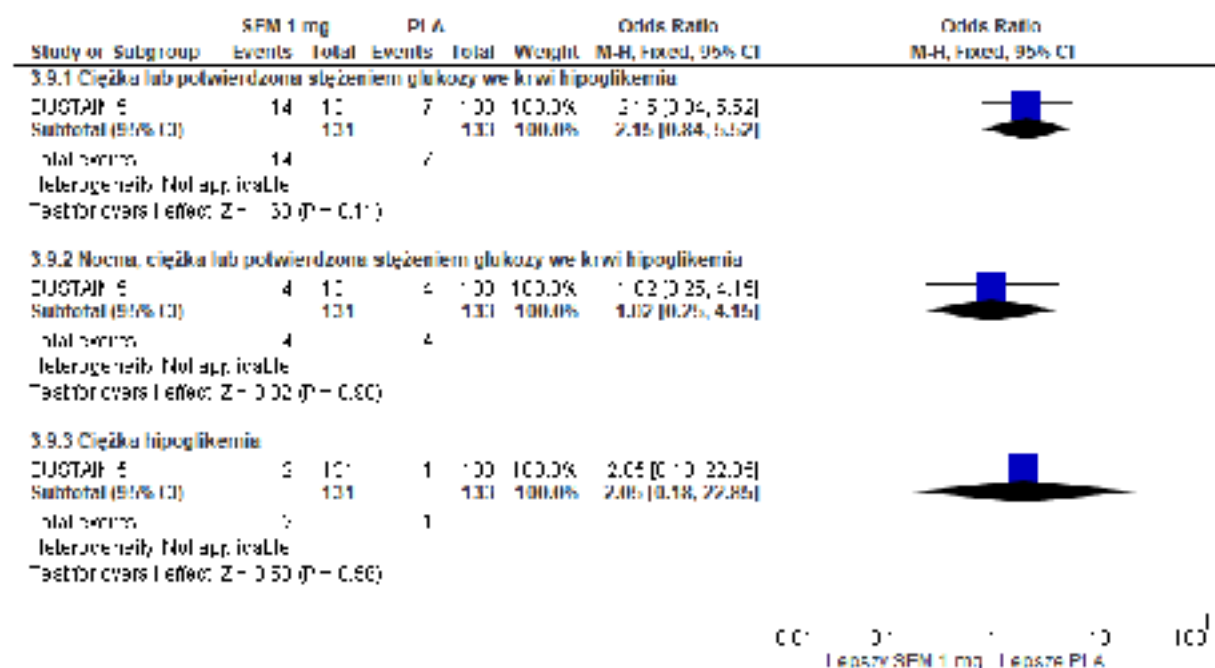
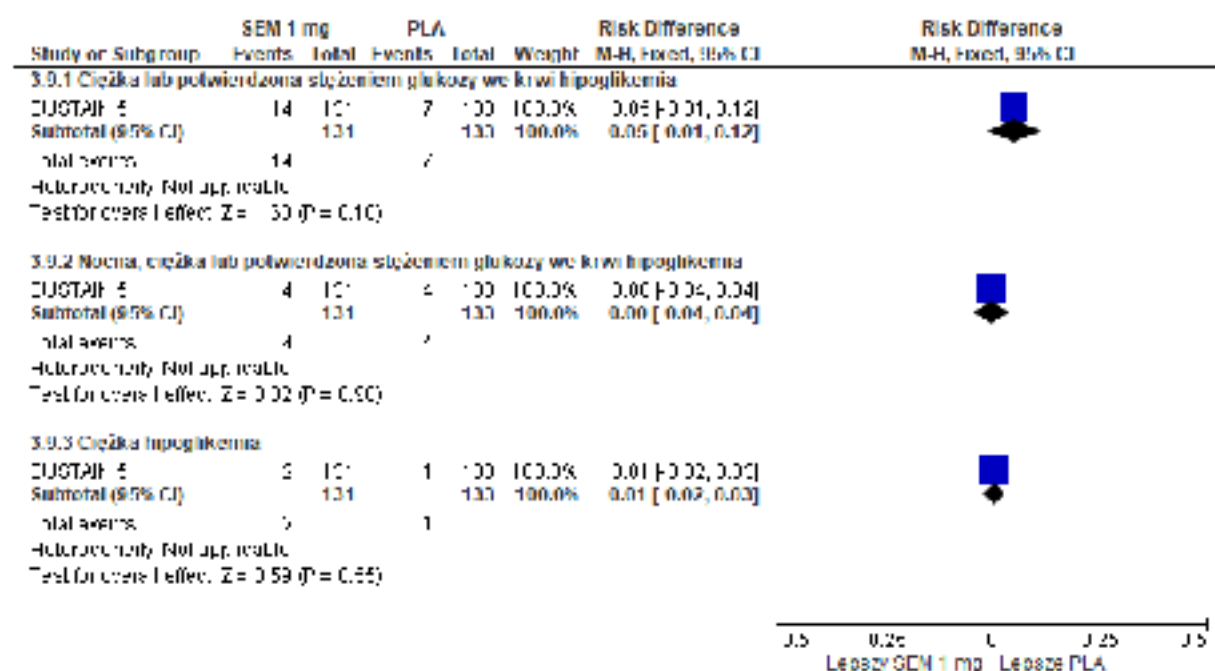
Zmiany średniego stężenia amylazy i lipazy w ciągu 30 tygodniu w badaniu SUSTAIN 5 przedstawiono w rozdz. 6.2.9.

6.3.10 Hipoglikemia

W badaniu SUSTAIN 5 częstości występowania ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii; nocnej, ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii były porównywalne w grupach semaglutynu 1 mg i placebo.

Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Hipoglikemia.

Punkt końcowy	N/NK	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	131/133	2,15 [0,84; 5,52]	ns	0,05 [-0,01; 0,12]	ns	na
Nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	131/133	1,02 [0,25; 4,15]	ns	0,001 [-0,04; 0,04]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	131/133	2,05 [0,18; 22,85]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na

Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Hipoglikemia (OR).**Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Hipoglikemia (RD).**

6.3.11 Zdarzenia żołądkowo-jelitowe

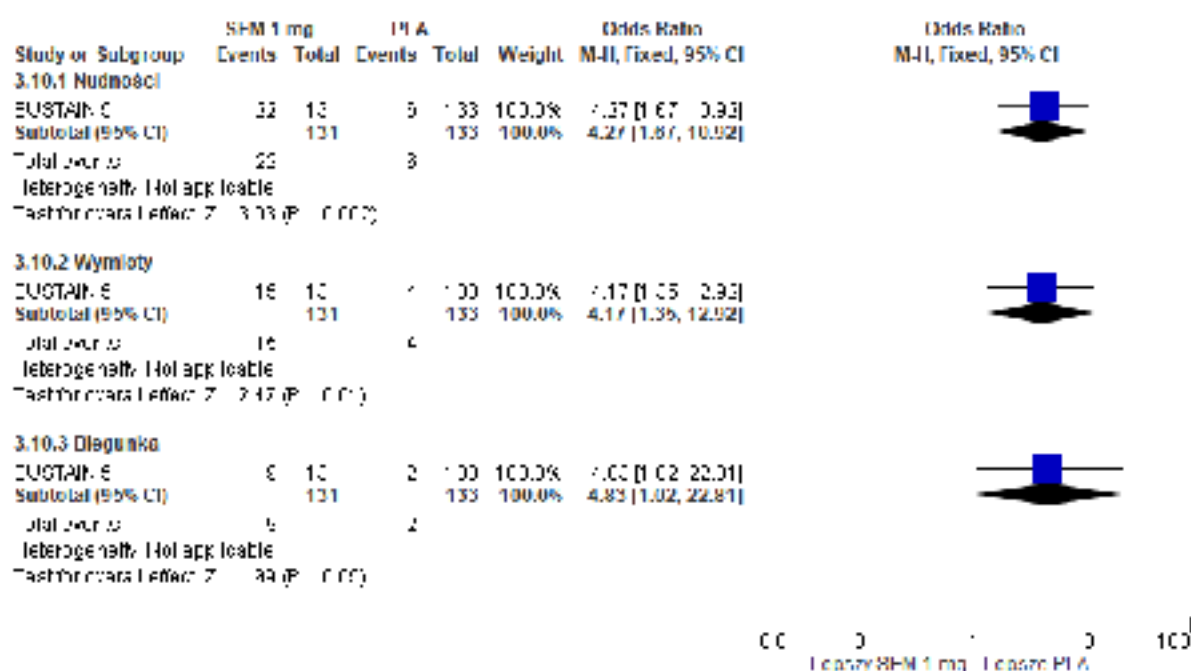
W badaniu SUSTAIN 5 żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące wyniki:

- Nudności: OR=4,27 [95%CI: 1,67; 10,92], p=0,002; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,20], p=0,001; NNH_{35 tyg.}=8 [95%CI: 5; 20].
- Wymioty: OR=4,17 [95%CI: 1,35; 12,92], p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,15], p=0,007; NNH_{35 tyg.}=11 [95%CI: 6; 44].
- Biegunka: OR=4,83 [95%CI: 1,02; 22,81], p=0,047; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,03; NNH_{35 tyg.}=18 [95%CI: 9; 176].

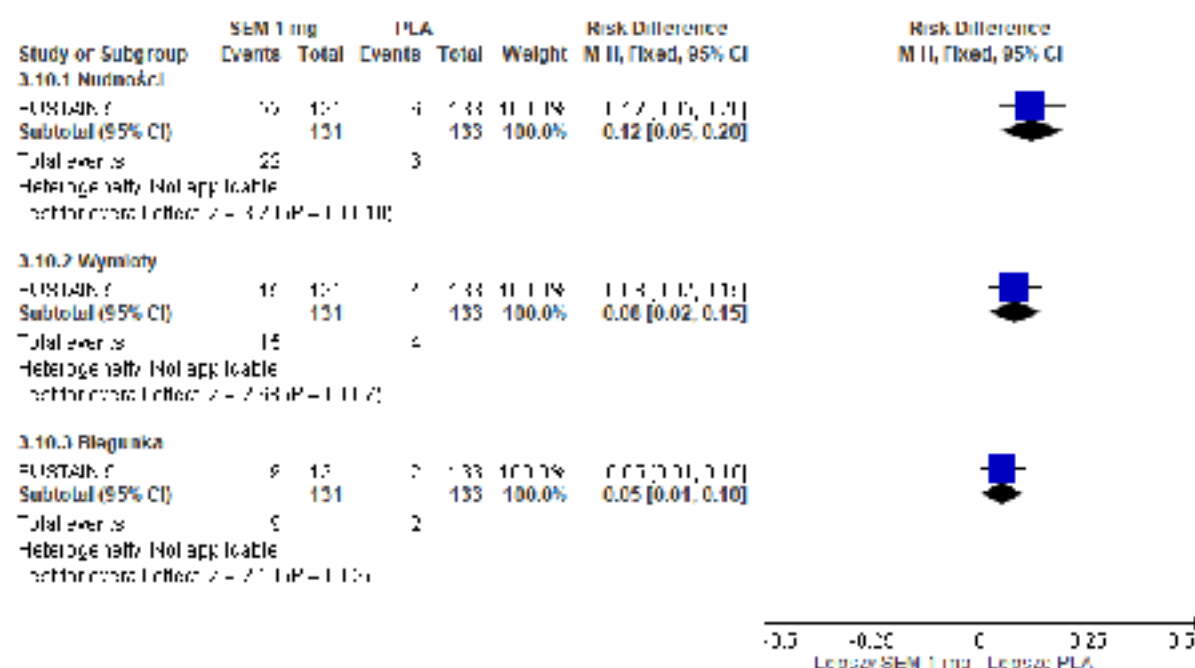
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	N/NK	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nudności	131 /133	4,27 [1,67; 10,92]	0,002	0,12 [0,05; 0,20]	0,001	8 [5; 20]
Wymioty	131 /133	4,17 [1,35; 12,92]	0,01	0,08 [0,02; 0,15]	0,007	11 [6; 44]
Biegunka	131 /133	4,83 [1,02; 22,81]	0,047	0,05 [0,01; 0,10]	0,03	18 [9; 176]

Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (RD).



6.3.12 Inne zdarzenia niepożądane

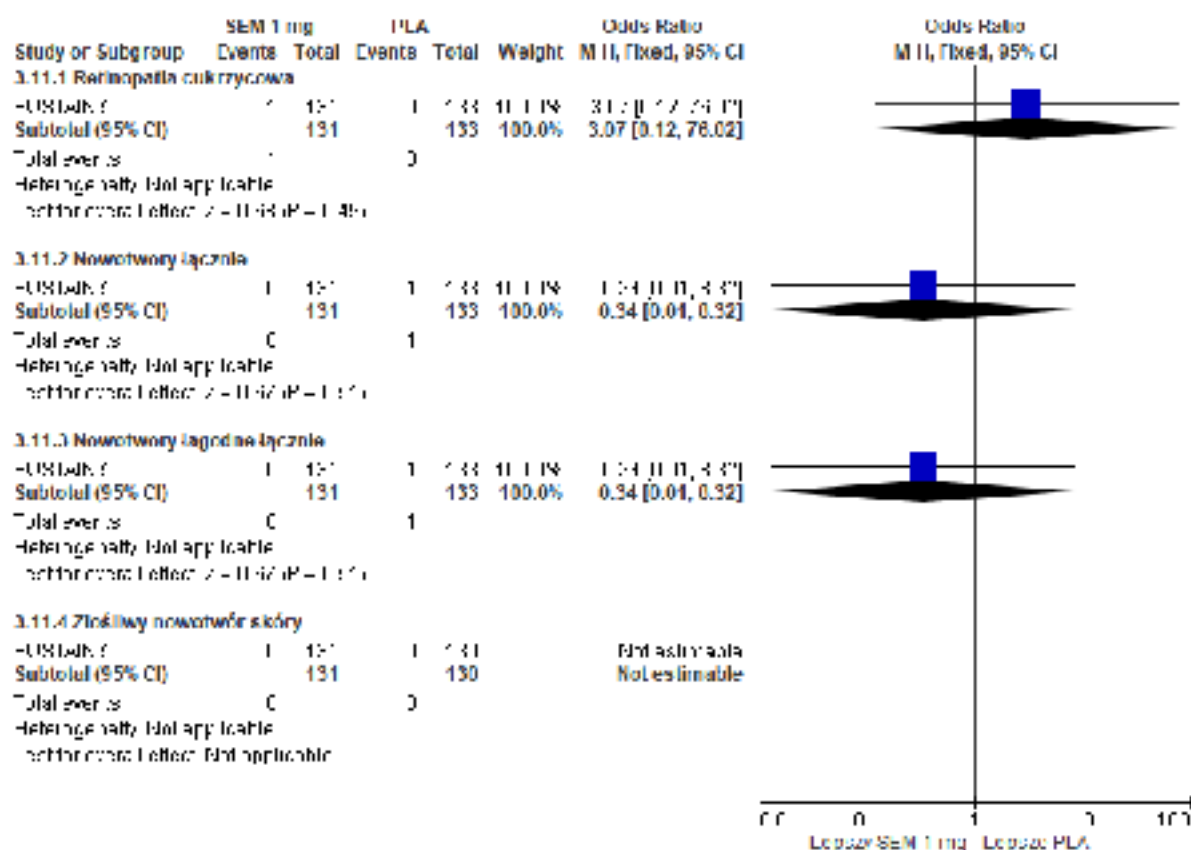
W badaniu SUSTAIN 5 częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych (retinopatii cukrzycowej, nowotworów, w tym nowotworów łagodnych i złośliwego nowotworu skóry) były porównywalne w grupach semaglutylidu 1 mg i placebo.

Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane.

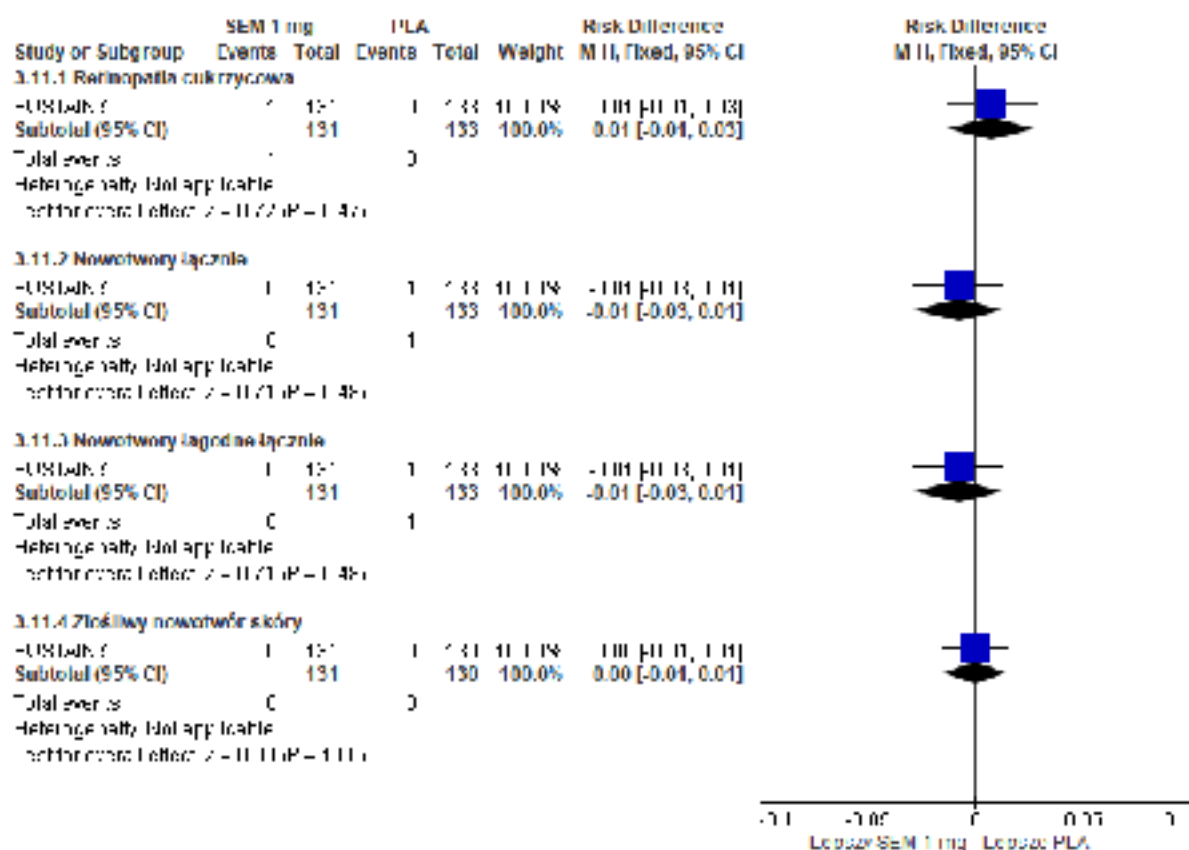
Punkt końcowy	N/NK	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Retinopatia cukrzycowa	131/133	3,07 [0,12; 76,02]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Nowotwory łącznie	131/133	0,34 [0,01; 8,32]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Nowotwory łagodne łącznie*	131/133	0,34 [0,01; 8,32]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Złośliwy nowotwór skóry	131/133	NE	NE	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na

NE (ang. not estimable) - nie oszacowano; *nowotwór łagodny jelita grubego

Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD).



7 Dodatkowe dowody naukowe - badanie SUSTAIN 6

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

Metodyka badania SUSTAIN 6

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

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

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

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

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT), za wyjątkiem zdarzeń niepożądanych prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia, które oceniano w populacji zgodnej z rzeczywistym leczeniem (tj. przyjmowanym lekiem).

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

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

Charakterystykę badania SUSTAIN 6 oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono Tab. 73 i Tab. 74.

Kryteria włączenia i wykluczenia

Do badania zostali włączeni pacjenci z cukrzycą typu 2 i poziomem HbA_{1c} $\geq 7\%$ jeśli nie byli leczeni lekami przeciwhiperglykemicznymi lub byli leczeni nie więcej niż dwoma doustnymi lekami przeciwhiperglykemicznymi z lub bez insuliny bazowej lub mieszanki insulinowej.

Kluczowym kryterium włączenia był wiek ≥ 50 lat z ustalonymi chorobami sercowo-naczyniowymi i (uprzednia choroba sercowo-naczyniowa, naczyniowo-mózgowa lub choroba naczyń obwodowych), przewlekłą niewydolnością serca (*New York Heart Association* klasa II lub III) lub przewlekłą chorobą nerek stopnia ≥ 3 albo wiek ≥ 60 z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.

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

Charakterystyka populacji

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

Tab. 72. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu SUSTAIN 6.

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

Charakterystyka pacjentów*	SEM 0,5 mg (N=826)	SEM 1 mg (N=822)	PLA 1 mg (N=824)	PLA 0,5 mg (N=825)
Udar niedokrwienny	89 (10,8)	89 (10,8)	96 (11,7)	109 (13,2)
Udar krwotoczny	28 (3,4)	24 (2,9)	27 (3,3)	29 (3,5)
Nadciśnienie	772 (93,5)	771 (93,8)	756 (91,7)	760 (92,1)

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

Tab. 73. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 6, cz.1.

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

Tab. 74. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 6, cz.2.

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

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

ANALIZA SKUTECZNOŚCI

Sercowo-naczyniowe punkty końcowe

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tab. 75. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w badaniu SUSTAIN 6.

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

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

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

†Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym był:

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

‡Rozszerzony punkt końcowy obejmował:

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

§ Powikłania związane z retinopatią obejmują:

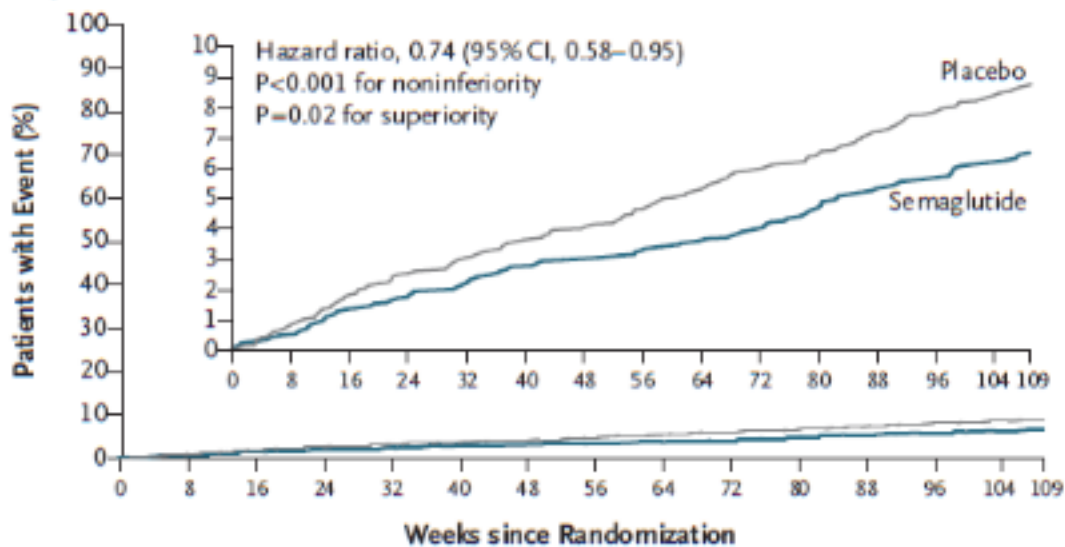
- krwotok do ciała szklanego ;
- początek ślepoty związanej z cukrzycą i konieczność leczenia za pomocą środka do ciała szklanego lub fotokoagulacji siatkówki.

¶ Nowa lub nasilająca się nefropatia obejmuje:

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

Ryc. 70. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR).

A Primary Outcome

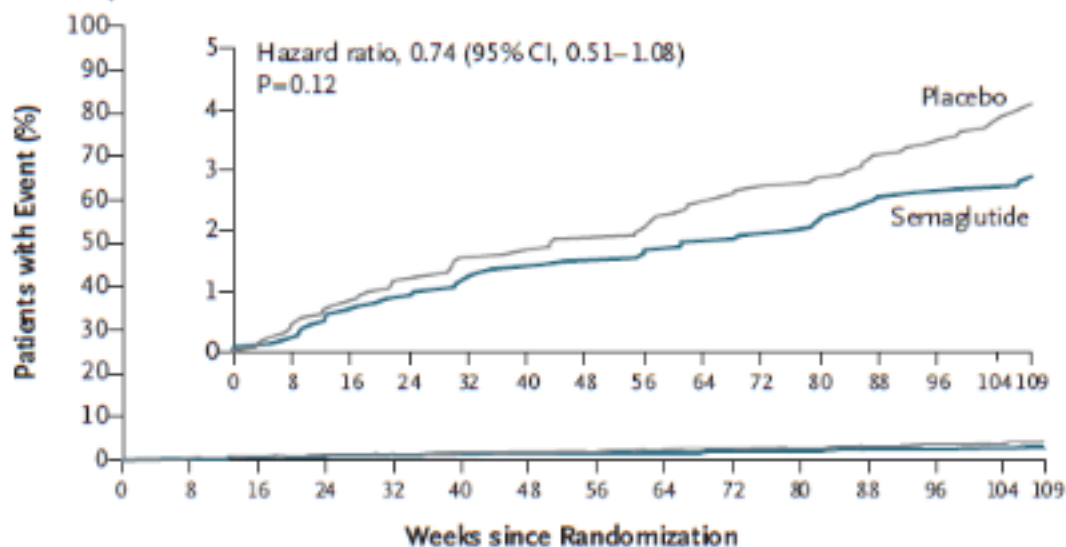


No. at Risk

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

Ryc. 71. Niezakończony zgonem za waf mięśnia sercowego w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR).

B Nonfatal Myocardial Infarction

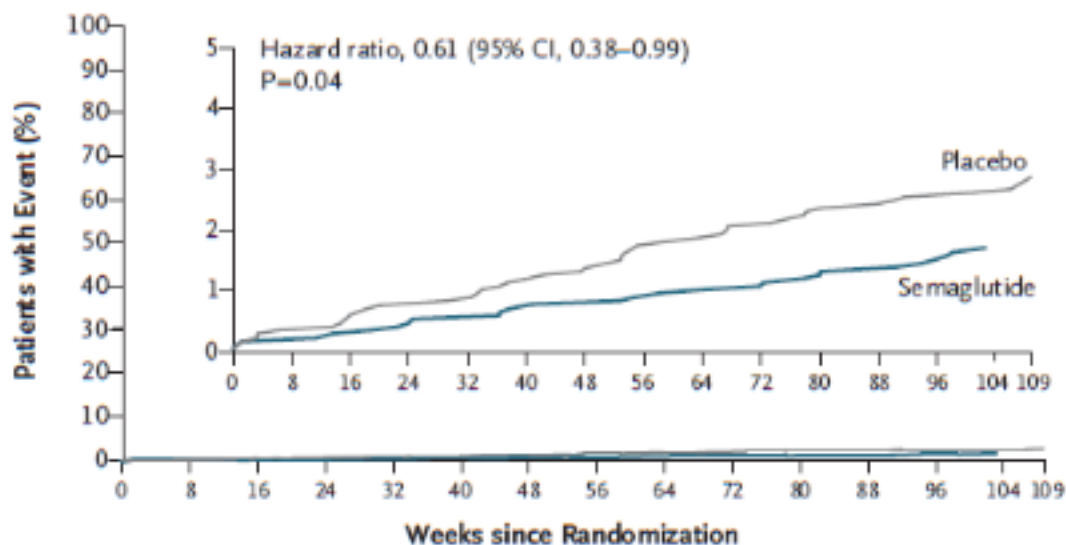


No. at Risk

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

Ryc. 72. Udar niezakończony zgonem w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR).

C Nonfatal Stroke

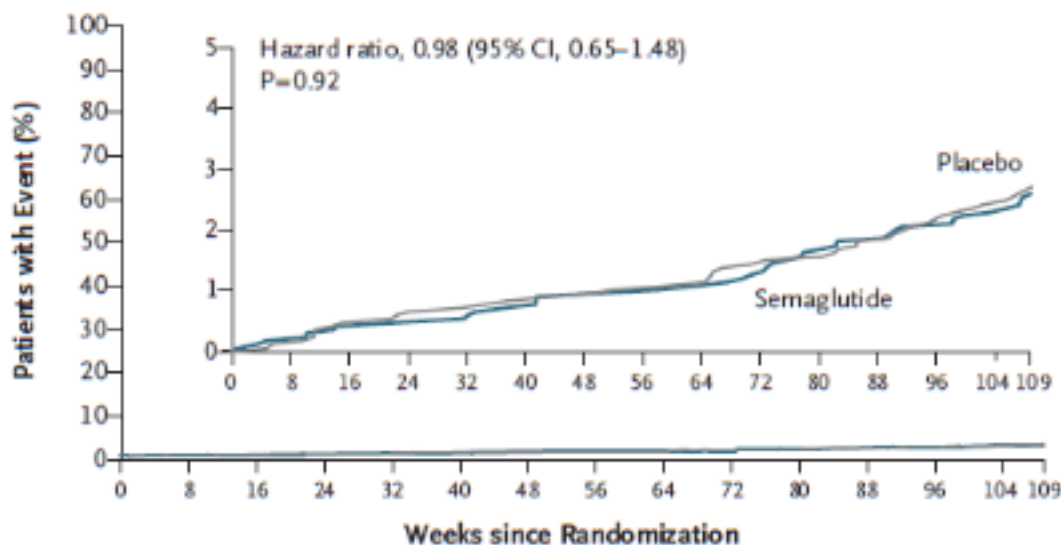


No. at Risk

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

Ryc. 73. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR).

D Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

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

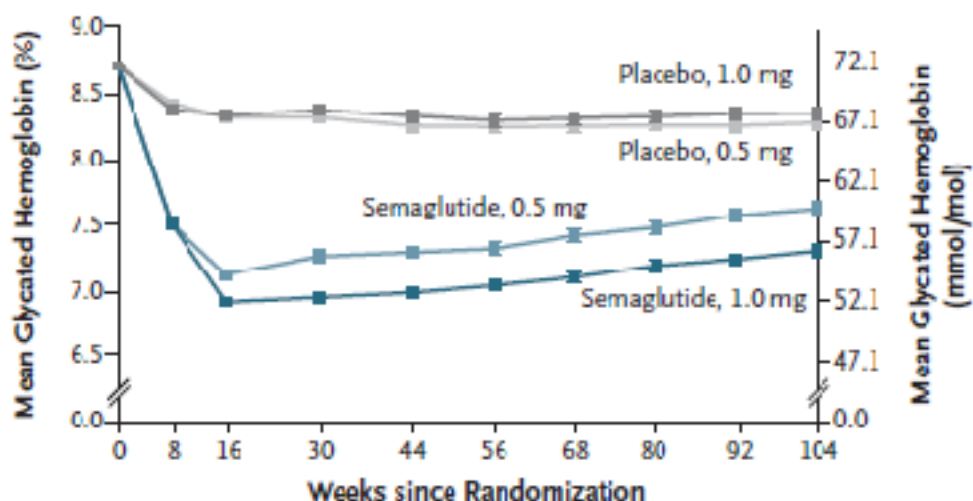
Kontrola glikemii

W badaniu SUSTAIN 6 wyjściowe wartości HbA_{1c} dla semaglutylu i placebo w obu dawkach wynosiły: 8,7%. Zmiany wartości HbA_{1c} po 104 tygodniach badania dla poszczególnych grup pacjentów wynosiły (Ryc. 74):

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

Ryc. 74. Kontrola glikemii w badaniu SUSTAIN 6 (% , mmol/mol).

A Glycated Hemoglobin

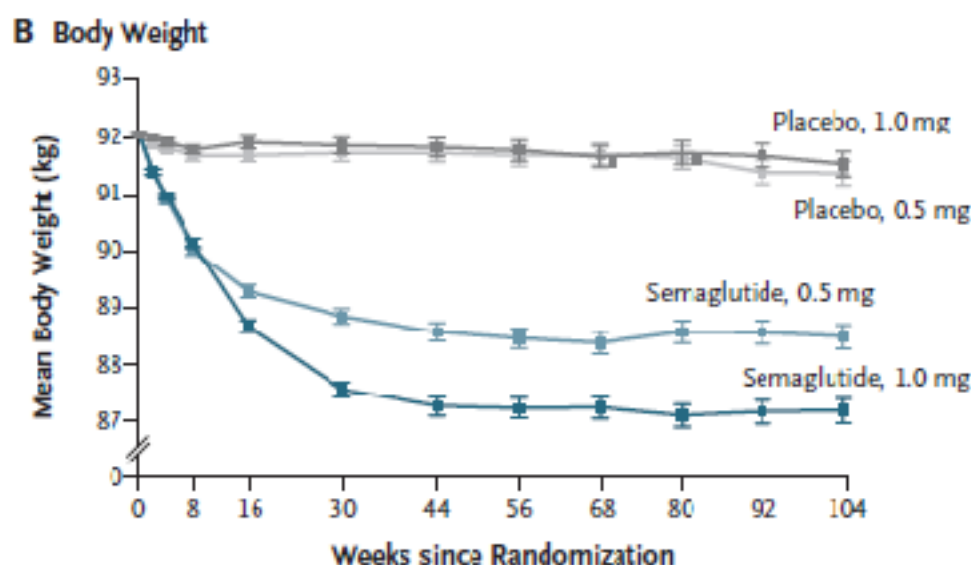


Masa ciała

W badaniu SUSTAIN 6 zaobserwowano istotne i trwałe zmniejszenie masy ciała w okresie od początku badania do 104. tygodnia badania u pacjentów przyjmujących semaglutyd odpowiednio w dawce 0,5 mg i 1 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi 0,5 mg i 1 mg placebo w połączeniu z leczeniem standardowym odpowiednio (Ryc. 75):

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

Ryc. 75. Masa ciała w badaniu SUSTAIN 6 (kg).



ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

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

W grupie SEM zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,85 [0,74; 0,98], $p=0,03$; RD=-0,04 [-0,07; -0,00]; $p=0,03$.

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

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

Tab. 76. Wybrane wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6.

Zdarzenie niepożądane	Semaglutyd* (N=1648)	Placebo* (N=1649)
Zdarzenia niepożądane łącznie	1472 (89%)	1484 (90%)
Poważne zdarzenia niepożądane†	565 (34%)	627 (38%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane†	407 (25%)	410 (25%)

Zdarzenie niepożądane	Semaglutylid* (N=1648)	Placibo* (N=1649)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	214 (13%)	110 (7%)
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane‡	849 (52%)	584 (35%)
Zaburzenia serca §	50 (3%)	58 (4%)
Ciężkie lub objawowe zdarzenia hipoglikemii**	369 (22%)	350 (21%)

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

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

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

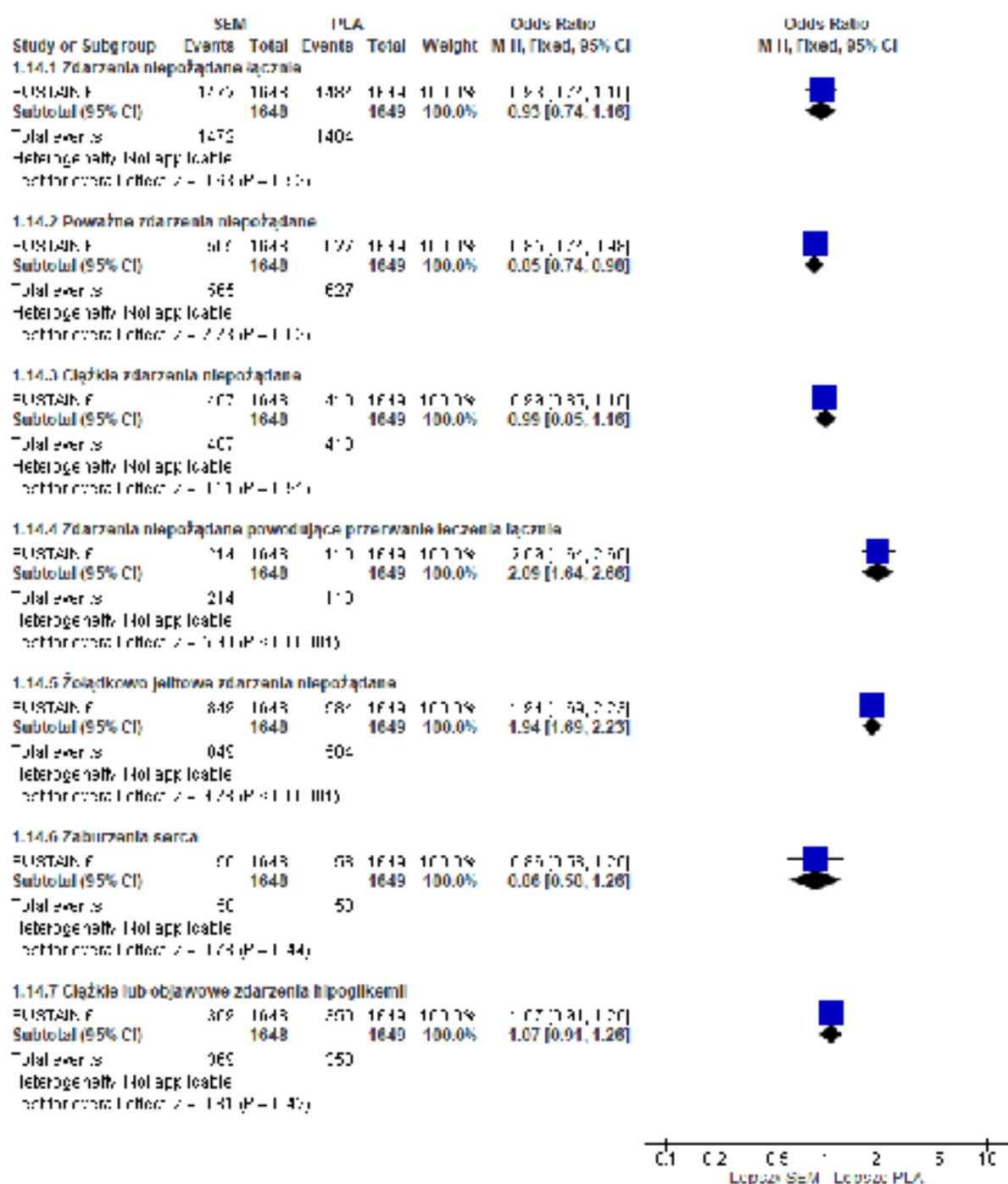
§ Ta kategoria została zdefiniowana zgodnie z klasyfikacją układów i narządów w słowniku medycznym (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*).

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

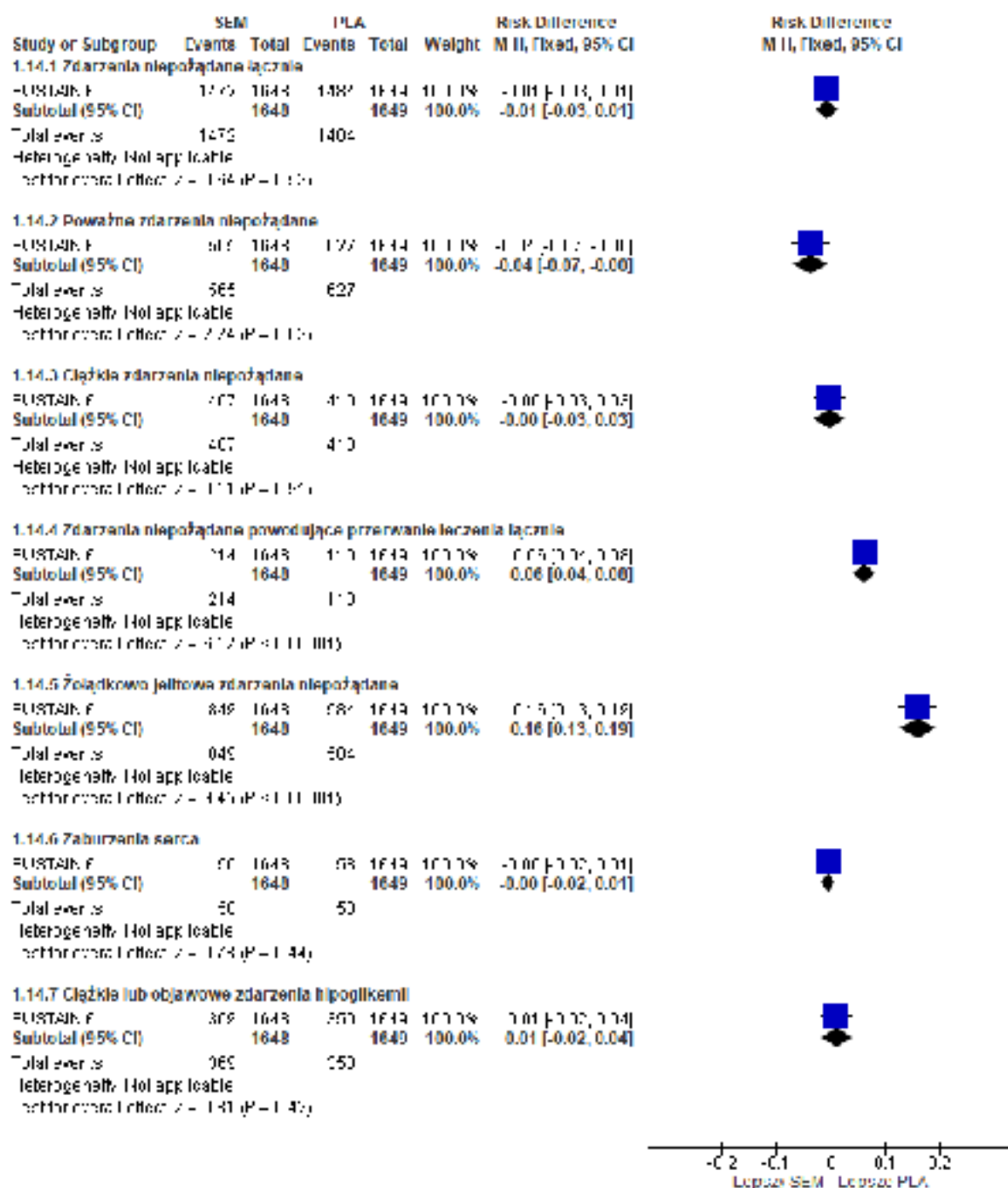
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA. Wybrane zdarzenia niepożądane.

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

Ryc. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA. Wybrane zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA. Wybrane zdarzenia niepożądane (RD).



8 Analiza efektywności praktycznej

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

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 29 kwietnia 2020 r. (patrz rozdz. 3.3).

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

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 14.5. (brak badań oceny efektywności praktycznej).

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.6.

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania semaglutylu (URPL) – dostęp 14.05.2020 r.

9.2 Europejska Agencja Leków

Europejska Agencja Leków zwraca uwagę na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z trzustką w przypadku stosowania leków z grupy GLP-1 u chorych z cukrzycą typu 2²⁰.

Dodatkowo, wyniki badania Abrahami 2018 sugerują, że w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi drugiej lub trzeciej linii, stosowanie inhibitorów DPP-4 i prawdopodobnie agonistów receptora GLP-1 może być związane ze zwiększonym ryzykiem raka dróg żółciowych u dorosłych z cukrzycą typu 2²¹.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyl odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2020) prowadzonej przez EMA - dostęp 14.05.2020 r.

Tab. 78. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyl.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	14	0	14
Zaburzenia serca	77	33	110
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	1	3
Zaburzenia ucha i błędnika	2	6	20
Zaburzenia endokrynologiczne	13	4	17
Zaburzenia oka	141	58	199
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 100	348	1 448

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	łącznie
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	288	200	488
Zaburzenia wątroby	63	14	77
Zaburzenia układu immunologicznego	28	5	33
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	83	35	118
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	200	173	373
Nieprawidłowe wyniki badań	316	173	489
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	293	99	392
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	59	50	109
Choroby nowotworowe	44	18	62
Zaburzenia układu nerwowego	203	133	336
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	2	1	3
Problemy związane z produktem	18	13	31
Zaburzenia psychiczne	57	35	92
Zaburzenia nerek i układu moczowego	102	27	129
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	18	7	25
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpięcia	52	34	86
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	122	45	167
Sytuacje społeczne	4	8	12
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	17	33	50
Zaburzenia naczyniowe	50	19	69
łącznie	1 955	639	2 594

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 14.05.2020 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zwraca uwagę na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki i zmian przednowotworowych trzustki w przypadku stosowania leków inkretynowych u chorych z cukrzycą typu 2 i wzywa zarówno pacjentów, jak i pracowników służby zdrowia do zgłaszania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tych leków²².

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków odnaleziono również informacje, że semaglutyd podawany podskórnie może powodować cukrzycową kwasicę ketonową²³.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2020) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 14.05.2020 r.

Tab. 79. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	17
Zaburzenia serca	128
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	4
Zaburzenia ucha i błędnika	44
Zaburzenia endokrynologiczne	20
Zaburzenia oka	281
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 571
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 015
Zaburzenia wątroby	93
Zaburzenia układu immunologicznego	47
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	200
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	971
Nieprawidłowe wyniki badań	981
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	688
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	263
Choroby nowotworowe	51
Zaburzenia układu nerwowego	703
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	4
Problemy związane z produktem	82
Zaburzenia psychiczne	196
Zaburzenia nerek i układu moczowego	162
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	44
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	168
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	403
Sytuacje społeczne	12
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	57
Zaburzenia naczyniowe	85
łącznie	9 290

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 14.05.2020 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutynu podawanego podskórnie (Ozempic®) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania, w którym finansowany jest obecnie semaglutyd podawany podskórnym, tj. leczenie cukrzycy typu 2, przed włączeniem insuliny, u chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z określonym poziomem HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz warunku bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowym. Niniejsza analiza obejmuje populację nieuwzględnioną w poprzednim wniosku refundacyjnym, a więc:

- chorych nieskutecznie leczonych \geq 2 OAD z BMI w zakresie 30-35 kg/m²;
- chorych nieskutecznie leczonych \geq 1 OAD i insuliną bazową, z BMI \geq 30 kg/m².

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych nieskutecznie leczonych \geq 2 OAD (po nieskuteczności MET+SUL) z BMI w zakresie 30-35 kg/m²: inhibitory SGLT-2;
- u chorych nieskutecznie leczonych \geq 1 OAD i insuliną bazową (po nieskuteczności INS+MET), z BMI \geq 30 kg/m²: intensyfikację leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii).

Jako komparatory w ramach inhibitorów SGLT-2 uwzględniono poszczególne substancje czynne w dawkach refundowanych w Polsce: kanagliflozyna 100 mg, empagliflozyna 10 mg, dapagliflozyna 10 mg.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo semaglutynu podawanego podskórnym oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych, oraz op racowań wtórnych.

Ograniczeniem analizy jest brak dedykowanych badań w tak specyficznym zawężonej populacji chorych. Analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych, przy uwzględnieniu aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, co najmniej metforminą ± pochodną sulfonilomocznika (zamiast chorych leczonych co najmniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika) lub insuliną bazową ± metforminą (zamiast chorych leczonych insuliną bazową i metforminą) bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do dnia 29 kwietnia 2020 r. zidentyfikowano i włączono do przeglądu 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące semaglutyd podawany podskórnym z placebo (dostosowaniem insulinoterapii) jako terapią dodaną do INS lub MET + INS (badanie SUSTAIN 5: 1 publikacja pełnotekstowa + 2 abstrakty).

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

W zakresie populacji chorych leczonych ≥ 2 OAD (po nieskuteczności metforminy \pm pochodnej sulfonylomocznika) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie semaglutylu ze stosowaniem insuliny glargine w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonylomocznika lub bez (badanie SUSTAIN 4). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (insulina glargine). Badanie zostało jednak uwzględnione we włączonej do analizy metaanalizie sieciowej dotyczącej porównania semaglutylu z inhibitorami SGLT-2.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce), po nieskuteczności terapii metforminą \pm pochodną sulfonylomocznika. Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie odnalezionej opublikowanej metaanalizy sieciowej (opracowanie wtórne).

Włączona do analizy metaanaliza sieciowa dotyczyła populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą leczenia 1-2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i w związku z tym uwzględniała także badania oceniające terapie dodane do różnych kombinacji leczenia metforminą, pochodną sulfonylomocznika tiazolidynodionami, w tym badania SUSTAIN 2 (metformina \pm tiazolidynodion), SUSTAIN 3 (monoterapia lub terapia dwulekowa złożona z metforminy, pochodnej sulfonylomocznika lub tiazolidynodionu), SUSTAIN 4 (metformina \pm pochodna sulfonylomocznika) i SUSTAIN 7 (monoterapia metforminą).

Przedstawienie porównania semaglutylu podawanego podskórnie z inhibitorami SGLT-2 na podstawie opracowania wtórnego jest ograniczeniem analizy, jednak z uwagi na brak dostępności innych danych umożliwiających porównanie bezpośrednie lub proste porównanie pośrednie, stanowi jedyny sposób porównania analizowanych interwencji.

Na podstawie metaanalizy sieciowej Kanters 2019 niemożliwe było przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa semaglutylu w porównaniu z inhibitorami SGLT-2, ze względu na brak odpowiednich danych w publikacji. Autorzy metaanalizy sieciowej Kanters 2019 wskazują, że niemożliwe było przeprowadzenie porównań pośrednich (w ramach metaanalizy) w zakresie bezpieczeństwa ze względu na brak danych dla okresu obserwacji 26 ± 4 tygodnie (raportowanie punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa dla SEM i inhibitorów SGLT2 w różnych okresach obserwacji). Z tego względu w niniejszej analizie w ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono porównanie opisowe oraz zestawienie działań niepożądanych dla semaglutylu i inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego.

Włączone do niniejszej analizy badanie SUSTAIN 5 to randomizowane, kontrolowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy IIIa, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo semaglutylu podawanego podskórnie (w dawkach: 0,5 mg i 1

mg) w porównaniu z placebo w połączeniu z insuliną bazową (INS) lub insuliną bazową i metforminą (INS+MET).

Badanie SUSTAIN 5 nie było dedykowane ściśle populacji wnioskowanej, tj. populacji chorych z HbA_{1c} ≥8% i BMI ≥30 kg/m², stosujących co najmniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym. Pomimo możliwości stosowania terapii jednym lekiem przeciwcukrzycowym w badaniu, aż 83% otrzymywało leczenie skojarzone INS+MET. Dodatkowo, pomimo włączenia do badania SUSTAIN 5 chorych z HbA_{1c} w zakresie 7-10% oraz braku szczegółowych kryteriów włączenia w zakresie BMI w badaniu, wyjściowy poziom tych parametrów wynosił odpowiednio HbA_{1c}=8,4% i BMI=31,8 kg/m².

Ograniczenia badań związane z szerszą niż wnioskowana populacją, są identyczne jak raportowane w przednim raporcie HTA, i zostały zaakceptowane przez analityków AOTMiT (pozytywna Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r.).

Badanie SUSTAIN 5 charakteryzowało się wysoka jakością (ocenione na 5 pkt w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu we wszystkich domenach zgodnie z oceną Cochrane.

Dodatkowym ograniczeniem analizy jest krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu SUSTAIN 5 (35 tyg., w tym 30 tyg. okres leczenia). Taki horyzont czasowy ograniczał możliwości wyciągnięcia wniosków dotyczących długoterminowej skuteczności w tym wpływu na odległe powikłania cukrzycy. Niemniej udowodniona zależność kontrol i cukrzycy mierzonej HbA_{1c} od jej powikłań daje podstawy do wiarygodnego modelowania odległych skutków klinicznych stosowania semaglutynu.

W badaniu SUSTAIN 5 zarówno semaglutyd, jak i placebo, stosowane były jako terapia dodana do terapii insuliną bazową, rozumianej jako przyjmowanie insuliny głgargine, insuliny detemir, insuliny degludec i/lub insuliny NPH w dawce minimum 0,25 IU/kg/d i/lub 20 IU/d (zgodnie z kryteriami włączenia do badania).

W badaniu SUSTAIN 5 możliwe było dostosowanie dawki insuliny w zależności od stężenia glukozy we krwi. W miarę możliwości dawki insuliny miały pozostać stabilne przez okres badania, z wyjątkiem zmniejszenia dawki z powodu hipoglikemii lub przekroczenia określonego poziomu stężenia glukozy we krwi. W tych przypadkach chorym proponowano intensyfikację terapii (tzw. leki ratunkowe). Wzrost podstawowej dawki insuliny był pierwszym wyborem leczenia ratunkowego. Biorąc pod uwagę możliwość dostosowania dawki, przyjmowanie placebo w badaniu w praktyce oznaczało dostosowanie leczenia insuliną.

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

W analizie uwzględniono semaglutyd podawany podskórnie w dawkach podtrzymujących, a więc 0,5 mg oraz 1 mg. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawka początkowa semaglutynu wynosi 0,25 mg raz na tydzień przez jeden miesiąc. Po 4 tygodniach dawkę należy zwiększyć do 0,5 mg raz na tydzień. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki

0,5 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na tydzień, w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawka 0,25 mg nie jest zatem dawką podtrzymującą i jest stosowana **wyłącznie przejściowo** w momencie rozpoczynania leczenia (4 tygodnie). W badaniu SUSTAIN 5 (włączonych do analizy) uwzględniono początkowe stosowanie semaglutylu w dawce 0,25 mg w obu grupach chorych leczonych semaglutylem (0,5 mg oraz 1 mg).

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

11 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych - za pomocą skali AMSTAR 2.

Wnioskowana populacja obejmuje chorych z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę bazową i co najmniej jeden doustny lek przeciwcukrzycowych, z HbA_{1c} \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wnioskowana populacja stanowi rozszerzenie wskazania, w którym finansowany jest obecnie semaglutyd podawany podskórnie, tj. leczenie cukrzycy typu 2, przed włączeniem insuliny, u chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z określonym poziomem HbA_{1c} \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz warunkiem bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowym. Niniejsza analiza obejmuje populację nieuwzględnioną w poprzednim wniosku refundacyjnym, a więc:

- chorych nieskutecznie leczonych \geq 2 OAD z BMI w zakresie 30-35 kg/m²;
- chorych nieskutecznie leczonych \geq 1 OAD i insuliną bazową, z BMI \geq 30 kg/m².

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych nieskutecznie leczonych \geq 2 OAD (po nieskuteczności MET+SUL) z BMI w zakresie 30-35 kg/m²:
 - inhibitory SGLT-2;
- u chorych nieskutecznie leczonych \geq 1 OAD i insuliną bazową (po nieskuteczności INS+MET), z BMI \geq 30 kg/m²:
 - intensyfikację leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii).

Jako komparatory w ramach inhibitorów SGLT-2 uwzględniono poszczególne substancje czynne w dawkach refundowanych w Polsce: kanagliflozyna 100 mg, empagliflozyna 10 mg, dapagliflozyna 10 mg.

Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w tak specyficznie zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych, przy uwzględnieniu aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, co najmniej metforminą \pm pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową \pm metformina bez uwzględnienia wyjściowego HbA_{1c}, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do dnia 29 kwietnia 2020 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące semaglutyd podawany podskórnie z placebo jako terapią dodaną do INS lub MET + INS (badanie SUSTAIN 5). W zakresie populacji chorych leczonych ≥ 2 OAD (po nieskuteczności metforminy \pm pochodnej sulfonilomocznika) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie semaglutylu ze stosowaniem insuliny glargine w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie SUSTAIN 4). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (insulina glargine). Badanie zostało jednak uwzględnione we włączonej do analizy metaanalizie sieciowej dotyczącej porównania semaglutylu z inhibitorami SGLT-2.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce), po nieskuteczności terapii metforminą \pm pochodną sulfonilomocznika. Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie odnalezionej opublikowanej metaanalizy sieciowej (opracowanie wtórne).

Wyniki metaanalizy sieciowej Kanters 2019 wykazały istotnie statystycznie lepszą kontrolę glikemii, w szczególności w zakresie redukcji poziomu HbA_{1c} i osiągnięcia poziomu HbA_{1c} < 7%, a także istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała podczas stosowania semaglutylu w dawce 0,5 mg i 1 mg niż podczas stosowania inhibitorów SGLT-2. Obserwowano również istotnie statystycznie większą redukcję SBP podczas leczenia semaglutylem 1 mg dla porównania z empagliflozyną 10 mg, podczas gdy redukcja SPB dla porównania z pozostałymi inhibitorami SGLT-2 (kanagliflozyną i dapagliflozyną) była zbliżona. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy w zakresie zmian SBP był porównywalny dla semaglutylu w dawce 0,5 mg oraz inhibitorów SGLT-2.

Zgodnie z wnioskami autorów metaanalizy sieciowej semaglutyd 0,5 mg i 1 mg jako terapia dodana do 1-2 OAD jest prawdopodobnie bardziej skuteczny niż inhibitory SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce) w zakresie redukcji HbA_{1c} i masy ciała oraz osiągnięcia poziomu HbA_{1c} < 7% po 26 \pm 4 tygodniach.

W metaanalizie sieciowej Kanters 2019 nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa dla porównania semaglutylu z inhibitorami SGLT-2, ze względu na brak odpowiednich danych dla okresu obserwacji 26 \pm 4 tygodnie - punkty końcowe w zakresie bezpieczeństwa dla SEM i inhibitorów SGLT2 raportowano w różnych okresach obserwacji. Na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpieczeństwa semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 wskazuje również opublikowana metaanaliza sieciowa Sharma 2018 oceniająca stosowanie analizowanych interwencji po nieskuteczności metforminy w monoterapii.²⁴ Z uwagi na brak danych umożliwiających wiarygodne ilościowe porównanie bezpieczeństwa, w ramach niniejszej analizy przedstawiono zestawienie działań niepożądanych dla semaglutylu i inhibitorów SGLT-2 zgłoszonych w badaniach klinicznych na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego. Na podstawie dostępnych danych nie jest jednak możliwe wykazanie przewagi semaglutylu nad inhibitorami SGLT-2 (lub odwrotnie) w zakresie bezpieczeństwa. Autorzy metaanalizy sieciowej Kanters 2019 wskazują, że profil bezpieczeństwa obu klas leków, tj. analogów receptora GLP-1, do których należy

semaglutytu, oraz inhibitorów SGLT-2 jest różny, ze względu na rodzaj raportowanych zdarzeń niepożądanych.

W metaanalizie sieciowej Hussein 2020b²⁵ oceniającej stosowanie agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2 wykazano zbliżone częstości występowania hipoglikemii dla długodziałających agonistów receptora GLP-1 (albiglutyd, dulaglutyd, eksenatyd, liraglutyd, semaglutyd, taspoglutyd) i inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna). Wykazano także, że stosowanie inhibitorów SGLT-2 związane jest z większym ryzykiem wystąpienia infekcji narządów płciowych w porównaniu z długodziałającymi agonistami GLP-1 (OR=5,26 [95%CI: 1,45; 25,00]) po 24 tygodniach, natomiast stosowanie długodziałających agonistów GLP-1 - ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia biegunki (OR=2,23 [95%CI: 1,51; 3,28]). Nie stwierdzono innych różnic między terapiami w zakresie ocenionych zdarzeń niepożądanych. Ograniczeniem analizy jest jednak analiza łączna bezpieczeństwa grup leków, a w związku z tym brak przedstawienia oddzielnych wyników dla semaglutytu. Co więcej, do metaanalizy tej włączono badania oceniające analizowane interwencje jako dodane do różnych terapii bazowych, w tym także do insuliny.

W badaniu SUSTAIN 8²⁶, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo semaglutytu w dawce 1 mg w porównaniu z kanagliflozyną w dawce 300 mg (dawka większa od dawki refundowanej w Polsce, tj. 100 mg) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych uprzednio metforminą, wykazano większą częstość występowania zdarzeń żołądkowo-jelitowych u chorych leczonych SEM. Należy jednak zwrócić uwagę, że otrzymane wartości w badaniu SUSTAIN 8 były porównywalne do wartości uzyskanych w pozostałych badaniach SUSTAIN. Dodatkowo, u chorych leczonych kanagliflozyną, zgodnie z oczekiwaniami autorów badania, obserwowano większą częstość występowania infekcji narządów płciowych, co jest zgodne z wynikami poprzednich badań. Odsetek chorych z hipoglikemią były niewielki i porównywalny u chorych leczonych semaglutylem i kanagliflozyną. Wnioski badania SUSTAIN 8 są spójne z wnioskami autorów metaanalizy sieciowej Kanters 2019¹⁶ i danymi literaturowymi.²⁷

Analogi receptora GLP-1, jak i inhibitory SGLT-2 charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane występujące w przypadku stosowania leków z obu grup są w dużej mierze łagodne, tylko nieliczne zdarzenia niepożądane zagrażające życiu były raportowane u chorych przyjmujących omawiane leki. U chorych stosujących analogi receptora GLP-1 (w tym semaglutyd), do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zalicza się zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności i (rzadziej) wymioty, jednakże w większości przypadków zdarzenia te są przejściowe. Z kolei, u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2 udokumentowano zwiększone ryzyko infekcji narządów płciowych.^{16,27} Pomimo odmiennych mechanizmów działania oraz różnych zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia, wydaje się, że profil bezpieczeństwa analogów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT-2 jest podobny, biorąc pod uwagę łatwość ich stosowania oraz brak różnic wskazujących na przewagę jednej terapii nad drugą.²⁷

W zakresie porównania semaglutytu podawanego podskórnie z placebo (dostosowanie insulinoterapii) w populacji chorych leczonych insuliną bazową i ≥ 10 AD uwzględniono badanie SUSTAIN 5, zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie SUSTAIN 5 to randomizowane, kontrolowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne fazy IIIa, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo semaglutylu podawanego podskórnie (w dawkach: 0,5 mg i 1 mg) w porównaniu z placebo w połączeniu z insuliną bazową (INS) lub insuliną bazową i metforminą (INS+MET).

Jak wspomniano wyżej, w badaniu SUSTAIN 5 zarówno semaglutyd, jak i placebo stosowane były jako terapia dodana do terapii insuliną bazową, rozumianej jako przyjmowanie insuliny głargine, insuliny detemir, insulina degludec i/lub insulina NPH w dawce minimum 0,25 IU/kg/d i/lub 20 IU/d (zgodnie z kryteriami włączenia do badania).

Badanie SUSTAIN 5 nie było dedykowane ściśle populacji wnioskowanej, tj. populacji chorych z $HbA_{1c} \geq 8\%$ i $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, stosujących co najmniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym. Pomimo możliwości stosowania terapii jednym lekiem przeciwcukrzycowym w badaniu, aż 83% otrzymywało leczenie skojarzone INS+MET. Dodatkowo, pomimo włączenia do badania SUSTAIN 5 chorych z HbA_{1c} w zakresie 7-10% oraz braku szczegółowych kryteriów włączenia w zakresie BMI w badaniu, wyjściowy poziom tych parametrów wynosił odpowiednio $HbA_{1c}=8,4\%$ i $BMI=31,8 \text{ kg/m}^2$.

Należy zaznaczyć jednak, iż doświadczenia z semaglutylem w ramach całego cyklu badań SUSTAIN wskazują na stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od charakterystyk populacji wejściowych (patrz opis niżej).

Do badania SUSTAIN 5 włączono 397 chorych: 132 chorych do grupy SEM 0,5 mg, 131 chorych do grupy SEM 1 mg oraz 133 chorych do grupy PLA.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była zmiana HbA_{1c} w ciągu 30 tyg., a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały między innymi parametry w zakresie oceny zmiany HbA_{1c} , zmiany masy ciała, wpływu na układ sercowo-naczyniowy oraz parametry w zakresie gospodarki lipidowej.

W badaniu SUSTAIN 5 ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (ang. *full analysis set*).

Badanie SUSTAIN 5 zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi obu dawek semaglutylu podawanego podskórnie w porównaniu do placebo (*superiority*).

W populacji chorych z cukrzycą typu 2 stosujących wcześniej insulinę bazową ± metforminę stosowanie semaglutylu niezależnie od dawki (0,5 mg lub 1 mg) związane było z istotną statystycznie poprawą w porównaniu do placebo (dostosowanie INS) w zakresie następujących punktów końcowych, w tym:

- większa redukcja HbA_{1c} (o 1,4% i o 1,8%, odpowiednio SEM 0,5 mg i SEM 1 mg);
- większa redukcja masy ciała (o 2,3 kg i o 5,1 kg, odpowiednio SEM 0,5 mg i SEM 1 mg);
- większy odsetek pacjentów z $HbA_{1c} < 7\%$ (61% i 79%, odpowiednio SEM 0,5 mg i SEM 1 mg w porównaniu z 11% dla PLA);
- większy odsetek pacjentów z $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (61%, SEM 0,5 mg i SEM 1 mg w porównaniu z 5% dla PLA);

- większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ (42% i 66%, odpowiednio SEM 0,5 mg i SEM 1 mg w porównaniu z 11% dla PLA);
- większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$ (9% i 26%, SEM 0,5 mg i SEM 1 mg w porównaniu z 3% dla PLA);

W badaniu SUSTAIN 5 badano również wpływ leczenia semaglutylem i placebo na zmianę dawki przyjmowanej insuliny. Przyjmowanie insuliny (w szczególności konkretnej dawki insuliny) oparte było na najniższym z trzech samodzielnie wykonanych kolejnych pomiarów stężenia glukozy we krwi zgodnie z protokołem. W miarę możliwości dawki insuliny miały pozostać stabilne przez okres badania, z wyjątkiem zmniejszenia dawki z powodu hipoglikemii lub przekroczenia określonego poziomu stężenia glukozy we krwi. W tych przypadkach chorym proponowano intensyfikację terapii (tzw. leki ratunkowe). Wzrost podstawowej dawki insuliny był pierwszym wyborem leczenia ratunkowego. U chorych z FPG $< 3,1$ mmol/l sugerowano zmniejszenie dawki o 10%, natomiast u chorych z FPG $\geq 3,1$, ale $< 4,0$ mmol/l - o 5%. Zwiększenie dawki możliwe było dopiero w przypadku FPG $\geq 5,5$ mmol/l (zgodnie ze schematem podanym w publikacji). Należy zaznaczyć, że u chorych z HbA_{1c} $< 8\%$ zwiększenie dawki insuliny możliwe było w tygodniach od 10 do 16, na podstawie pomiaru SMBG, natomiast u wszystkich chorych możliwe było zmniejszenie dawki w tygodniach od 0 do 12 zgodnie z podanym powyżej schematem.

Miareczkowanie insuliny (dostosowywanie dawki) prowadzone było zgodnie z uznaniem badaczy, z wyjątkiem obowiązkowego zmniejszania dawki u chorych z HbA_{1c} $\leq 8\%$. Brak zwiększania dawki w grupie placebo może częściowo odpowiadać za podwyższone poziomy HbA_{1c} i FPG w tej grupie. Biorąc pod uwagę, że insulina bazowa nie była miareczkowana do osiągnięcia docelowej dawki, a w grupie placebo chorzy nie przyjmowali dodatkowo aktywnego leczenia, przy porównywaniu wskaźników hipoglikemii pomiędzy ramionami oraz dostosowywaniu wyników badań do praktyki klinicznej należy wziąć pod uwagę możliwość dostosowania insulinoterapii.

W badaniu SUSTAIN 5 u chorych w grupie SEM 1 mg średnia początkowa dawka insuliny wynosiła 37,4 IU, u chorych w grupie SEM 0,5 mg - 39,3 IU, a u chorych w grupie PLA - 36,6 IU (średnia początkowa dawka insuliny w populacji całkowitej wynosiła 37,7 IU). Po 30 tygodniach średnia dawka insuliny w grupie placebo wynosiła 35,2 IU (redukcja o 1,4 IU). Stosowanie semaglutylu w dawkach 0,5 mg i 1 mg związane było z redukcją dawki insuliny w porównaniu do wartości początkowych odpowiednio o 3,9 IU i 5,9 IU.

Autorzy badania wskazują, iż obserwowane w badaniu zmniejszenie dawki insuliny w grupie placebo nie było oczekiwane, a przyczyny takich anormalnych efektów są niejasne.

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

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

W trwającym 104 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (SUSTAIN 6), 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym

zrandomizowano do grup przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg raz na tydzień, produkt leczniczy Ozempic w dawce 1 mg raz na tydzień lub placebo w połączeniu z leczeniem standardowym. Okres obserwacji trwał 2 lata. Badanie ukończyło 98% pacjentów, zaś stan zdrowia w punkcie końcowym badania był znany w przypadku 99,6% pacjentów.

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

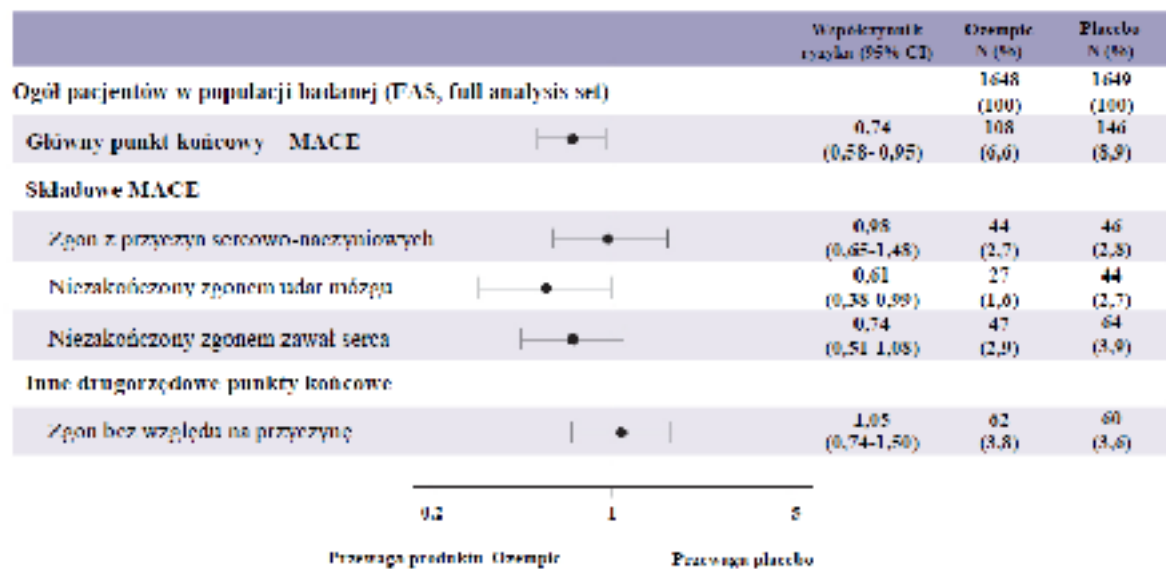
Głównym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ciężkiego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego (MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu.

Całkowita liczba zdarzeń, które stanowiły główne elementy złożonego punktu końcowego MACE wyniosła 254, w tym 108 (6,6%) w grupie semaglutynu i 146 (8,9%) w grupie placebo. Wyniki dotyczące głównego i drugorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego przedstawiono na Ryc. 78.

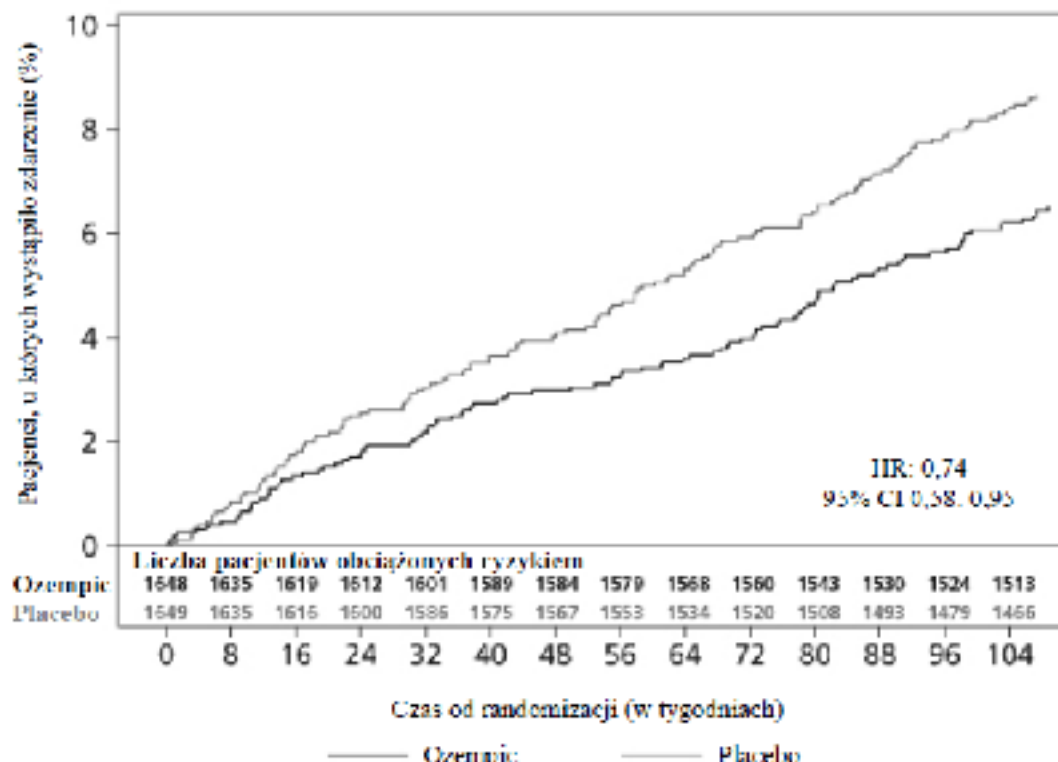
- Leczenie semaglutynem o 26% zmniejszyło ryzyko wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu (HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,95], $p < 0,001$).
- Zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego wynikało głównie ze zmniejszenia liczby niezakończonych zgonem udarów mózgu (o 39%) oraz zmniejszenia liczby niezakończonych zgonem zawałów serca (o 26%) (Ryc. 78), przy czym dla tych ostatnich nie osiągnięto istotności statystycznej.

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

Ryc. 78. Analiza czasu do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego, jego składowych oraz zgonu bez względu na przyczynę (SUSTAIN 6).



Ryc. 79. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem za wału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu (SUSTAIN 6).



W publikacji Husain 2020²⁹ (analiza *post hoc* na podstawie badań nakierowanych na ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego dla semaglutylu podawanego podskórnie i doustnie - SUSTAIN 6 i PIONEER 6), przedstawiono wyniki w zakresie głównego złożonego punktu końcowego w subpopulacjach chorych: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa (CVD, ang. *cardiovascular disease*) i/lub przewlekła choroba nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) lub jedynie ryzyko sercowo-naczyniowe, przebyte zawału serca lub udaru (tak/nie), niewydolność serca (tak/nie).

Analiza na podstawie badania SUSTAIN 6 wykazała, że leczenie semaglutylem zmniejszyło o 28% ryzyko wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu u chorych z CVD i/lub CKD, (HR=0,72 [95%CI: 0,55; 0,93]). Wyniki analizy przedstawione w publikacji Husain 2020 wskazują również na brak heterogeniczności efektów leczenia w analizowanych subpopulacjach chorych.²⁹

W badaniu SUSTAIN 6 wyjściowe wartości HbA_{1c} dla semaglutylu i placebo w obu dawkach wynosiły: 8,7%. Wyjściowe wartości HbA_{1c} w badaniu włączonym do niniejszej analizy były porównywalne z wartościami w badaniu SUSTAIN 6 i wynosiły: SEM 0,5 mg: 8,4%, SEM 1 mg: 8,3%, PLA: 8,4%. W poniższej tabeli zestawiono zmiany wartości HbA_{1c} dla poszczególnych grup pacjentów po 30 tygodniach (badanie SUSTAIN 5) oraz po 104 tygodniach (badanie SUSTAIN 6).

Tab. 80. Porównanie zmian wartości HbA_{1c} dla poszczególnych grup w badaniach SUSTAIN 5 i 6.

Grupa	SUSTAIN 5	SUSTAIN 6
SEM 0,5 mg	-1,4%	-1,1%
SEM 1 mg	-1,8%	-1,4%
PLA	-0,1%	-0,4%

*subpopulacja chorych leczonych MET+SUL

W badaniu SUSTAIN 6 zaobserwowano również istotne i trwałe zmniejszenie masy ciała w okresie od początku badania do 104. tygodnia badania u pacjentów przyjmujących semaglutyl odpowiednio w dawce 0,5 mg i 1 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi 0,5 mg i 1 mg placebo w połączeniu z leczeniem standardowym. W tabeli zestawiono zmiany wartości masy ciała dla poszczególnych grup pacjentów w badaniu SUSTAIN 6 oraz w badaniu SUSTAIN 5 włączonym do analizy.

Tab. 81. Porównanie zmian masy ciała dla poszczególnych grup w badaniach SUSTAIN 5 i 6.

Grupa	SUSTAIN 5	SUSTAIN 6
SEM 0,5 mg	-3,7 kg	-3,6 kg
SEM 1 mg	-6,4 kg	-4,9 kg
PLA	-1,4 kg	0,5 mg: -0,7 kg; 1 mg: -0,5 kg

We wszystkich analizowanych w niniejszej analizie badaniach SUSTAIN obserwowano redukcję poziomu HbA_{1c} oraz redukcję masy ciała u chorych stosujących semaglutyd w obu dawkach (0,5 mg i 1 mg).

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

Badanie Vilsbøll 2018²⁹ jednoznacznie wskazuje, iż wczesne pogorszenie retinopatii cukrzycowej jest znanym zjawiskiem związanym z szybkością i wielkością poprawy kontroli glikemii za pomocą insuliny co też zostało wykazane w badaniu SUSTAIN 6.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia SEM (przedstawione w badaniu SUSTAIN 6) to: nudności, wymioty, biegunka. Nie zanotowano częstszego występowania nowotworów.

Przy dobrze rozpoznanym profilu bezpieczeństwa, który jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla semaglutylu, obserwowano większą częstość żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, które wpływają na większą ogólną częstość zdarzeń niepożądanych. Niemniej obserwowany profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem dla innych leków z tej grupy co może wskazywać na efekt klasy i co jest wykazywane w meta-analizach porównujących różne leki w ramach tej grupy - patrz niżej wyniki meta-analizy sieciowej Witkowski 2018.

Powyższe wyniki porównania stosowania semaglutylu niezależnie od dawki dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad inhibitorami SGLT-2 w populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych MET±SUL, a także o przewadze nad placebo (tj. dostosowaniem insulinoterapii) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych INS±MET. Jednocześnie wyniki wskazują, że semaglutyd był dobrze tolerowany w obu populacjach, przy profilu bezpieczeństwa podobnym do innych analogów receptora GLP-1.

Warto zwrócić uwagę na to, iż w kontekście zebranych **wyników autorzy badań wtórnych (rozdział 4.1) także wskazują, iż semaglutyd w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 u chorych nieskutecznie leczonych MET±SUL oraz w porównaniu z placebo u chorych nieskutecznie leczonych INS±MET jest znacznie bardziej skuteczny w zakresie między innymi kontroli glikemii oraz redukcji masy ciała.** Badania dotyczące skuteczności praktycznej semaglutylu nie zostały odnalezione.

Zgodnie ze stanowiskiem *European Society of Cardiology* i *Heart Failure Association* z 2019 r.¹ agonści receptora GLP-1, w tym **semaglutyd podawany podskórnie**, poza kontrolą glikemii wykazują również korzyści w zakresie redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Podstawę stanowiska ESC/EASD stanowiło między innymi badanie SUSTAIN 6, włączone w niniejszym przeglądzie jako dodatkowe dowody naukowe, w którym zostały szczegółowo przedstawione i opisane wyniki dotyczące skuteczności semaglutylu podawanego podskórnie w zakresie redukcji występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ADA /EASD 2019² **w procesie wyboru leczenia cukrzycy typu 2 należy wziąć pod uwagę historię chorób sercowo-naczyniowych.** U pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz chorobą sercowo-naczyniową lub bardzo/wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zalecane jest stosowanie analogu receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT-2 o udowodnionym korzystnym klinicznie działaniu w zakresie układu sercowo-naczyniowego, co definiowane jest jako redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wśród analogów receptora GLP-1 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych wymieniane są liraglutyd, **semaglutyd** i dulaglutyd. Wśród inhibitorów SGLT-2 o klinicznie udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy w wytycznych wymienione są empagliflozyna i kanagliflozyna i dapagliflozyna.

W przypadku pacjentów z niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek zalecenia wskazują na stosowanie w pierwszej kolejności inhibitora SGLT-2 o udowodnionych korzyściach w zakresie redukcji niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek. W tym zakresie wytyczne wskazują trzy inhibitory SGLT-2 - empagliflozynę, kanagliflozynę i dapagliflozynę. **Wytyczne wskazują również na możliwość rozważenia zastosowania preparatów z grupy GLP-1 u chorych z niewydolnością serca.**²

Wytyczne ESC/EASD z 2019 r. bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z cukrzycą definiują następująco: chorzy z cukrzycą i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub z innymi uszkodzeniami narządowymi (białkomocz, eGFR < 30 ml/min/1,73 m², przerost lewej komory serca lub retinopatia) lub 3 i więcej czynników ryzyka, tj. wiek, NT, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość lub cukrzyca typu 1 wcześniej rozpoznana trwająca ≥20 lat. **W związku z powyższym, wnioskowane wskazanie dla semaglutylu podawanego podskórnie jest zgodne z najnowszymi wytycznymi ESC/EASD z 2019 r. w zakresie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.**

Inne preparaty z grupy GLP-1, jak również Ozempic, oceniane były przez AOTMiT w ciągu ostatnich kilku lat i otrzymały pozytywne rekomendacje refundacyjne Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT. Semaglutyd podawany podskórnie i dulaglutyd podawany podskórnie są również finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2, przed włączeniem insuliny, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Obecny wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania o populację chorych z cukrzycą typu 2: stosujących wcześniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe oraz chorych, którzy stosowali wcześniej insulinę bazową i jeden doustny lek przeciwcukrzycowy, co ma na celu zapewnienie dostępu do leczenia w większym stopniu zgodnego z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w zakresie postępowania u chorych na cukrzycę.

Wyniki meta-analizy sieciowej **Witkowski 2018** wskazują, iż podawany raz w tygodniu semaglutyd w dawce 1 mg powoduje istotnie statystycznie większą redukcję HbA_{1c} oraz istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w porównaniu z innymi preparatami z grupy GLP-1. Należy także podkreślić, iż zgodnie z wynikami meta-analizy sieciowej **Witkowski 2018** semaglutyd w dawce 1 mg dodawany do insuliny (Ryc. 80) jest najbardziej

skuteczny ze wszystkich preparatów GLP-1 w zakresie redukcji HbA_{1c} oraz redukcji masy ciała po 6 m. miesiącach leczenia.

Dodatkowo wyniki meta-analizy sieciowej Witkowski 2018 sugerują, iż podawany raz w tygodniu semaglutyd ma dobry profil bezpieczeństwa i nie jest związany ze wzrostem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi lekami z grupy GLP-1.

Ryc. 80. Witkowski 2018. Wyniki metaanalizy sieciowej. Mediany rang [95%CI].

Comparator	CFB in HbA _{1c}	HbA _{1c} < 7%	HbA _{1c} > 6,5%	CFB in FPG	CFB in weight	> 5% weight loss	Nausea	Vomiting	Diarrhea
Semaglutide 0.5 mg QW	2 (2, 3)	2 (2, 3)	3 (2, 7)	2 (1, 3)	4 (2, 6)	2 (2, 4)	3 (1, 3)	4 (2, 8)	9 (3, 11)
Semaglutide 1.0 mg QW	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 1)	1 (1, 2)	6 (3, 9)	6 (4, 10)	10 (5, 11)
Alogliptide 30 mg QW	4 (3, 7)	6 (4, 10)	5 (3, 10)	9 (4, 10)	4 (3, 10)		5 (4, 10)	4 (2, 9)	9 (5, 11)
Dalagliflozin 1.5 mg QW	5 (4, 8)	5 (4, 9)	7 (4, 10)	3 (2, 5)	4 (2, 5)		11 (8, 11)	11 (5, 11)	8 (4, 11)
Ecsentide 10 µg BID	6 (4, 8)	8 (5, 10)	7 (4, 10)	5 (4, 8)	3 (2, 5)		9 (7, 11)	7 (4, 10)	7 (5, 10)
Insulin glargine QD ^a	4 (3, 11)	9 (5, 10)	9 (5, 10)	6 (4, 10)	4 (3, 10)	4 (4, 6)	3 (1, 3)	5 (1, 10)	7 (1, 6)
Insulin glargine TID ^a	8 (4, 10)	5 (4, 8)	4 (2, 8)	7 (4, 10)	10 (7, 11)	6 (4, 6)	1 (1, 3)	6 (2, 10)	1 (1, 2)
Insulin lispro ^a	7 (5, 10)	8 (5, 10)	8 (4, 10)	10 (6, 10)	11 (9, 11)		10 (7, 11)	1 (1, 3)	4 (1, 8)
Liraglutide 1.8 mg	3 (3, 3)	3 (3, 4)	2 (1, 4)	11 (10, 11)	2 (2, 4)		8 (5, 11)	8 (5, 11)	7 (4, 11)
Lixisenatide 20 µg QD	9 (3, 10)	8 (5, 10)	8 (4, 10)	6 (4, 9)	6 (5, 7)	3 (1, 3)	7 (5, 9)	10 (7, 11)	8 (3, 9)
Placebo ^a	11 (10, 11)	11 (11, 11)	11 (11, 11)	6 (4, 9)	4 (3, 10)	5 (4, 6)	4 (4, 5)	7 (1, 4)	3 (2, 5)

Najwyższe i drugie w kolejności najwyższe mediany rang zostały zaznaczone na zielono i niebiesko. BID (ang. *twice-daily*) - dwa razy dziennie; CFB (ang. *change from baseline*) - zmiana w stosunku do wartości początkowej; FPG (ang. *fasting plasma glucose*) - stężenie glukozy na czczo w osoczu; HbA_{1c} (ang. *glycated hemoglobin*) - hemoglobina glikowana; QD (ang. *once-daily*) - raz dziennie; QW (ang. *once-weekly*) - raz w tygodniu; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze skurczowe; TD (ang. *trice-daily*) - trzy razy dziennie.

Program badawczy SUSTAIN 1-7

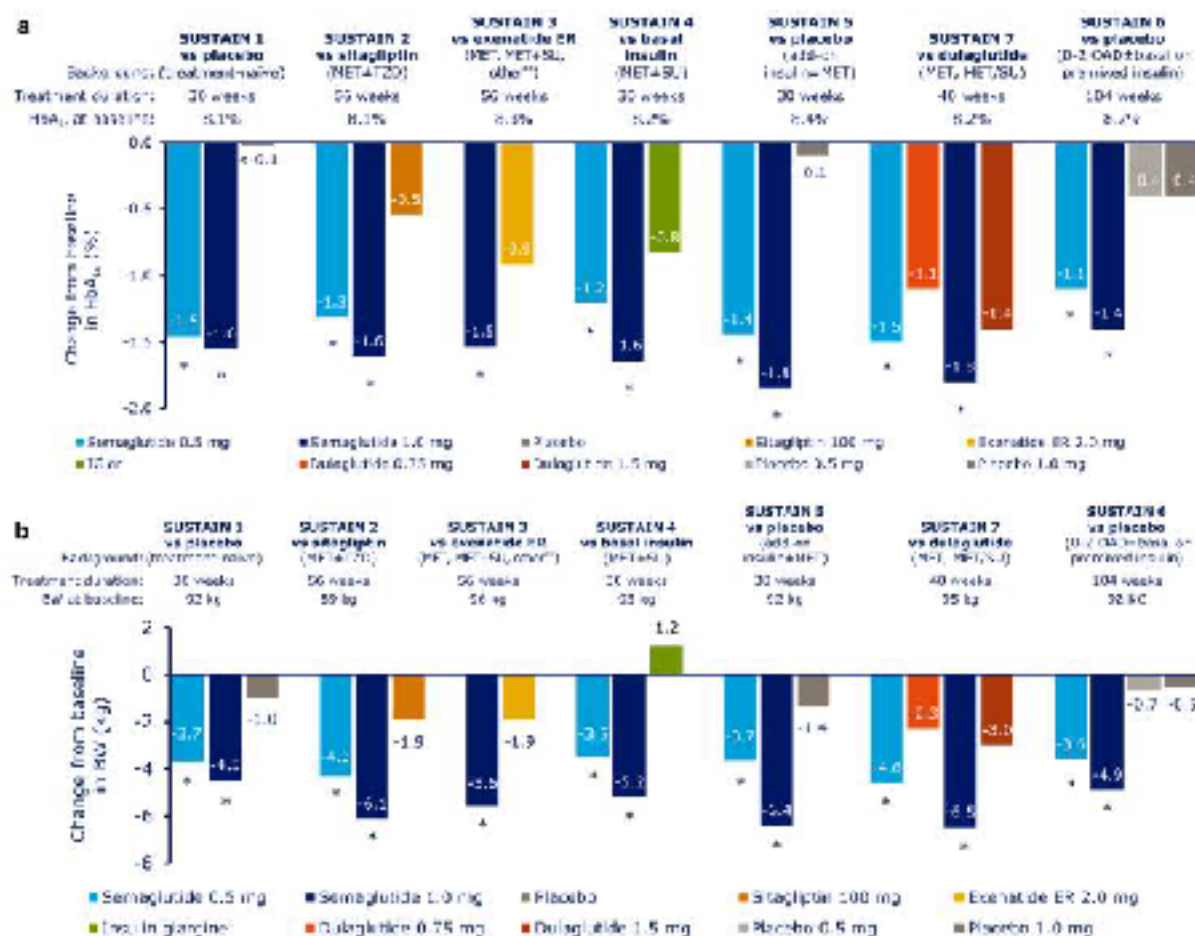
Mając na uwadze szerokie wskazanie rejestracyjne dla semaglutynu, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutynu w dawce 0,5 mg i 1 mg raz na tydzień oceniano w siedmiu randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIIa prowadzonych z udziałem 8 416 pacjentów z cukrzycą typu 2. W sześciu badaniach (SUSTAIN 1-5 i SUATIN 7) głównym celem była ocena skuteczności kontroli glikemii, zaś w jednym badaniu (SUSTAIN 6) głównym celem była ocena zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Podczas leczenia semaglutynem wykazano trwałe, statystycznie częstsze i klinicznie istotne zmniejszenie stężenia HbA_{1c} i masy ciała w okresie do dwóch lat w porównaniu z placebo i leczeniem porównawczym (sitagliptyna, insulina glargine, eksenatyd ER, dulaglutyd)^{30,31,32,33}. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione na Ryc. 81. SUSTAIN 1-7. Zmiana HbA_{1c} (a) oraz masy ciała (b) w stosunku do wartości początkowej (%).Ryc. 81.

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

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

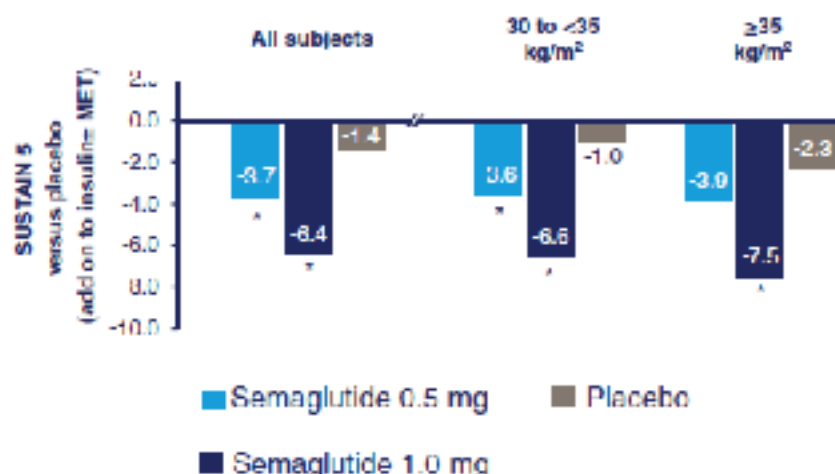
Ryc. 81. SUSTAIN 1-7. Zmiana HbA_{1c} (a) oraz masy ciała (b) w stosunku do wartości początkowej (%).



BW - masa ciała (ang. *body weight*); IGlar - insulin glargine; MET - metformina; OAD - doustny lek przeciwcukrzycowy; SU - sulfonylomocznika; TZD - tiazolidynodion.

Co więcej, wyniki badania SUSTAIN 5 przedstawione w publikacji Ahrén 2018³⁴ (analiza na podstawie badań SUSTAIN) wskazują na **większą redukcję masy ciała u chorych leczonych semaglutylem niezależnie od dawki (0,5 mg i 1 mg)** w porównania do placebo zarówno w populacji chorych z BMI w zakresie 30-35 kg/m², jak i BMI ≥ 35 kg/m², a więc w populacji zgodnej z populacją wnioskowaną pod względem BMI (patrz rycina poniżej)

Ryc. 82. Redukcja masy ciała w badaniu SUSTAIN 5 w zależności od BMI.



Semaglutyd podawany podskórnym jest dostępny w dwóch podtrzymujących dawkach 0,5 mg i 1 mg, co daje możliwość dostosowania dawki leku w zależności od potrzeb chorego. Jest to cecha wyróżniająca semaglutytu na tle leków z grupy SGLT-2, gdzie finansowane jest tylko po jednej dawce każdego leku. Na podstawie badań SUSTAIN (patrz Ryc. 81) można zauważyć, że semaglutytu w dawce 1 mg oferuje większą korzyść kliniczną w porównaniu do dawki 0,5 mg.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, semaglutyd (Ozempic®), niezależnie od dawki, może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do inhibitorów SGLT-2 u chorych stosujących wcześniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe, jak również w stosunku do placebo (dostosowanie insulinoterapii) u chorych leczonych uprzednio insuliną bazową i jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.

Mając na uwadze dowody naukowe dla semaglutytu dotyczące addytywnego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy (badanie SUSTAIN-6) należy wskazać, że leczenie semaglutudem oferuje dodatkowe korzyści dla chorych względem leczenia inhibitorami SGLT-2 i placebo (dostosowanie INS). Tym samym pozytywna ocena leku oferującego większy komfort leczenia (podanie leku raz w tygodniu) niż leki podawane codziennie przy zachowaniu cech wyróżniających analogi GLP-1 na tle innych leków przeciwcukrzycowych powinna pozostać utrzymana.

12 Wyniki końcowe z przeglądu

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo semaglutynu podawanego podskórnie w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym., rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu).

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań, w których populacja była jak najbliższa wnioskowanej, tj. badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą±pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową±metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA_{1c}, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do dnia 29 kwietnia 2020 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące semaglutyd podawany podskórnie z placebo jako terapią dodaną do INS lub MET + INS. W zakresie populacji chorych leczonych \geq 2OAD (po nieskuteczności metforminy ± pochodnej sulfonilomocznika) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie semaglutynu ze stosowaniem insuliny glargine w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie SUSTAIN 4). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (insulina glargine). Badanie zostało jednak uwzględnione we włączonej do analizy metaanalizie sieciowej dotyczącej porównania semaglutynu z inhibitorami SGLT-2 (patrz poniżej).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutynu w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce), po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonilomocznika. Porównanie semaglutynu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie odnalezionego opublikowanego opracowania wtórnego, tj. metaanalizy sieciowej Kanters 2019.

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

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące semaglutyd podawany podskórnie z placebo jako terapią dodaną do INS lub MET + INS w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 (**badanie SUSTAIN 5: 1 publikacja pełnotekstowa + 2 abstrakty**). Natomiast badanie randomizowane porównujące semaglutyd podawany podskórnie z placebo

w populacji dorosłych chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (**badanie SUSTAIN 6: 1 publikacja pełnotekstowa**) zostało opisane w rozdz. 7 jako dodatkowe dowody naukowe.

- Wpływ semaglutylu na redukcję HbA_{1c} i masy ciała (terapia trójlekowa z INS+MET) - **badanie główne SUSTAIN 5**;
- Wpływ semaglutylu na układ sercowo-naczyniowy - **badanie dodatkowe SUSTAIN 6** (badanie typu CVOT - oceniające wpływ interwencji na układ sercowo-naczyniowy).

Badanie SUSTAIN 5 to randomizowane, kontrolowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy IIIa, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo semaglutylu podawanego podskórnym (w dawkach: 0,5 mg i 1 mg) w porównaniu z placebo w połączeniu z insuliną bazową (INS) lub insuliną bazową i metforminą (INS+MET)

Okres obserwacji w badaniu SUSTAIN 5 wynosił 35 tygodni (w tym 30 tyg. okres leczenia).

W badaniu SUSTAIN 5 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (ang. *full analysis set*). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w takiej samej populacji, jak analizę skuteczności.

Badanie SUSTAIN 5 zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi obu dawek semaglutylu podawanego podskórnym w porównaniu do placebo (*superiority*).

Zbiorcze wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa SEM w dawce 0,5 mg i 1 mg w porównaniu z PLA (dostosowanie insulinoterapii) w badaniu SUSTAIN 5 oraz wyniki analizy skuteczności klinicznej SEM w dawce 0,5 mg i 1 mg w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 na podstawie metaanalizy sieciowej Kanters 2019 przedstawiono poniżej.

12.1 Wyniki skuteczności - SEM 0,5 mg vs SGLT-2

Tab. 82. Wyniki analizy skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2 na podstawie metaanalizy sieciowej Kanters 2019.

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 0,5 mg vs SGLT-2
Kontrola glikemii		
HbA _{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie semaglutylidu 0,5 mg związane jest z istotnie statystycznie większą redukcją HbA_{1c} niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,45% [95%CI: -0,68; -0,21], p<0,05; SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-0,53% [95%CI: -0,80; -0,27], p<0,05; SEM 0,5 mg vs DAPA: MD=-0,55% [95%CI: -0,78; -0,29], p<0,05. 	Lepszy SEM 0,5 mg
FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>Stosowanie semaglutylidu 0,5 mg związane było także z istotnie statystycznie większą redukcją stężenia glukozy na czczo (FPG) niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,35 mmol/L [95%CI: -0,68; -0,01], p<0,05; SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-0,46 mmol/L [95%CI: -0,86; -0,07], p<0,05; SEM 0,5 mg vs DAPA: MD=-0,64 mmol/L [95%CI: -1,01; -0,28], p<0,05. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	<p>HbA_{1c} <7% uzyskiwały istotnie statystycznie większe odsetki chorych stosujących semaglutylid 0,5 mg niż inhibitory SGLT-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> SEM 0,5 mg vs CANA: OR=4,07 [95%CI: 2,86; 5,83], p<0,05; SEM 0,5 mg vs EMPA: OR=2,53 [95%CI: 1,57; 4,09], p<0,05; SEM 0,5 mg vs DAPA: OR=2,70 [95%CI: 1,83; 4,02], p<0,05. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Masa ciała		
Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>Stosowanie semaglutylidu 0,5 mg związane było z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,62 kg [95%CI: -1,22; -0,01], p<0,05; SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-0,88 kg [95%CI: -1,53; -0,23], p<0,05; 	Lepszy SEM 0,5 mg

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 0,5 mg vs SGLT-2
	<ul style="list-style-type: none"> SEM 0,5 mg vs DAPA MD=-0,80 kg [95%CI: -1,42 ; -0,18], p<0,05. 	
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy		
SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>Obserwowano po równywalną redukcję SBP dla semaglutylu 0,5 mg i inhibitorów SGLT-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,82 mmHg [95%CI: -2,90 ; 1,25], p=ns ; SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-1,64 mmHg [95%CI: -3,99 ; 0,75], p=ns ; SEM 0,5 mg vs DAPA MD=-0,97 mmHg [95%CI: -3,16 ; 1,23], p=ns. 	SEM 0,5 mg = SGLT-2

12.2 Wyniki skuteczności - SEM 1 mg vs SGLT-2

Tab. 83. Wyniki analizy skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2 na podstawie metaanalizy sieciowej Kanters 2019.

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 1 mg vs SGLT-2
Kontrola glikemii		
HbA _{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie semaglutylu 1 mg związane jest z istotnie statystycznie większą redukcją HbA_{1c} niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> SEM 1 mg vs CANA: MD=-0,71% [95%CI: -0,92 ; -0,48], p<0,05 ; SEM 1 mg vs EMPA: MD=-0,79% [95%CI: -1,04 ; -0,53], p<0,05 ; SEM 1 mg vs DAPA: MD=-0,80% [95%CI: -1,02 ; -0,57], p<0,05. 	Lepszy SEM 1 mg
FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>Stosowanie semaglutylu 1 mg związane było także z istotnie statystycznie większą redukcją stężenia glukozy na czczo (FPG) niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> SEM 1 mg vs CANA: MD=-0,78 mmol/L [95%CI: -1,10 ; -0,46], p<0,05 ; SEM 1 mg vs EMPA: MD=-0,90 mmol/L [95%CI: -1,27 ; -0,53], p<0,05 ; SEM 1 mg vs DAPA: MD=-1,08 mmol/L [95%CI: -1,42 ; -0,73], p<0,05. 	Lepszy SEM 1 mg

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 1 mg vs SGLT-2
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	<p>HbA_{1c} <7% uzyskiwały istotnie statystycznie większe odsetki chorych stosujących semaglutyd 1 mg niż inhibitory SGLT-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> SEM 1 mg vs CANA: OR=5,52 [95%CI: 3,91; 7,81], p<0,05; SEM 1 mg vs EMPA: OR=3,43 [95%CI: 2,13; 5,49], p<0,05; SEM 1 mg vs DAPA: OR=3,66 [95%CI: 2,53; 5,30], p<0,05. 	Lepszy SEM 1 mg
Masa ciała		
Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej	<p>Stosowanie semaglutylu 1 mg związane było z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała niż stosowanie inhibitorów w SGLT-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> SEM 1 mg vs CANA: MD=-1,98 kg [95%CI: -2,56; -1,40], p<0,05; SEM 1 mg vs EMPA: MD=-2,24 kg [95%CI: -2,86; -1,61], p<0,05; SEM 1 mg vs DAPA MD=-2,17 kg [95%CI: -2,75; -1,57], p<0,05. 	Lepszy SEM 1 mg
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy		
SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie semaglutylu 1 mg związane było z istotnie statystycznie mniejszą redukcją SBP niż stosowanie empagliflozyny 10 mg: MD=-2,45 mmHg [95%CI: -4,75; -0,14].	Lepszy SEM 1 mg
	<p>Obserwowano porównywalną redukcję SBP dla semaglutylu 1 mg kanagliflozyny 100 mg i dapagliflozyny 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> SEM 1 mg vs CANA: MD=-1,63 mmHg [95%CI: -3,65; 0,35], p=ns; SEM 1 mg vs DAPA MD=-1,78 mmHg [95%CI: -3,87; 0,24], p=ns. 	SEM 1 mg = CANA 100 mg SEM 1 mg = DAPA 10 mg

12.3 Wyniki skuteczności - SEM 0,5 mg vs PLA

Tab. 84. Wyniki analizy skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 0,5 mg vs PLA
Kontrola glikemii		
HbA _{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA _{1c} w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c}: MD=-1,35 p.p. [95% CI: -1,61; -1,10], p<0,0001; MD= 14,79 mmol/mol [95% CI: -17,54; -12,03], p<0,0001. 	Lepszy SEM 0,5 mg
FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu FPG w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> FPG: MD=-1,14 [95%CI: -1,75; -0,54], p=0,0002. 	Lepszy SEM 0,5 mg
SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu SMPG w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> SMPG: MD=-1,76 [95%CI: -2,32; -1,19], p<0,0001. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję skoków glikemii po posiłku w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> Skoki glikemii po posiłku: MD= -0,66 [95%CI: -1,10; -0,23], p=0,003. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	W grupie SEM 0,5 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA _{1c} <7%. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7%: OR=12,49 [95%CI: 6,58; 23,73], p<0,0001; RD=0,50 [95%CI: 0,40; 0,60], p<0,0001; NNT_{24 tyg.}=2 [95% CI: 2; 3]. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} ≤6,5%	W grupie SEM 0,5 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA _{1c} ≤6,5%. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z HbA_{1c} ≤6,5%: OR=12,46 [95%CI: 5,40; 28,76], p<0,0001; RD=0,36 [95%CI: 0,26; 0,45]. p<0,0001; NNT_{24 tyg.}=3 [95% CI: 3; 4]. 	Lepszy SEM 0,5 mg

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 0,5 mg vs PLA
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	W grupie SEM 0,5 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA _{1c} <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze). Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze: OR=16,04 [95%CI: 7,51; 34,23], p<0,0001; RD=0,47 [95%CI: 0,38; 0,57], p<0,0001; NNT_{50 wgt}=3 [95% CI: 2; 3]. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Masa ciała		
Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie SEM 0,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w porównaniu do PLA. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Masa ciała: MD=-2,31 kg [95%CI: -3,33; -1,29], p<0,0001. 	Lepszy SEM 0,5 mg
BMI - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie SEM 0,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję wskaźnika BMI w porównaniu do PLA. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • BMI: MD=-0,84 kg/m² [95%CI: -1,20; -0,49], p<0,0001. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Obwód talii - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie SEM 0,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję obwodu talii w porównaniu do PLA. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Obwód talii: MD=-1,46 cm [95%CI: -2,83; -0,09], p=0,0365. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%	W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%: OR=5,62 [95%CI: 2,97; 10,65], p<0,0001; RD=0,30 [95%CI: 0,20; 0,40], p<0,0001; NNT_{50 wgt}=4 [95% CI: 3; 5]. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%	W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10% w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%: OR=3,23 [95%CI: 1,01; 10,27], p=0,048; RD=0,06 [95%CI: 0,004; 0,12], p=0,04; NNT_{50 wgt}=17 [95% CI: 9; 261]. 	Lepszy SEM 0,5 mg
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy		
SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = PLA

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 0,5 mg vs PLA
DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = PLA
Częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = PLA
Gospodarka lipidowa		
TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu cholesterolu całkowitego (TC) w porównaniu z PLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> • Cholesterol całkowity (TC): ETR=0,95 [95%CI: 0,91; 0,99], p=0,0146. 	Lepszy SEM 0,5 mg
LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = PLA
HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = PLA
VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = PLA
TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = PLA
Wolne kwasy tłuszczowe - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = PLA
Jakość życia		
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SF-36v2	W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 0,5 mg = PLA
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza DTSQ	W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z PLA (MD=1,48 [95%CI: 0,14; 2,82], p<0,05).	Lepszy SEM 0,5 mg

12.4 Wyniki skuteczności - SEM 1 mg vs PLA

Tab. 85. Wyniki analizy skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 1 mg vs PLA
Kontrola glikemii		
HbA _{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA _{1c} w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c}: MD=-1,75 p.p. [95% CI: -2,01; -1,50], p<0,0001; MD=-19,18 mmol/mol [95% CI: -21,95; -16,42], p<0,0001. 	Lepszy SEM 1 mg
FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu FPG w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> FPG: MD=-1,88 [95% CI: -2,48; -1,28], p<0,0001. 	Lepszy SEM 1 mg
SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu SMPG w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> SMPG: MD=-2,28 [95% CI: -2,84; -1,72], p<0,0001. 	Lepszy SEM 1 mg
Skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję skoków glikemii po posiłku w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> Skoki glikemii po posiłku: MD=-1,01 [95% CI: -1,44; -0,58], p<0,0001. 	Lepszy SEM 1 mg
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	W grupie SEM 1 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA _{1c} <7%. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7%: OR=28,94 [95% CI: 14,65; 57,15], p<0,0001; RD=0,67 [95% CI: 0,59; 0,76], p<0,0001; NNT_{20 tyg.}=2 [95% CI: 2; 2]. 	Lepszy SEM 1 mg
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} ≤6,5%	W grupie SEM 1 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA _{1c} ≤6,5%. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z HbA_{1c} ≤6,5%: OR=28,24 [95% CI: 12,21; 65,29], p<0,0001; RD=0,56 [95% CI: 0,47; 0,65], p<0,0001; NNT_{20 tyg.}=2 [95% CI: 2; 3]. 	Lepszy SEM 1 mg

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 1 mg vs PLA
Odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	W grupie SEM 1 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA _{1c} <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze). Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze: OR=28,20 [95%CI: 13,07; 60,81], p<0,0001; RD=0,60 [95%CI: 0,51; 0,70], p<0,0001; NNT_{1yr}=2 [95%CI: 2; 2]. 	Lepszy SEM 1 mg
Masa ciała		
Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie SEM 1 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała w porównaniu do PLA. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Masa ciała: MD=-5,06 kg [95%CI: -6,08; -4,04], p<0,0001. 	Lepszy SEM 1 mg
BMI - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie SEM 1 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję wskaźnika BMI w porównaniu do PLA. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • BMI: MD=-1,82 kg/m² [95%CI: -2,18; -1,47], p<0,0001. 	Lepszy SEM 1 mg
Obwód talii - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Stosowanie SEM 1 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję obwodu talii w porównaniu do PLA. Otrzymano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Obwód talii: MD=-4,05 cm [95%CI: -5,42; -2,67], p<0,0001. 	Lepszy SEM 1 mg
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%	W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%: OR=15,03 [95%CI: 7,87; 28,71], p<0,0001; RD=0,54 [95%CI: 0,45; 0,64], p<0,0001; NNT_{1yr}=2 [95%CI: 2; 3]. 	Lepszy SEM 1 mg
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%	W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10% w porównaniu do PLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%: OR=11,30 [95%CI: 3,88; 32,92], p<0,0001; RD=0,23 [95%CI: 0,15; 0,31], p<0,0001; NNT_{1yr}=5 [95%CI: 4; 7]. 	Lepszy SEM 1 mg
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy		
SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP w porównaniu do grupy PLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> • SBP: MD=-6,29 mmHg [95%CI: -9,91; -2,66], p=0,0007. 	Lepszy SEM 1 mg

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 1 mg vs PLA
DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 1 mg = PLA
Częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost częstości rytmu serca w porównaniu do grupy PLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> • Częstość rytmu serca: MD=4,74 bpm [95% CI: 2,48 ; 7,01], p<0,0001. 	Lepsze PLA
Gospodarka lipidowa		
TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 1 mg = PLA
LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 1 mg = PLA
HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 1 mg = PLA
VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu VLDL w porównaniu z PLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> • VLDL: ETR=0,90 [95%CI: 0,89; 0,99], p=0,0354. 	Lepszy SEM 1 mg
TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej	W grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu trójglicerydów w porównaniu z PLA. Odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> • Trójglicerydy: ETR=0,90 [0,81; 1,00], p=0,0476. 	Lepszy SEM 1 mg
Wolne kwasy tłuszczowe - zmiana w stosunku do wartości początkowej	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 1 mg = PLA
Jakość życia		
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SF-36v2	W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	SEM 1 mg = PLA

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 1 mg vs PLA
Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza DTSQ	W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z PLA (MD=2,22 [95%CI: 0,87; 3,56], p<0,05).	Lepszy SEM 1 mg

12.5 Wyniki bezpieczeństwa - SEM 0,5 mg vs PLA

Tab. 86. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA.

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 0,5 mg vs PLA
Zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 0,5 mg = PLA
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 0,5 mg = PLA
Zgony	W badaniu nie zgłoszono żadnych zgonów.	SEM 0,5 mg = PLA
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 0,5 mg = PLA
Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=1,75 [95%CI: 1,00; 3,05], p=0,048; RD=0,11 [95%CI: 0,002; 0,21]; p=0,045; NNH _{0,05} =9 [95%CI: 4; 448].	Lepsze PLA
Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie	Łagodne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=1,71 [95%CI: 1,05; 2,79], p=0,03; RD=0,13 [95%CI: 0,01; 0,25]; p=0,03; NNH _{0,05} =7 [95%CI: 3; 73].	Lepsze PLA

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 0,5 mg vs PLA
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 0,5 mg = PLA
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 0,5 mg = PLA
Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z pęcherzykiem żółciowym była porównywalna w grupach SEM 0,5 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 0,5 mg = PLA
Hipoglikemia	Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia ; nocna , ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia Częstości występowania ciężkiej lub potwierdzonej stężenie glukozy we krwi hipoglikemii; nocnej, ciężkiej lub potwierdzonej stężenie glukozy we krwi hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii były porównywalne w grupach semaglutylu 0,5 mg i placebo. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 0,5 mg = PLA
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	Nudności Częstość występowania nudności była istotnie statystycznie większa w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące wyniki: • Nudności: OR=2,71 [95%CI: 1,02; 7,23], p=0,046; RD=0,07 [95%CI: 0,004; 0,13], p=0,04; NNH ₅₅ wg=14 [95%CI: 7; 256].	Lepsze PLA
	Wymioty, biegunka Częstości występowania wymiotów i biegunki były porównywalne w grupach semaglutylu 0,5 mg i placebo. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 0,5 mg = PLA
Inne zdarzenia niepożądane	Retinopatia cukrzycowa, nowotwory łącznie, nowotwory łagodne, nowotwory złośliwe Częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych były porównywalne w grupach semaglutylu 0,5 mg i placebo. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 0,5 mg = PLA

12.6 Wyniki bezpieczeństwa - SEM 1 mg vs PLA

Tab. 87. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA.

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 1 mg vs PLA
Zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 1 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 1 mg = PLA
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 1 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 1 mg = PLA
Zgony	W badaniu nie zgłoszono żadnych zgonów.	SEM 1 mg = PLA
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 1 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 1 mg = PLA
Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania średnio-ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 1 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 1 mg = PLA
Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania łagodnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach SEM 1 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 1 mg = PLA
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: OR=8,59 [95%CI: 1,06; 69,64], p=0,04; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02; NNT_{25 tyg.}=18 [95%CI: 10; 100]. 	Lepsze PLA
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego była porównywalna w grupach SEM 1 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 1 mg = PLA
Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z pęcherzykiem żółciowym była porównywalna w grupach SEM 1 mg i PLA. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.	SEM 1 mg = PLA

Punkt końcowy	Wyniki	SEM 1 mg vs PLA
Hipoglikemia	<p>Cięzka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia ; nocna , ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia ; ciężka hipoglikemia</p> <p>Częstości występowania ciężkiej lub potwierdzonej stężenie glukozy we krwi hipoglikemii; nocnej, ciężkiej lub potwierdzonej stężenie glukozy we krwi hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii były porównywalne w grupach sema glutydu 1 mg i placebo. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>	SEM 1 mg = PLA
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	<p>Nudności, wymioty, biegunka</p> <p>Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg w porównaniu z PLA. Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nudności: OR=4,27 [95%CI: 1,67; 10,92], p=0,002; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,20], p=0,001; NNH₂₅ wg=8 [95%CI: 5; 20]. • Wymioty: OR=4,17 [95%CI: 1,35; 12,92], p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,15], p=0,007; NNH₂₅ wg=11 [95%CI: 6; 44]. • Biegunka: OR=4,83 [95%CI: 1,02; 22,81], p=0,047; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,03; NNH₂₅ wg=18 [95%CI: 9; 176]. 	Lepsze PLA
Inne zdarzenia niepożądane	<p>Retinopatia cukrzycowa, nowotwory łącznie</p> <p>Częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych były porównywalne w grupach sema glutydu 1 mg i placebo. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.</p>	SEM 1 mg = PLA

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutylu podawanego podskórnie (Ozempic®) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu).

Do dnia 29 kwietnia 2020 r. w bazach: Pubmed, Embase i *the Cochrane Library* oraz CRD zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące: SEM w dawce 0,5 mg i 1 mg vs PLA w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy 90 dni przed badaniem przesiewowym przyjmowali insulinę bazową w monoterapii lub w połączeniu z metforminą (badanie główne SUSTAIN 5).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce), po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonylomocznika. Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie odnalezionego opublikowanego opracowania wtórnego, tj. metaanalizy sieciowej Kanters 2019.

Dodatkowo zidentyfikowano 1 badanie randomizowane w którym porównano zastosowanie semaglutylu z placebo w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (badanie dodatkowe SUSTAIN 6).

Wyniki metaanalizy sieciowej Kanters 2019 wykazały, że stosowanie semaglutylu (w dawce 0,5 mg i 1 mg) w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 związane jest z istotnie statystycznie większą redukcją poziomu HbA_{1c}, stężenia glukozy na czczo (FPG) oraz masy ciała.

U chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia INS±MET (badanie SUSTAIN 5) wykazano przewagi semaglutylu niezależnie od dawki (0,5 mg lub 1 mg) nad placebo (dostosowaniem insulinoterapii) w zakresie:

- kontroli glikemii (w szczególności: redukcja HbA_{1c} oraz większy odsetek chorych z HbA_{1c} < 7% i ≤ 6,5%);
- redukcji masy ciała (również redukcja BMI oraz większy odsetek chorych z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%);
- jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ.

Przy dobrze rozpoznanym profilu bezpieczeństwa, który jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla semaglutylu, obserwowano większą częstość żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, które wpływają na większą ogólną częstość zdarzeń niepożądanych. Niemniej obserwowany profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem dla

innych leków z tej grupy co może wskazywać na efekt klasy i co jest wykazywane w metaanalizach porównujących różne leki w ramach tej grupy.

Powyższe wyniki porównania stosowania semaglutylu niezależnie od dawki dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad inhibitorami SGLT-2 w populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych MET±SUL, a także o przewadze nad placebo (tj. dostosowaniem insulinoterapii) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych INS±MET. Jednocześnie wyniki wskazują, że semaglutyd był dobrze tolerowany w obu populacjach, przy profilu bezpieczeństwa podobnym do innych analogów receptora GLP-1.

Agoniści receptora GLP-1, w tym semaglutyd podawany podskórnie, oraz inhibitory SGLT2, spośród wszystkich leków stosowanych w leczeniu cukrzycy, poza wpływem na kontrolę glikemii, mają również udowodniony wpływ na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych¹. Wyniki dotyczące skuteczności semaglutylu w zakresie redukcji występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zostały szczegółowo przedstawiono i opisane w badaniu SUSTAIN 6 (badanie włączone w niniejszym przeglądzie jako dodatkowe dowody naukowe).

Ponadto, jak wskazują najnowsze wytyczne ESC/EASD z 2019 r.² semaglutyd, w celu redukcji liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, zalecany jest u chorych z cukrzycą typu 2 oraz potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub bardzo wysokim /wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Definicja bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego przyjęta we wnioskowanym wskazaniu jest zgodna z przedstawioną w wytycznych ESC/EASD z 2019r.

Dlatego też mając na uwadze powyższe wytyczne kliniczne, wyniki metaanalizy sieciowej Kanter's 2019 oraz wyniki badania pierwotnego SUSTAIN 5, a także dodatkowe dowody naukowe dla semaglutylu podawanego podskórnie dotyczące addytywnego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy (badanie SUSTAIN-6) należy wskazać, że **leczenie semaglutylem oferuje istotne dodatkowe korzyści dla chorych względem leczenia inhibitorami SGLT-2 i placebo w analizowanych populacjach chorych. Rozszerzenie aktualnie obowiązującego wskazania refundacyjnego semaglutylu ma na celu zapewnienie dostępu do leczenia w większym stopniu zgodnego z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w zakresie postępowania u chorych na cukrzycę.**

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

14 Aneks

14.1 Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Tab. 88. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2 cz. 1. (Averginos 2019, CAD TH 2019, Hussein 2020, Kanters 2019, Li 2018, Witkowski 2018 i Zhu 2019).

Ocena jakości badań wtórnych	Averginos 2019	CAD TH 2019	Hussein 2020	Kanters 2019	Li 2018	Witkowski 2018	Zhu 2019
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	tak	tak	częściowo tak	częściowo tak	tak	częściowo tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Averginos 2019	CAD TH 2019	Hussein 2020	Kanters 2019	Li 2018	Witkowski 2018	Zhu 2019
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	tak	nie	nie	nie	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	częściowo tak	tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	nie	tak	nie	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	nie	tak	nie	nie	nie	nie	nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględnili ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania /omawiania wyników w przeglądu?	tak	tak	nie	nie	nie	nie	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i	nie	nie	nie	nie	tak	tak	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Averginos 2019	CAD TH 2019	Hussein 2020	Kanters 2019	Li 2018	Witkowski 2018	Zhu 2019
dyskusję na temat jakiejkolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?							
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	tak	tak	tak	nie	nie	nie	tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Ogólna ocena	niska	umiarkowana	niska	niska	niska	niska	niska

14.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 89. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

Opracowano na podstawie:

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

14.3 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8¹³:

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

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

14.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 90. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędów. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syn tezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nie randomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p>

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje oraz komparatory (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji, oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak , Częściowo tak , Nie , Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynników zakłócających , o raz • błędów selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędów wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych , o raz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu ?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak , Nie .</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie .</p> <p>Uwaga: Opis , że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach , ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak” .</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę , czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników ?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak , Nie , Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie , o raz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna , oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak , Nie , Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie , o raz:</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz <p>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezę dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15) <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

Ocena jakości badań wt6rnyc

* Wiele niekrytycznych sabych punkt6w moze zmniejszyó ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp: 05.05.2020 r.]

14.5 Spis badań włączonych

Tab. 91. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	SUSTAIN 5	Rodbard H. W., Lingvay I., Reed J., de la Rosa R., Rose L., Sugimoto D., Araki E., Chu P. L., Wijayasinghe N., Norwood P., Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial, <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , 2018, 103(6), 2291-2301. Abstrakty: Rodbard H.; Lingvay I.; Reed J.; De La Rosa R.; Rose L.; Sugimoto D.; Araki E.; Chu P-L.; Wijayasingh N.; Norwood P.; Subramanian G., Efficacy and safety of semaglutide once weekly vs placebo as add-on to basal insulin alone or in combination with met for min in subjects with Type 2 diabetes (SUSTAIN 5), <i>Diabetic Medicine</i> (2017) 34 Supplement 1 (145-146). Rodbard H.; Lingvay I.; Reed J.; De La Rosa R.; Rose L.; Sugimoto D.; Araki E.; Chu P.-L.; Wijayasingh N.; Norwood P., Efficacy and safety of semaglutide once-weekly vs placebo as add-on to basal insulin alone or in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 5), <i>Diabetologia</i> (2016) 59:1 Supplement 1 (S364-S365).
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Aveginos 2019	Avgerinos I.; Karagiannis T.; Malandris K.; Liakos A.; Mainou M.; Bekiari E.; Matthews D. R.; Tsapas A., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and microvascular outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis, <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> (2019) 21:1 (188-193).
2	CADTH 2019	CADTH COMMON DRUG REVIEW. Clinical Review Report: Semaglutide (Ozempic). June 2019. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0594-ozempic-clinical-review-report.pdf [dostęp: 15.05.2020 r.]
3	Hussein 2020	Hussein H., Zaccardi F., Khunti K., Davies M. J., Patsko E., Dhalwani N. N.3, Kloecker D. E., Ioannidou E., Gray L. J., Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis., <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2020 Feb 19. doi: 10.1111/dom.14008. [Epub ahead of print]
64	Kanters 2019	Kanters S., Wilkinson L., Vrazic H., Sharma R., Lopes S., Popoff E., Druyts E., Comparative efficacy of once-weekly semaglutide versus SGLT-2 inhibitors in patients inadequately controlled with one to two oral antidiabetic drugs: a systematic literature review and network meta-analysis, <i>BMJ Open</i> . 2019 Jul 23;9(7):e023458.
5	Li 2018	Li X, Qie S, Wang X, Zheng Y, Liu Y, Liu G. The Safety and Efficacy of Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Semaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis. <i>Endocrine</i> 62(3): 535-545.
6	Witkowski 2018	Witkowski M, Wilkinson L, Webb N, Weids A. A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis Comparing Once-Weekly Semaglutide with Other GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		2 Diabetes Previously Receiving Basal Insulin. <i>Diabetes Ther</i> (2018) 9:1233-1251
7	Zhu 2019	Zhu Y.; Long X.; Wang Z.; Cheng K.; Chen Y.; Tang F.; Feng W., Effects of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risks and rare events: A meta-analysis of randomized clinical trials, <i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> (2019) 12:8 (9670-9687).
Dodatkowe dowody naukowe		
1	SUSTAIN 6	Główna publikacja pełnotekstowa: Marso S.P.; Bain S.C.; Consoli A.; Eliaschewitz F.G.; Jodar E.; Leiter L.A.; Lingway I.; Rosenstock J.; Seufert J.; Warren M.L.; Woo V.; Hansen O.; Holst A.G.; Pettersson J.; Vilsboll T., Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. <i>The new england journal of medicine</i> . <i>N Engl J Med</i> 2016;375:1834-44.

14.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 92. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne		
1	Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, Rowe E, DeVries JH. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2017 May;5(5):355-366.	Niewłaściwy komparator
2	Capehorn M., Ghani Y., Hindsberger C., Johansen P., Jódar E., Once-Weekly Semaglutide Reduces HbA(1c) and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Regardless of Background OAD: a Subgroup Analysis from SUSTAIN 2-4 and 10, <i>Diabetes Ther</i> . 2020 Mar 19. doi: 10.1007/s13300-020-00796-z. Online ahead of print.	Niewłaściwy komparator
3	Aroda, V. R., S. C. Bain. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Vs Once-Daily Insulin Glargine in Insulin-Naïve Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 4). <i>Diabetic Medicine</i> (2017) 34 Supplement 1 (146).	Niewłaściwy komparator
4	DeVries, J. H., S. C. Bain. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Vs Once-Daily Insulin Glargine in Insulin-Naïve Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 4). <i>Diabetologia</i> (2016) 59:1 Supplement 1 (S76-S77).	Niewłaściwy komparator
5	Blundell J., Finlayson G., Axelsen M., Flint A., Gibbons C., Kvist T., Hjersted J.B., Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity, <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2017 Sep;19(9):1242-1251.	Niewłaściwa populacja (chorzy z otyłością bez cukrzycy)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
6	Goncalves E., Bell D.S., Efficacy of semaglutide versus liraglutide in clinical practice, <i>Diabetes Metab.</i> 2019 Oct 11. pii: S1262-3636(19)30155-7.	Niewłaściwa populacja i komparator
7	Hjersted J. B., Flint A., Brooks A., Axelsen M. B., Krist T., Blundell J., Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity, <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2018, 20(3), 610-619.	Niewłaściwa populacja (chorzy z otyłością bez cukrzycy)
8	Lingvay I., Catarg A. M., Frias J. P., Kumar H., Lausvig N. L., le Roux C. W., Thielke D., Viljoen A., McCrimmon R. J., Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial, <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Nov;7(11):834-844.	Niewłaściwa populacja (chorzy leczeni metforminą)
Opracowania wtórne		
1	Alfayez O.M.; Almutairi A.R.; Aldosari A.; Al Yami M.S., Update on Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapy in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Cardiovascular Outcome Trials, <i>Canadian Journal of Diabetes</i> (2019) 43:7 (538-545.e2).	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
2	Al Yami M.S.; Alfayez O.M.; Alsheikh R., Update in Cardiovascular Safety of Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes. A Mixed Treatment Comparison Meta-analysis of Randomised Controlled Trials, <i>Heart Lung and Circulation</i> (2018) 27:11 (1301-1309).	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
3	Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, Manolopoulos A, Bekiari E, Matthews DR, Tsapas A. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> (2018) 20:9 (2255-2263).	Niewłaściwe komparatory (brak porównania SEM vs komparatory)
4	Batziar K.; Antonopoulos A.S.; Dikononou E.; Siasos G.; Bletsas E.; Stampoulouglou P.K.; Mistakidi C.-V.; Noutsou M.; Katsiki N.; Karopoulos P.; Charalambous G.; Thanopoulou A.; Tentolouris N.; Tousoulis D., Effects of newer antidiabetic drugs on endothelial function and arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis, <i>Journal of Diabetes Research</i> (2018) 2018 Article Number: 1232583.	Niewłaściwa interwencja (brak włączonych badań dla SEM)
5	Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lakhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, Pagidipati NJ, Chan JC, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Öhman P, Poulter NR, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF, Holman RR; EXSCEL Study Group. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2018, 6(2), 105-113.	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
6	Chen C.; Huang Y.; Zeng Y.; Lu X.; Dong G., Targeting the DPP-4-GLP-1 pathway improves exercise tolerance in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis, <i>BMC Cardiovascular Disorders</i> (2019) 19:1 Article Number: 311.	Niewłaściwa interwencja (brak włączonych badań dla SEM)
7	Cheng L.; Hu Y.; Li Y.-Y.; Cao X.; Bai N.; Lu T.-T.; Li G.-Q.; Li N.; Wang A.-N.; Mao X.-M., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> (2019) 35:7 Article Number: e3168.	Niewłaściwe komparatory (brak porównania SEM vs komparatory)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
8	de Wit HM, Te Groen M, Roveis MM, Tack CJ. The placebo response of injectable GLP-1 receptor agonists vs. oral DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2016 Jul ;82(1):301-14	Niewłaściwa interwencja (brak włączonych badań dla SEM)
9	Dicembrini I, Nieu B, Scatena A, Andreozzi F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta Diabetol.</i> 2017 Oct;54(10):933-941. doi: 10.1007/s00592-017-1031-9. Epub 2017 Jul 27.	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
10	Fei Y, Tsoi MF, Kumana CR, Cheung TT, Cheung BM. Network meta-analysis of cardiovascular outcomes in randomized controlled trials of new antidiabetic drugs. <i>Int J Cardiol.</i> 2018 Mar 1;254:291-296. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.039. Epub 2017 Dec 20.	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
11	Gargiulo P., Savarese G., D'Amore C., De Martino F., Lund L. H., Marsico F., Dellegrottaglie S., Marciano C., Trimarco B., Perrone-Filardi P., Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 agonists on macrovascular and microvascular events in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis., <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis.</i> 2017 Dec 27(12):1081-1088.	Niewłaściwa populacja (brak informacji odnośnie populacji)
12	Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G., Longo M., Chiodini P., Esposito K., GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials., <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Nov;21(11):2576-2580.	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
13	Giugliano D.; Chiodini P.; Maiorino M.I.; Bellastella G.; Esposito K., Cardiovascular outcome trials and major cardiovascular events: does glucose matter? A systematic review with meta-analysis, <i>Journal of Endocrinological Investigation</i> (2019) 42:10 (1165-1169).	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
14	Giugliano D.; Maiorino M.I.; Longo M.; Bellastella G.; Chiodini P.; Esposito K., Type 2 diabetes and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis from cardiovascular outcome trials, <i>Endocrine</i> (2019) 65:1 (15-24).	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
15	Hidayat K.; Du X.; Shi B.-M., Risk of fracture with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in real-world use: systematic review and meta-analysis of observational studies	Przeszukiwane bazy PubMed i Web of Science. Brak włączonych badań efektywności praktycznej dla SEM.
16	Htike Z, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2017 Apr;19(4):524-536. doi: 10.1111/dom.12849. Epub 2017 Feb 17.	Niewłaściwa interwencja (brak włączonych badań dla SEM)
17	Huang C.-J.; Wang W.-T.; Sung S.-H.; Chen C.-H.; Lip G.Y.H.; Cheng H.-M.; Chiang C.-E., Blood glucose reduction by diabetic drugs with minimal hypoglycaemia risk for cardiovascular outcomes: Evidence from meta-regression analysis of randomized controlled trials, <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> (2018) 20:9 (2131-2139).	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
18	Jia X, Alam M, Ye Y, Bajaj M, Birnbaum Y. GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease: a Meta-Analysis of Recent Cardiac Outcome	Niewłaściwy komparator - placebo

№	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Trials. Cardioasc Drugs Ther. 2018 Feb;32(1):65-72. doi: 10.1007/s10557-018-6773-2.	(wyniki do badania SUSTAIN 6)
19	Kristensen S. L., Rørth R., Jhund P. S., Docherty K. F., Sattar N., Preiss D., Køber L., Petrie M. C., McMurray J. J. V., Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials, Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(10), 776-785	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
20	LeBras M. H., Barry A.R., Koshman S. L., Cardiovascular safety outcomes of new antidiabetic therapies., Am J Health Syst Pharm. 2017 Jul 1;74(13):970-976.	Brak cech przeglądu systematycznego (przeszukiwanie prowadzone przez jednego autora).
21	Liu J.; Li L.; Deng K.; Xu C.; Busse J.W.; Vandvik P.O.; Li S.; Guyatt G.H.; Sun X., Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis, BMJ (Online) (2017) 357.	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
22	Liu Y.; Zhang X.; Chai S.; Zhao X.; Ji L., Risk of Malignant Neoplasia with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis, J Diabetes Res, 2019 Jul 16;2019:1534365.	Niewłaściwe komparatory (brak porównania SEM vs komparatory)
23	Mabilleau G.; Mieczkowska A.; Chappard D., Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials, Journal of Diabetes (2014) 6:3 (260-266).	Niewłaściwa interwencja (brak włączonych badań dla SEM)
24	Mahmoud A.N.; Saad M.; Mansoor H.; Elgendy A.Y.; Barakat A.F.; Abuzaid A.; Mentias A.; Elgendy I.Y., Cardiovascular safety of incretin-based therapy for type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials, International Journal of Cardiology (2017) 230 (324-326).	Brak informacji o przeszukiwanych bazach. Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
25	Maloney A.; Rosenstock J.; Fonseca V., A Model-Based Meta-analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses, Clinical Pharmacology and Therapeutics (2019) 105:5 (1213-1223).	Przegląd w bazie PubMed i na clinicaltrials.gov. Brak danych o dnoście włączonych badań.
26	Mannucci E.; Dicembrini I.; Nreu B.; Monami M., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials, Diabetes, Obesity and Metabolism (2020) 22:2 (203-211).	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
27	Mannucci E.; Monami M., Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapies in Type 2 Diabetes: Systematic Review of Integrated Analyses and Randomized Controlled Trials, Advances in Therapy (2017) 34:1.	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza). Brak włączonych badań dla SEM.
28	Mishriky B. M., Cummings D. M., Powell J. R., Sewell K. A., Tanenberg R. J., Comparing once-weekly semaglutide to incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis, Diabetes Metab. 2019 Apr;45(2):102-109.	Niewłaściwe komparatory (brak porównania SEM vs komparatory)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
29	Monami M.; Cremasco F.; Lamanna C.; Colombi C.; Desideri C.M.; Iacomelli I.; Marchionni N.; Mannucci E., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized clinical trials, <i>Experimental Diabetes Research</i> (2011) 2011 Article Number: 215764.	Nie właściwa interwencja (brak włączonych badań dla SEM)
30	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;2012:672-658.	Nie właściwa interwencja (brak włączonych badań dla SEM)
31	Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2014 Feb;103(2):269-75. doi: 10.1016/j.diabres.2014.01.010. Epub 2014 Jan 14.	Nie właściwa interwencja (brak włączonych badań dla SEM)
32	Monami M., Nreu B., Scatena A., Giannini S., Andreozzi F., Sesti G., Mannucci E., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, <i>J Endocrinol Invest.</i> 2017 Nov;40(11):1251-1258.	Nie właściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
33	Monami M, Zannoni S, Pala L, Silverii A, Andreozzi F, Sesti G, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Int J Cardiol.</i> 2017 Aug 1;240:414-421. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.163. Epub 2017 May 5.	Nie właściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
34	Nuhoho S., Gupta J., Hansen B.B., Fletcher-Louis M., Dang-Tan T., Paine A., Orally Administered Semaglutide Versus GLP-1 RAs in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving 1-2 Oral Antidiabetics: Systematic Review and Network Meta-Analysis, <i>Diabetes Ther.</i> 2019 Dec;10(6):2183-2199.	Nie właściwe komparatory (brak porównania SEM vs komparatory)
35	Nreu B.; Dicembrini I.; Tinti F.; Mannucci E.; Monami M., Cholelithiasis in patients treated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor: An updated meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> (2020) 161 Article Number: 108087.	Nie właściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
36	Palanisamy S, Yien ELH, Shi LW, Si LY, Qi SH, Ling LSC, Lun TW, Chen YN. Systematic Review of Efficacy and Safety of Newer Antidiabetic Drugs Approved from 2013 to 2017 in Controlling HbA _{1c} in Diabetes Patients. <i>Pharmacy (Basel).</i> 2018 Jun 27;6(3). pii: E57. doi: 10.3390/pharmacy6030057.	Brak wyników dla analizowanej populacji chorych.
37	Sharma R., Wilkinson L., Vazic H., Popoff E., Lopes S., Kanteers S., Druyts E., Comparative efficacy of once-weekly semaglutide and SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic literature review and network meta-analysis. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2018 Sep;34(9):1595-1603.	Nie właściwa populacja (choćby leczeni MET w monoterapii)
38	Shi FH, Li H, Cui M, Zhang ZL, Gu ZL, Liu XY. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Front Pharmacol.</i> 2018 Jun 4;9:576. doi: 10.3389/fphar.2018.00576. eCollection 2018.	Nie właściwe komparatory (brak porównania SEM vs komparatory)
39	Sinha B.; Ghosal S., Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular	Nie właściwy komparator - placebo

№	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure, <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> (2019) 150 (8-16)	(wyniki do badania SUSTAIN 6)
40	Sloan L.A., Review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and their renal effects, <i>Journal of Diabetes</i> (2019) 11:12 (938-948).	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza)
41	Storgaard H., Cold F., Gluud L.L., Vilsbøll T., Knop F.K., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes., <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2017 Jun;19(6):906-908.	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
42	Tang H.; Li G.; Zhao Y.; Wang F.; Gower E.W.; Shi L.; Wang T., Comparisons of diabetic retinopathy events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis, <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> (2018) 20:5 (1262-1279).	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
43	Thieu V.T.; Robinson S.; Kennedy-Martin T.; Boye K.S.; Garcia-Perez L.-E., Patient preferences for glucagon-like peptide 1 receptor agonist treatment attributes, <i>Patient Preference and Adherence</i> (2019) 13 (561-576).	Niewłaściwa interwencja (brak wyników dla SEM).
44	Tuchscherer RM, Thompson AM, Trujillo JM. Semaglutide: The Newest Once-Weekly GLP-1 RA for Type 2 Diabetes. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> (2018) 52:12 (1224-1232).	Niewłaściwe komparatory (brak porównania SEM vs komparatory)
45	Wang Q, Liu L, Gao L, Li Q. Cardiovascular safety of GLP-1 receptor agonists for diabetes patients with high cardiovascular risk: a meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. <i>Diabetes Research and Clinical Practice.</i> <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> (2018) 143 (34-42).	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
46	Webb N., Orme M., Witkowski M., Nakanishi R., Langer J., A Network Meta-Analysis Comparing Semaglutide Once-Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists in Japanese Patients with Type 2 Diabetes, <i>Diabetes Ther.</i> 2018 Jun;9(3):973-986.	Niewłaściwe komparatory (brak porównania SEM vs komparatory)
47	Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Benefits and Harms of Once-Weekly Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Treatments: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Ann Intern Med.</i> 2016 Jan 19;164(2):102-13. doi: 10.7326/M15-1432. Epub 2015 Dec 8.	Niewłaściwa interwencja (brak włączonych badań dla SEM)
48	Zhang Y. S., Weng W. Y., Xie B. C., Meng Y., Hao Y. H., Liang Y. M., Zhou Z. K., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fracture risk: a network meta-analysis of randomized clinical trials, <i>Osteoporos Int.</i> 2018 Dec 29(12):2639-2644.	Niewłaściwe komparatory (brak porównania SEM vs komparatory)
49	Wang H.; Liu Y.; Tian Q.; Yang J.; Lu R.; Zhan S.; Haukka J.; Hong T., Incretin-based therapies and risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> (2018) 20:4 (910-920).	Niewłaściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)
50	Witkowski M, Wilkinson L, Webb N, Weids A, Glah D, Viazic H. A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis Comparing Once-Weekly Semaglutide with Other GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving 1-2 Oral Anti-Diabetic Drugs. <i>Diabetes Ther</i> (2018) 9:1149-1167	Niewłaściwe komparatory (brak porównania SEM vs komparatory)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
51	Zhu J., Yu X., Zheng Y., Li J., et al., Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map, <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> 2020 8 :3 (192 - 205).	Nie właściwy komparator - placebo (wyniki do badania SUSTAIN 6)

14.7 Kwestionariusze w badaniu SUSTAIN 5

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

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

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

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

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

Kwestionariusz składa się z 8 pozycji oceniających satysfakcję stosowanego leczenia, z których każda jest oceniana na 7-punktowej skali Likerta w zakresie od 0 do 6.³⁵

W badaniu SUSTAIN 5 satysfakcja z leczenia jest sumą 6 z 8 pozycji i wynosi od 0 do 36 punktów.

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

14.8 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

BADANIA PIERWOTNE

Tab. 93. Krytyczna ocena badania SUSTAIN 5.

SUSTAIN 5					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Interwencje	Funkcje końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne z randomizacją	90 ośrodków w 5 krajach (Niemcy, Japonia, Serbia, Słowacja, Stany Zjednoczone)	Doświadczeni chorzy z cukrzycą typu 2, którzy stosowali uprzednio insulinę bazową w monoterapii lub w połączeniu z metforminą 0 kres obserwacji: 35 tyg.	SEM0,5 mg (N=132) SEM1 mg (N=131) PLA (N=133)	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA_{1c}; zmiana masy ciała; odsetek chorych z HbA_{1c} <7,0% [53 mmol/mol]; odsetek chorych z HbA_{1c} <6,5% [48 mmol/mol]; odsetek chorych z HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wagę; zmiana poziomu stężenia glukozy w osoczu na czczo (FG); zmiana poziomu stężenia glukozy w osoczu - pomiar własny (5MVG); zmiana dawki insuliny; wpływ na masę ciała (zmiana BMI, odsetek chorych ze zmianą masy ciała ≥5%, odsetek chorych ze zmianą masy ciała ≥10%, zmiana obwodu talii); wpływ na układ sercowo-naczyniowy (zmiana DBP, SBP); ocena gospodarki lipidowej (poziom lipidów na czczo); jakość życia; bezpieczeństwo 	AOTMT: IIIA Jedak: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 18 lat (w Japonii ≥ 20 lat) z cukrzycą typu 2; stosowanie insuliny podstawowej (insulina glargina, insulina detemir, insulina degludec i/lub insulina NPH) w dawce minimum 0,25 IU/kg/d i/lub 20 IU/d) w monoterapii lub w połączeniu z metforminą przez 90 dni przed badaniem przesiewowym; HbA_{1c} 7,0%-10,0% [53,0-85,8 mmol/mol] 			<ul style="list-style-type: none"> stosowanie innego leku przed włączeniem, niż wymienione w kryteriach włączenia, w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym (z wyjątkiem krótkodziałającego insuliny bolus przez mniej niż 7 dni); zapalenie trzustki (ostre lub przewlekłe); wystąpienie u członków rodziny niska tarzały niska rdzenia stopa tarzały bądź mroziej kwasica ketowa tości wewnątrzwydzielniczej typu 2; 		

SISTAIN 5	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężkie zaburzenia czynności nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] <30 mL/min/1,73 m²); ▪ więcej niż trzy epizody ciężkiej hipoglikemii w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; ▪ retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca ostrego leczenia; ▪ ciężka, karmienie piersią lub planowa rezygnacja z ciąży.
Komentarz:	
-	

BADANIA WTÓRNE

Tab. 94. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Avgerinos 2018.

Avgerinos 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	randomizowane badania kliniczne	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	Preparaty z grupy GLP-1, w tym 5BM	<ul style="list-style-type: none"> zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu, częstość występowania retinopatii cukrzycowej, zmiana eGFR, zmiana poziomu HbA_{1c}; częstość występowania obrzęku płamki żółtej, odwarstwienia siatkówki, krwotoku siatkówkowego lub krwotoku szklistego
Przeszukane bazy danych, data odciążenia		Włączone badania		
MEDLINE, Embase and The Cochrane Library z data odciążenia 11 czerwca 2018 r., za pomocą strategii wyszukiwania		60 badań, w których porównywano leki z grupy GLP-1 z placebo lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi		

Tab. 95. Krytyczna ocena opracowania wtórnego CADTH 2019

CADTH 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	opublikowane i nieopublikowane randomizowane badania kliniczne	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, niewystarczająco kontrolowani za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> - diety i ćwiczeń, - monoterapii metforminą lub w połączeniu z sulfonylmoocznikiem, - insuliny w połączeniu z metforminą 	semaglutyl w dawce 0,5 mg lub 1 mg kompatory: MET, SUL, inhibitory SGLT2, inne analogi receptora GLP-1, insuliny, analogi insuliny, placebo itd.	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c}, zmiana masy ciała, zmiana BMI, zmiana SBP i DBP, gospodarka lipidowa, bezpieczeństwo MACE, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawet mięśnia sercowego niezależny od zgonu, uda niezależny od zgonu,

CADTH 2019			
			<ul style="list-style-type: none"> • jakość życia,
Przeszukane bazy danych, data odciążenia		Włączone badania	
MEDLINE, EMBASE z datą odciążenia 21 grudnia 2018 r. (wprowadzono regularne powiadomienia w celu aktualizacji wyszukiwań)		8 badań, w których oceniano skuteczność bezpieczeństwa skuteczności bezpieczeństwa semaglutylu w porównaniu z placebo lub innymi lekami	

Tab. 96. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Hussein 2020.

Hussein 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Intencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny i meta-analiza sieciowa	randomizowane badania kliniczne	cukrzyca typu 2	Preparaty z grupy GLP-1, w tym SEM i inhibitory SGLT2	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c}, • zmiana masy ciała, • zmiana SBP i DBP, • zmiana obwodu talii, • zmiana TC, HDL, LDL, trójglicerydów, • zmiana częstości rytmu serca • zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odciążenia		Włączone badania		
PubMed, Cochrane i Web of Science z datą odciążenia 24 kwietnia 2019 r.		64 badania, w 28 badaniach, w których oceniano inhibitory SGLT2, w 18 badaniach krótkodziałające, a w 30 długodziałające a na logi receptora GLP-1		

Tab. 97. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Kanters 2019.

I sierpień 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny i meta-analiza sieciowa	randomizowane badania kliniczne	Dorośli chorzy z cukrzyą typu 2, lewaniu uprzednio 1-20AD	Semaglutyl w dawce 0,5 mg i 1 mg Inhibitory SGLT-2	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA_{1c}; odsetek kataryahz HbA_{1c} <7,0%; zmiana masy ciała; zmiana skurczowego ciśnienia krwi (SBP); zmiana stężenie glukozy na czczo (FPG)
Przeszukane bazy danych, data odciążenia		Włączone badania		
MEDLINE, EMBASE, CENTRAL z data odciążenia 16 sierpnia 2017 r. (aktualizacja przeglądu)		21 badań (48 publikacji) oceniających skuteczność semaglutylu lub inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych z cukrzyą typu 2 uprzednio leczonych 1-20AD		

Tab. 98. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Li 2018.

li 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	Dorośli chorzy z cukrzyą typu 2	Preparaty z grupy GLP-1, w tym SEM	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA_{1c}; zmiana masy ciała; zmiana BMI; zmiana obwodu talii; zmiana FPG; zmiana SWPG; zmiana skoków glikemii po posiłku; odsetek kataryahz HbA_{1c} <7,0%; odsetek kataryahz HbA_{1c} <6,5%; ocena gospodarki lipidowej (zmiana TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolnych kwasów tłuszczowych); wpływ na układ sercowo-naczyniowy (zmiana DBP, SBP, częstości rytmu serca); jakość życia; zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii.
Przeszukane bazy danych, data odciążenia		Włączone badania		

li 2018	
Pubmed, Cochrane Library, Embase, clinicaltrials.gov z datą odciążenia do 18 stycznia 2018.	11 kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących semaglutyl z innymi preparatami z grupy GLP-1 (w tym z insuliny glargine).

Tab. 99. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Witkowski 2018.

Witkowski 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	Preparaty z grupy GLP-1, w tym SEM	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA_{1c}; odsetek zdarzeń: HbA_{1c} <7,0%; odsetek zdarzeń: HbA_{1c} <6,5%; zmiana masy ciała; zmiana SBP, odsetek zdarzeń ze zmianą masy ciała o ≥5% i o ≥10%, zmiana FPG, zmiana BM, bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)
Przeszukane bazy danych, data odciążenia			Włączone badania	
PubMed/Medline, Embase i Cochrane Library, z datą odciążenia do 16 sierpnia 2017 r. Dodatkowo przeszukano: abstrakty konferencyjne International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR; 2014-2017), International Diabetes Federation (IDF; 2013 i 2015), oraz American Diabetes Association (ADA; 2014-2017			12 badań	

Tab. 100. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zhu 2019.

Zhu 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	badanie kliniczne z randomizacją	cukrzyca typu 2	Preparaty z grupy GLP-1, w tym SEM	<ul style="list-style-type: none"> MACE (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, udar, ostry zawał mięśnia sercowego, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe), zgon,

Zhu 2019			
			<ul style="list-style-type: none"> zgodz z przyczyny sercowo-naczyniowej, zmiana HbA_{1c}, zmiana masy ciała,
Przeszukane bazy danych, data odciąża		Włączane badania	
PubMed, EMBASE i The Cochrane Library z data odciąża grudzień 2018 r.		41 badań	

14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 101. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 14.5	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,	2.2, 5.1	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.5	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn	4.2	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu ,		
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania ,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii ,	4.2.1	
	charakterystyki grupy osób badanych ,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane ,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu ,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem ,	4.2.6	
	wskazanie źródeł finansowania badania ,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5,6	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		

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

Spis rysunków

Ryc. 1. Zakres wskazań dla semaglutylu podawanego podskórnie, u chorych z cukrzycą typu 2 oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym.	18
Ryc. 2. Schemat metaanalizy sieciowej KanTERS 2019.	35
Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla semaglutylu podawanego podskórnie (diagram QUOROM/PRISMA).	40
Ryc. 4. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA (OR). .	50
Ryc. 5. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA (RD). .	50
Ryc. 6. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA (OR). ...	51
Ryc. 7. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA (RD).	51
Ryc. 8. HbA _{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30 tyg, SEM 0,5 mg vs PLA, (%).	60
Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Odsetek pacjentów HbA _{1c} < 7%, HbA _{1c} ≤ 6,5%, HbA _{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (OR).	61
Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Odsetek pacjentów HbA _{1c} < 7%, HbA _{1c} ≤ 6,5%, HbA _{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (RD).	62
Ryc. 11. Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 0,5 mg vs PLA, (kg).	63
Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10% (OR).	64
Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10% (RD).	64
Ryc. 14. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30 tyg. (MD).	66
Ryc. 15. HbA _{1c} - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30 tyg, SEM 1 mg vs PLA, (%).	68
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Odsetek pacjentów HbA _{1c} < 7%, HbA _{1c} ≤ 6,5%, HbA _{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (OR).	69
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Odsetek pacjentów HbA _{1c} < 7%, HbA _{1c} ≤ 6,5%, HbA _{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (RD).	69
Ryc. 18. Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 1 mg vs PLA, (kg).	70
Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10% (OR).	71
Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10% (RD).	72

Ryc. 21. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30 tyg. (MD).....	74
Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	85
Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	85
Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	86
Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	86
Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zgony (RD). ..	87
Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	87
Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	87
Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	88
Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	88
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	89
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	89
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).	89
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).	90
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).	90
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).	90
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym (OR).	91
Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym (RD).	91
Ryc. 39. Średnie stężenie amylazy w ciągu 30 tygodniu - badanie SUSTAIN 5: SEM vs PLA.	92
Ryc. 40. Średnie stężenie lipazy w ciągu 30 tygodniu - badanie SUSTAIN 5: SEM vs PLA.	92
Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Hipoglikemia (OR).	93
Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Hipoglikemia (RD).	94

Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (OR).	95
Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (RD).	95
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR).	97
Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD).	98
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	99
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	99
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	100
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	100
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zgony (RD).	101
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	101
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	101
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	102
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	102
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	103
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).	103
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).	104
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).	104
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).	104
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).	105
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym (OR).	105
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym (RD).	105

Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Hipoglikemia (OR),	107
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Hipoglikemia (RD),	107
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (OR),	108
Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (RD),	109
Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR),	110
Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD),	111
Ryc. 70. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR),	118
Ryc. 71. Niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR),	119
Ryc. 72. Udar niezakończony zgonem w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR),	119
Ryc. 73. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA (HR),	120
Ryc. 74. Kontrola glikemii w badaniu SUSTAIN 6 (% ₁ , mmol /mol),	121
Ryc. 75. Masa ciała w badaniu SUSTAIN 6 (kg),	122
Ryc. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA. Wybrane zdarzenia niepożądane (OR),	124
Ryc. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA. Wybrane zdarzenia niepożądane (RD),	125
Ryc. 78. Analiza czasu do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego, jego składowych oraz zgonu bez względu na przyczynę (SUSTAIN 6),	140
Ryc. 79. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu (SUSTAIN 6),	140
Ryc. 80. Witkowski 2018. Wyniki metaanalizy sieciowej. Mediany rang [95%CI],	144
Ryc. 81. SUSTAIN 1-7. Zmiana HbA _{1c} (a) oraz masy ciała (b) w stosunku do wartości początkowej (%). ³³	145
Ryc. 82. Redukcja masy ciała w badaniu SUSTAIN 5 w zależności od BMI,	146

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy skuteczności SEM 0,5 mg vs inhibitory SGLT-2.	10
Tab. 2. Wyniki analizy skuteczności SEM 1 mg vs inhibitory SGLT-2.	10
Tab. 3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA.	11
Tab. 4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA.	12
Tab. 5. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	19
Tab. 6. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ). ⁷	23
Tab. 7. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018. ⁷	23
Tab. 8. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019-2025. ⁷	23
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu podawanego podskórnie w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 29.04.2020 r.	30
Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu podawanego podskórnie w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 29.04.2020 r.	31
Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu podawanego podskórnie w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 29.04.2020 r.	31
Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu podawanego podskórnie w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 29.04.2020 r.	31
Tab. 13. Witkowski 2018. Wyniki metaanalizy sieciowej. Mediany rang [95%CI].	37
Tab. 14. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.	43
Tab. 15. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.	43
Tab. 16. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.	44
Tab. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	44
Tab. 18. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	45
Tab. 19. Charakterystyka populacji w badaniu SUSTAIN 5.	46
Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.	47
Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu SUSTAIN 5. ..	49
Tab. 22. Chorzy, którzy przegrali leczenie w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA.	50
Tab. 23. Chorzy, którzy przegrali leczenie w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA.	50

Tab. 24. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 08.05.2020 r.	51
Tab. 25. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialregister.eu - data ostatniego przeszukania: 08.05.2020 r.	52
Tab. 26. Analiza skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2. Kontrola glikemii.	55
Tab. 27. Analiza skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2. Masa ciała.	56
Tab. 28. Analiza skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.	56
Tab. 29. Analiza skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2. Kontrola glikemii.	57
Tab. 30. Analiza skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2 Masa ciała.	58
Tab. 31. Analiza skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.	59
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Kontrola glikemii. 59	
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Odsetek pacjentów HbA _{1c} < 7%, HbA _{1c} ≤ 6,5%, HbA _{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze. ..	60
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Masa ciała.	62
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%.	63
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Ciśnienie krwi, częstość rytmu serca.	64
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Gospodarka lipidowa.	65
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Kontrola glikemii. ..	67
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Odsetek pacjentów HbA _{1c} < 7%, HbA _{1c} ≤ 6,5%, HbA _{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze. ..	68
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Masa ciała.	70
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%.	71
Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Ciśnienie krwi, częstość rytmu serca.	72
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Gospodarka lipidowa.	73
Tab. 44. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5.	76
Tab. 45. Zestawienie działań niepożądanych raportowanych w badaniach klinicznych dla semaglutynu i inhibitorów SGLT-2 na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego. ^{10,17,18,19}	79
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.	85
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.	86

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zgony.....	86
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	87
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.	88
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.....	88
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.	89
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.....	90
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym.	91
Tab. 55. Zmiana stężenia amylazy i lipazy u chorych w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA.....	92
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Hipoglikemia.	93
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.....	94
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane.	96
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	99
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.....	100
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zgony.....	100
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.....	101
Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.	102
Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.....	102
Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.	103
Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.....	104
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym.	105
Tab. 68. Zmiana stężenia amylazy i lipazy u chorych w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA.	106
Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Hipoglikemia.	106

Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.	108
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane.	109
Tab. 72. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu SUSTAIN 6.....	113
Tab. 73. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 6, cz.1.	115
Tab. 74. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 6, cz.2.	115
Tab. 75. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w badaniu SUSTAIN 6.	116
Tab. 76. Wybrane wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6.....	122
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6: SEM vs PLA. Wybrane zdarzenia niepożądane.	123
Tab. 78. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd.	127
Tab. 79. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd.	129
Tab. 80. Porównanie zmian wartości HbA _{1c} dla poszczególnych grup w badaniach SUSTAIN 5 i 6.	141
Tab. 81. Porównanie zmian masy ciała dla poszczególnych grup w badaniach SUSTAIN 5 i 6.	141
Tab. 82. Wyniki analizy skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2 na podstawie metaanalizy sieciowej Kanters 2019.....	149
Tab. 83. Wyniki analizy skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2 na podstawie metaanalizy sieciowej Kanters 2019.	150
Tab. 84. Wyniki analizy skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA.	152
Tab. 85. Wyniki analizy skuteczności w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA.	155
Tab. 86. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 0,5 mg vs PLA.	158
Tab. 87. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 5: SEM 1 mg vs PLA.	160
Tab. 88. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2 cz. 1. (Avgerinos 2019, CADTH 2019, Hussein 2020, Kanters 2019, Li 2018, Witkowski 2018 i Zhu 2019).....	164
Tab. 89. Arkusz oceny badania wg Jadad.	167
Tab. 90. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	170
Tab. 91. Spis badań włączonych do przeglądu.	177
Tab. 92. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	178
Tab. 93. Krytyczna ocena badania SUSTAIN 5.....	185
Tab. 94. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Avgerinos 2018.	187
Tab. 95. Krytyczna ocena opracowania wtórnego CADTH 2019.	187
Tab. 96. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Hussein 2020.	188
Tab. 97. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Kanters 2019.....	189

Tab. 98. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Li 2018.....	189
Tab. 99. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Witkowski 2018.....	190
Tab. 100. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zhu 2019.	190
Tab. 101. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).....	192

Bibliografia

¹ Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferović J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M, Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, De Boer RA, Mullens W, Lopatin Y, Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S, Rosano GMC. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020 Feb;22(2):196-213.

² Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2019 Aug 31. pii: ehz486.

³ Intema Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019.

⁴ International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, Ninth edition 2019.*

<https://diabetesatlas.org/en/resources/> [dostęp: 18.05.2020 r.].

⁵ Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wójtyczek K, Sieradzki J, Matecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. *Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy. Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.

⁶ AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wirdagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna, październik 2013. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AWA/254_AWA_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_2013.10.24.pdf [dostęp 18.05.2020 r.].

⁷ NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=45> [dostęp: 18.05.2020 r.].

⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 18.05.2020 r.]

⁹ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2019). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. *Diabetologia Praktyczna*, 2019, 5(1), 1-110.

¹⁰ Ozempic®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004174/WC500244163.pdf [dostęp 1.07.2020 r.]

¹¹ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.

¹² Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ Arora VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, Rowe E, De Vries JH. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 May;5(5):355-366.

¹⁶ Kanters S., Wilkinson L., Vrazic H., Sharma R., Lopes S., Popoff E., Druyts E., Comparative efficacy of once-weekly semaglutide versus SGLT-2 inhibitors in patients inadequately controlled with one to two oral antidiabetic drugs: a systematic literature review and network meta-analysis, *BMJ Open.* 2019 Jul 23;9(7):e023458

¹⁷ Jardiance. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 1.07.2020 r.]

¹⁸ Invokana. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 1.07.2020 r.]

¹⁹ Forxiga. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 1.07.2020 r.]

²⁰ Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded. Press release 26/07/2013. <https://www.ema.europa.eu/en/news/investigation-glp-1-based-diabetes-therapies-concluded> [dostęp 20.05.2020 r.]

²¹ Minutes of PRAC meeting on 14-17 January 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf [dostęp 20.05.2020 r.]

²² FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm343187.htm> [dostęp 20.05.2020 r.]

²³ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 14.05.2020 r.]

²⁴ Sharma R, Wilkinson L, Vrazic H, et al. Comparative efficacy of once-weekly semaglutide and SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic literature review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(9):1595-1603.

²⁵ Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, et al. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020 22(7):1035-1046.

²⁶ Lingvay I., Catarig A. M., Frias J. P., Kumar H., Lausvig N. L., Le Roux C. W., Thielke D., Viljoen A., McCrimmon R. J., Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial, *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Nov;7(11):834-844.

²⁷ Consoli A., Fomoso G., Baldassarre M. P. A., Febo F., A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment., *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Mar;17(3):293-302.

²⁸ Husain M., Bain S. C., Jeppesen D. K., Lingvay I., Sørrig R., Treppendahl M. B., Vilsbøll T., Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk, *Diabetes Obes Metab.* 2020 Mar;22(3):442-451.

²⁰ Vilsbøll T., S. C. Bain, et al. (2017). Semaglutide Provides Sustained Reductions in Body Weight over Two Years in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 66(Vilsbøll T.; Bain S.C.; Consoli A.; Davies M. J.; Bergan E.Q.; Hansen O.; Lingvay I.) Helleup, Denmark, Swansea, United Kingdom, Chieti, Italy, Leicester, United Kingdom, Søborg, Denmark, Dallas, TX): A299-A300.

²¹ Davies, M. J., J. Ludemann. Semaglutide Provides Superior Body Weight Reduction across Sustain 1-5 Clinical Trials. *Diabetic Medicine* 35. Diabetes Research Centre, University of Leicester, Leicester, United Kingdom: 82.

²² Palanisamy S, Yien ELH, Shi LW, Si LY, Qi SH, Ling LSC, Lun TW, Chen YN. Systematic Review of Efficacy and Safety of Newer Antidiabetic Drugs Approved from 2013 to 2017 in Controlling HbA1c in Diabetes Patients. *Pharmacy (Basel)*. 2018 Jun 27;6(3). pii: E57. doi: 10.3390/pharmacy6030057.

²³ Palmanhani, M., V. R. Aroda. Semaglutide Consistently Reduces Both Fasting and Postprandial Glucose Levels across Sustain 1-5 Clinical Trials. *Diabetology and metabolic syndrome*. Conference: 21st brazilian diabetes society congress. Brazil DOI: 10.1186/s13098-018-0315-8

²⁴ Aroda V. R., Ahmann A., Cariou B., Chow F., Davies M. J., Jódar E., Mehta R., Voo V., Lingvay I., Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials, *Diabetes & Metabolism*, 2019, 45, 5, 409-418.

²⁵ Ahrén B., Atkin S. L., Charpentier G., Warren M. L., Wilding J. P. H., Birch S., Holst A. G., Leiter L. A., Semaglutide Induces Weight Loss in Subjects With Type 2 Diabetes Regardless of Baseline BMI or Gastrointestinal Adverse Events in the SUSTAIN 1 to 5 Trials, *Diabetes Obes Metab*. 2018 Sep;20(9):2210-2219.

²⁶ Bradley C., Gamsu D.S. Guidelines for encouraging psychological well-being report of working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabetes. *Diabet. Med*. 1994; 11: 510--516.